

BETYDNINGEN AF KOSTENS FEDT- KVALITET FOR SYGDOMSRISIKO - MED SPECIEL FOKUS PÅ KORONAR HJERTESYGDOM

Lars Ovesen

INDHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	4
FORKORTELSER	5
INDLEDNING	6
KOSTENS FEDT	7
FEDTSYRER.....	7
MÆTTEDE FEDTSYRER	9
UMÆTTEDE FEDTSYRER	11
n-3 fedtsyrer.....	12
Trans-fedtsyrer.....	13
Essentielle fedtsyrer	14
ANDET FEDT.....	15
KORONAR HJERTESYGDOM	15
Patogenese.....	15
Lokalisation.....	16
BLODETS LIPOPROTEINER	17
RISIKOFAKTORER	18
Lipider.....	19
Lipoproteiner.....	19
Hæmostase.....	21
Insulinresistens	21
FEDT I KOSTEN OG BLODETS LIPIDER OG LIPOPROTEINER	21
Betydningen af mættet og umættet fedt.....	22
Betydningen af individuelle fedtsyrer	24
Postprandial lipæmi	26
FEDT I KOSTEN OG INSULINRESISTENS	27
FEDT I KOSTEN OG HÆMOSTASE	28
FEDTKVALITET OG KORONAR HJERTESYGDOM	30
Individuelle mættede fedtsyrer og koronar hjertesygdom	31
TRANS-FEDTSYRER	32
n-3 FEDTSYRER	32

Konklusion.....	33
CEREBROVASKULÆR SYGDOM	34
Konklusion.....	35
ANDRE NEUROLOGISKE SYGDOMME	35
Parkinson's sygdom	35
Alzheimer's sygdom	35
Sklerose.....	36
Konklusion.....	36
FEDME	37
Konklusion.....	38
FORHØJET BLODTRYK	38
Konklusion.....	39
GALDESTEN.....	40
Konklusion.....	40
KRÆFT.....	40
TYKTARMSKRÆFT.....	41
BRYSTKRÆFT	42
BLÆREHALSKIRTELKRÆFT.....	42
ANDRE KRÆFTSYGDOMME	43
Lungekræft	43
Æggestokkræft.....	43
Non-Hodgkin lymfom	44
Bugspytkirtelkræft	44
Livmoderkræft.....	44
Hudkræft.....	44
Konklusion.....	45
MACULADEGENERATION.....	45
Konklusion.....	45
IMMUNSYSTEMET	46
Konklusion.....	47
SAMLET KONKLUSION	47
REFERENCER.....	49

FORORD

Der har længe været stor faglig interesse for forskellige mættede fedtsyrers effekt på blodets kolesterolværdi og risiko for hjertesygdom. I de senere år er andre sygdomme også blevet inddraget i denne interesse – fx fedtsyrernes betydning for forskellige sygdomme i hjernen, kræftsygdomme og sukkersyge. Der findes også en stor og kompliceret forskning om andre fedtsyrers betydning for risikoen for en række almindelige sygdomme.

Denne gennemgang fokuserer primært på betydningen af de mættede fedtsyrer for sygdomsudvikling og specielt for udviklingen af koronar hjertesygdom. Andre fedtsyrer, bl.a. n-3 fedtsyrer og trans-fedtsyrer er også omtalt, men kun i konklusive vendinger. Der er ikke tale om en systematisk gennemgang, men de væsentligste videnskabelige arbejder er medinddraget, idet hovedvægten er lagt på fremadrettede undersøgelser.

Litteraturgennemgangen er afsluttet den 1. april 2005.

Bagsværd den 17. april 2005

Lars Ovesen

FORKORTELSER

ALA:	Alfa-linolensyre
CAD:	Koronar hjertesygdom
CVD:	Cerebrovaskulær sygdom
CYM:	Kylomikron
DHA:	Dokosahexaensyre
EFA:	Essentiel fedtsyre
EPA:	Eikosapentaensyre
FA:	Fedtsyre
FVII:	Faktor VII
HDL:	High-density-lipoprotein
IR:	Insulin resistens
KH:	Kulhydrat
lb-LDL:	large-boyant-low-density-lipoprotein
LDL:	Low-density-lipoprotein
LP[a]:	Lipoprotein[a]
MUFA:	Monoumættet fedtsyre
n-3FA:	n-3 Fedtsyre
n-6FA:	n-6 Fedtsyre
n-3LCFA:	n-3 Langkædet fedtsyre
PAI-1:	Plasminogen-aktivator-inhibitor-1
PD:	Parkinson's sygdom
PUFA:	Polyumættet fedtsyre
SCFA:	Kortkædet fedtsyre
sd-LDL:	small-dense-low-density-lipoprotein
SFA:	Mættet fedtsyre
T-C:	Total kolesterol
TG:	Triglycerid
tPA:	Vævs-plasminogen-aktivator
TransFA:	Trans-fedtsyre
UFA:	Umættet fedtsyre
VLDL:	Very-low-density-lipoprotein

INDLEDNING

Et højt indtag af mættet fedt (SFA = Saturated Fatty Acid) i den vestlige verden øger risikoen for koronar hjertesygdom (CAD = Coronary Artery Disease) og måske også for en række andre kroniske sygdomme. Der har derfor længe været videnskabelig konsensus om, at indtaget af SFA bør nedbringes. Diskussionen vedrørende betydningen af kostens fedt er de sidste årtier imidlertid blevet mere differentieret. Der er bl.a. kommet øget fokus på betydning af individuelle fedtsyrer (FA = Fatty Acid) eller fedtsyregrupper, bl.a. n-3 fedtsyrer (n-3FA), trans-fedtsyrer (trans-FA) og de enkelte SFA eller grupper af SFA, for risiko for CAD, ofte bedømt ud fra de enkelte FA's virkning på en række andre biologiske og fysiologiske risikofaktorer end de klassiske lipider og lipoproteiner.

Den voksende interesse for betydningen af de individuelle FA i kosten kommer til udtryk i de nye nordiske næringsstofanbefalinger fra 2004 [Nordic Nutrition Recommendations 2004]: *"The fat composition of the diet should be modified, primarily by reducing the intake of both saturated fatty acids and trans fatty acids. A reduction in the intake of foods rich in saturated fatty acids is generally accompanied by a reduction in the intake of cholesterol. The saturated fatty acids lauric, myristic and palmitic acid, trans fatty acids and cholesterol increase serum LDL-cholesterol, which is a strong risk factor for coronary heart disease"*.

Der er således almindelig konsensus om berettigelsen af at reducere kostens SFA. Der er imidlertid nogen diskussion i faglitteraturen om, hvad der skal spises i stedet [German og Dillard 2004], bl.a. fordi udskiftning af SFA med kulhydrater (KH) ændrer blodets lipidprofil i u hensigtsmæssig retning (se nedenfor) og udskiftning af SFA med umættede fedtsyrer (UFA = Unsaturated Fatty Acid) øger risikoen for lipid peroxidation og oxidation af low-density-lipoprotein-kolesterol, som er atherogent [Reaven et al. 1994].

Det er især i relation til risiko for CAD, at diskussionen om betydningen af kostens fedtkvalitet har stået. Derfor vil denne gennemgang primært omhandle sammenhængen mellem CAD og fedtkvalitet, idet hovedvægten vil blive lagt på sammenhængen mellem indtaget af SFA, og specielt indtaget af de enkelte SFA, og risiko for CAD.

Der skal gøres opmærksom på, at ændringer i et energigivende næringsstof i en kost altid vil indebære modsatrettede ændringer i et andet energigivende næringsstof (såfremt kostens samlede energiindhold holdes konstant). Disse "modsatrettede" skift (som også kaldes multikollinearitet) er konfunderende faktorer i kliniske og epidemiologiske undersøgelser. Multikollinearitet vanskeliggør tolkningen af resultaterne, fordi det ikke kan udredes om det fx er et øget indhold af SFA i kosten eller et (tilsvarende) nedsat indhold af andre energigi-

vende næringsstoffer, der betinger en given ændring i lipoproteinindholdet i blodet.

KOSTENS FEDT

Til fedt regnes en række stoffer med forskellig kemisk opbygning, men som alle har det til fælles, at de er uopløselige i vand og opløselige i organiske opløsningsmidler som fx æter og alkohol. Fedt er ligesom KH opbygget af kulstof, ilt og brint. Fedt er en koncentreret energikilde sammenlignet med KH eller protein. Medens fedt indeholder 36 kJ/g, er energiindholdet i kostens KH og protein begge 16 kJ/g. Som følge af det høje energiindhold per vægtenhed er fedt også den foretrukne depotform for energi hos mennesket. Kostens fedt tilfører - ud over energi - essentielle (livsnødvendige) FA og fedtopløselige vitaminer. Desuden er kostens fedt bærer af mange af madens smagsstoffer.

Hovedparten af det fedt, der findes i naturen og dermed i kosten, er blandinger af triglycerider (TG). Et TG er opbygget af et molekyle glycerol og tre FA, som oftest vil være forskellige. FA udgør over 90 % af vægten af TG. Den fysiske og ernæringsmæssige egenskab af TG er i høj grad bestemt af hvilke slags FA, der indgår i TG (samt til en vis grad hvor de er placeret i glycerolen). Længden af FA's kulstofkæde og antal samt positionen af dobbeltbindinger, og geometrien af dobbeltbindingen (cis eller trans) i kæden, spiller en rolle for bl.a. FA's indflydelse på flere af risikofaktorerne for CAD.

Optagelsen af fedt kræver hydrolyse af kostens TG til frie FA, monoglycerider, diglycerider og glycerol. Inde i tarmcellen samles de enkelte komponenter til TG, som inkorporeres i kylomikroner (CYM = ChYloMicrons), der udskilles i tarmens lymfekar og dernæst til kredsløbet. FA med korte kædelængder secernerer fra tarmcellerne direkte ud i leverens portvene (se nedenfor).

FEDTSYRER

FA uden dobbeltbindinger kaldes for SFA. FA, som indeholder dobbeltbindinger, kaldes for UFA - monoumættede fedtsyrer (MUFA), hvis de kun indeholder 1 dobbeltbinding og flerumættede fedtsyrer (PUFA), hvis de indeholder mere end 1 dobbeltbinding. Betegnelsen af en given FA angives som x:y, n-z, hvor x er antallet af kulstofatomer i FA, y er antallet af dobbeltbindinger i FA,

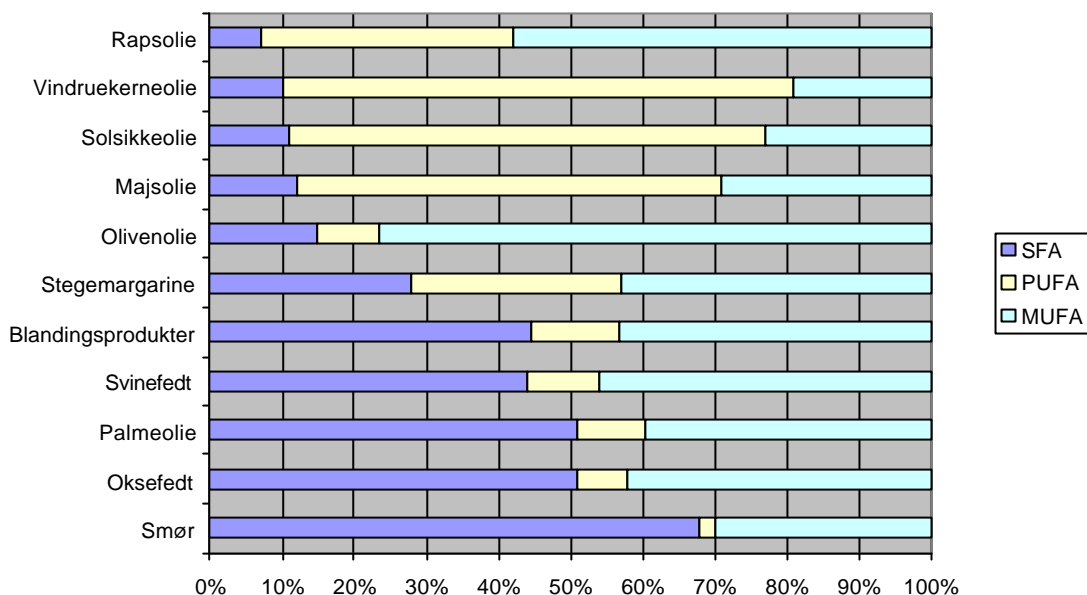
og n-z angiver positionen af den første dobbeltbinding, når man tæller fra den ende af kulstofkæden, hvor methylgruppen sidder. Mange FA har desuden trivialnavne. En række relevante FA er opført i tabel 1.

Tabel 1. Nogle kostmæssigt relevante fedtsyrer og deres opdeling

Fedtsyregruppe og trivialnavn	Forkortelse	Typisk kilde
<i>Mættede fedtsyrer</i>		
Smørsyre	4:0	Smørfedt
Kaprylsyre	8:0	Palmekerneolie
Kaprinsyre	10:0	Kokosolie
Laurinsyre	12:0	Kokosolie
Myristinsyre	14:0	Smørfedt, kokosolie
Palmitinsyre	16:0	Fleste fedtstoffer
Stearinsyre	18:0	Fleste fedtstoffer, kakaofedt
<i>Monoumættede fedtsyrer</i>		
Palmitolsyre	<i>Cis</i> -16:1, n-7	Fiskeolie
Oliesyre	<i>Cis</i> -18:1, n-9	Fleste fedtstoffer
Elaidinsyre	<i>Trans</i> -18:1, n-9	Margarine og andre hydrogenerede plantefedtstoffer
Vaccensyre	<i>Trans</i> -18:1, n-7	Okse-, lamme- og kalvefedt
<i>Polyumættede fedtsyrer</i>		
Linolsyre	<i>All-cis</i> -18:2, n-6	Fleste planteolier
Alfa-linolensyre	<i>All-cis</i> -18:3, n-3	Rapsolie
Arachidonsyre	<i>All-cis</i> -20:4, n-6	Svinefedt
Eikosapentaensyre	<i>All-cis</i> -20:5, n-3	Fiskeolie
Dokosahexaensyre	<i>All-cis</i> -22:6, n-3	Fiskeolie

FA betegnes umættede, fordi de kan optage brint (denne proces kaldes hydrogenering eller brintning). Hydrogenering fjerner dobbeltbindingen og omdanner UFA til SFA. En sådan omdannelse udføres i stor målestok ved produktion af margariner. Hydrogeneringen kan føre til dannelse af trans-FA (se side xx). SFA, MUFA og PUFA findes i alle fedtstoffer, men i stærkt varierende indbyrdes mængdeforhold (se figur 1).

Figur 1. Fordelingen af mættede, monumættede og polyumættede fedtsyrer i en række fedtstoffer



MÆTTEDE FEDTSYRER

SFA findes i alle væv, hvor de bl.a. indgår i cellernes membraner og bruges som energikilde. Ved lavt indhold af fedt i kosten kan organismen selv danne SFA fra KH (*de novo* syntese). Palmitinsyre er den kvantitativt vigtigste FA i *de novo* syntesen (se figur 2), hvorfra FA med længere kædelængder kan dannes. Kroppen kan selv syntetisere en række UFA fra SFA (fx omdanner enzymet delta-9-desaturase palmitinsyre og stearinsyre til palmitolsyre og oliesyre og enzymet elongase kan forlænge fedtsyrekæden).

Figur 2. Kemisk opbygning af palmitinsyre, den hyppigst forekommende mættede fedtsyre i animalske og vegetabiliske produkter. Palmitinsyre er fast ved stuetemperatur. Dens kemiske formel er $C_{15}H_{31}COOH$. Som navnet antyder findes den i rige mængder i palmeolie, men også i smør, ost, mælk og kød.



Den største andel af SFA (og af fedtet) i den danske kost udgøres af palmitinsyre, efterfulgt af stearinsyre, myristinsyre og laurinsyre. Danske mænd indtager gennemsnitligt 48,2 g/dag (15,8 E %) SFA og kvinder 33,7 g/dag (15,5 E %) (indtagsdata er fra TransFair-undersøgelsen, som benytter data fra den danske nationale kostundersøgelse fra 1995) [Hulshof et al. 1999]. Af det samlede indtag af SFA udgør laurinsyre, myristinsyre og palmitinsyre hos mændene 33,5 g/dag (11,1 E %) og hos kvinderne 25,1 g/dag (10,9 E %), svarende til henholdsvis 70 % og 74 % af indtaget af SFA, medens indtaget af stearinsyre er 9,6 g/dag hos mændene og 8,0 g/dag hos kvinderne, eller henholdsvis 20 % og 24 % af indtaget af SFA.

Over halvdelen af SFA i kosten kommer fra mælkefedt i smør, blandingsprodukter, mælkeprodukter og ost, og omkring 25 % fra kød og kødprodukter, medens omkring 10 % stammer fra andre fedtstoffer, herunder margarine og olier. Palmitinsyre findes i stort set alle fedtstoffer - margarine, smør, mælk, ost og kød. Myristinsyre findes i mælkefedt. Kakaosmør, som bruges til fremstillingen af chokolade, og okse- og lammefedt, er rige på stearinsyre.

SFA med kædelængde på =6 kulstofatomer kaldes kortkædede fedtsyrer (Short Chain Fatty Acid = SCFA), kædelængder på 8-12 kulstofatomer kaldes mellemkædede fedtsyrer (Medium Chain Fatty Acid = MCFA), og ved kædelængder på =14 kulstofatomer kaldes fedtsyrerne for langkædede (Long Chain Fatty Acid = LCFA).

SCFA findes i små mængder i kosten, hovedsageligt i mælkefedt, men produceres i relativt store mængder i tyktarmen ved anaerob fermentering af kostens fibre. Hovedparten af de producerede SCFA (først og fremmest smørsyre) bruges som energikilde af tyktarmens epitelceller. Blodets koncentration af SCFA er meget lav selv ved kostformer, der fremmer produktionen af SCFA.

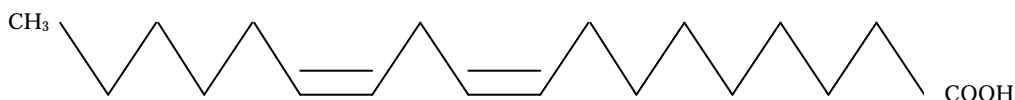
Laurinsyre, og til en vis grad andre MCFA, findes i mindre mængder i mælkefedt. MCFA findes i palmekerneolie og kokosolie (sidstnævnte to olier bruges bl.a. i margarinefremstilling). MCFA er ernæringsmæssigt interessante for kritisk syge patienter, fordi MCFA optages hurtigere til portåresystemet og indgår mere direkte i energistofskiftet (behøver ikke re-esterificering i tarmens epitel eller carnitin for transporten ind i levercellens mitokondrier med henblik på

beta-oxidation og kan desuden forbrændes i cellens peroxisomale system) [Metges og Wolfram 1991].

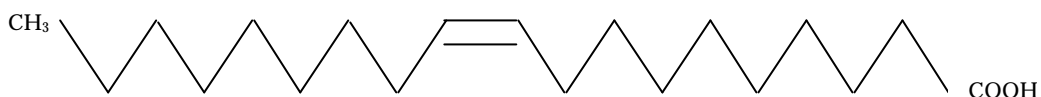
UMÆTTEDE FEDTSYRER

Den mest almindelige PUFA i vores kost er linolsyre (cis,cis-18:2, n-6; se figur 3 med henblik på den kemiske opbygning af linolsyre), medens den almindeligste MUFA er oliesyre (cis-18:1, n-9). En række flydende vegetabiliske olier, fx sojaolie, majsolie og solsikkeolie, er rige på linolsyre. Oliesyre findes også i mange olier, men især olivenolie og rapsolie, er rige på oliesyre. Mennesket har ikke enzymesystemer, der kan introducere dobbeltbindinger længere "fremme" end det 9. kulstofatom. Det betyder, at linolsyre er essentiel for mennesket.

Figur 3. Kemisk opbygning af linolsyre, den hyppigst forekommende flerumættede fedtsyre. Dens kemiske formel er $C_{18}H_{32}O_2$. Linolsyre findes i mange planteolier, især rigeligt i vindrukerneolie, majsolie og solsikkeolie.



Figur 4. Kemisk opbygning af oliesyre, den hyppigst forekommende umættede fedtsyre. Oliesyre er flydende ved stuetemperatur. Dens kemiske formel er $C_{18}H_{34}O_2$. Oliesyre findes i mange planteolier, især i olivenolie og rapsolie.

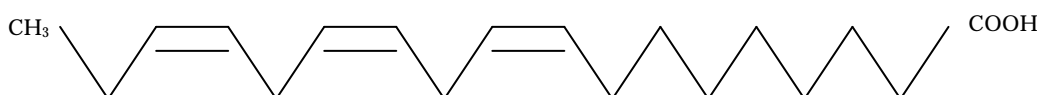


Indtaget af MUFA var i Danmark i 1995 10,7 E % hos mændene og 10,1 E % hos kvinderne [Hulshof et al. 1999]. Oliesyre er den dominerende MUFA, idet indtaget var 26,8 g/dag hos mænd og 18,8 g hos kvinder. PUFA bidrog med 14,5 E % hos danske mænd og 10,9 E % hos danske kvinder. Den dominerende PUFA er linsyre. Indtaget i Danmark af PUFA er 2,2 g/dag hos mænd og 2,1 g/dag hos kvinder. Den største kilde til MUFA er kød og kødprodukter og mælk samt olie og andre fedtstoffer. De væsentligste kilder til indtaget af PUFA er primært olie og fedtstoffer og dernæst kød og kødprodukter.

n-3 fedtsyrer

n-3FA i fisk og andre havdyr består af lange kæder, som er opbygget af 20-22 kulstofatomer og typisk bundet sammen med 5-6 dobbeltbindinger. De bedst kendte langkædede n-3FA (n-3 Long Chain Fatty acid = n-3LCFA) er eikosa-pentaensyre (EicosaPentaenoic Acid = EPA) og dokosa-hexaensyre (DocosaHexaenoic Acid = DHA). Der findes også n-3FA i planter, men de har kortere kædelængde end n-3FA i fisk. Den almindeligste n-3FA i planter er alfa-linolensyre (AlphaLinolenic Acid = ALA; se figur 5), som findes særligt rigeligt i rapsolie og nødder, især i valnødder. ALA omdannes til en vis grad (omkring 10-15 % af indtaget) til EPA og DHA i kroppen.

Figur 5. Kemisk opbygning af en n-3 fedtsyre (alfa-linolensyre). Alfa-linolensyre er en essentiel fedtsyre, der findes i store mængder i rapsolie.

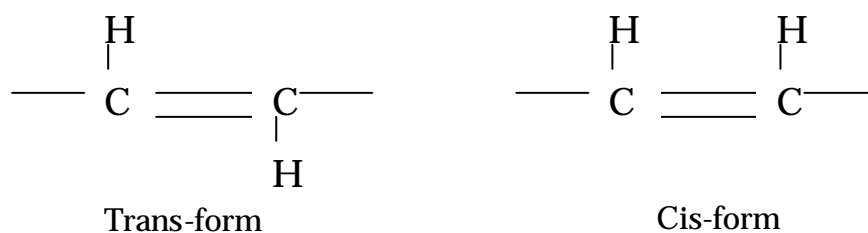


n-3FA indgår sammen med n-6FA i komplicerede mekanismer i stofskiftet, hvor FA gennem flere trin omdannes til en række fysiologisk aktive stoffer, under et kaldet eikosanoider. De eikosanoider, som udgår fra n-3FA (metabolitter af EPA), har andre fysiologiske funktioner end eikosanoider, der udgår fra n-6FA (metabolitter af n-6 FA: arachidonsyre). Fx dannes prostaglandiner (prostaglandiner er iltede, umættede cykliske fedtsyrer, der varetager forskellige hormonlignende funktioner) i PGE₂-serien fra n-6FA, der er mere betændelsesfremmende end prostaglandiner i PGE₃-serien, der dannes fra n-3FA. EPA konkurrerer med arachidonsyre, fordi de begge er substrater for eikosanoiddannende enzymer.

Trans-fedtsyrer

UFA findes i en trans-form og en cis-form, som også kaldes geometriske (eller isomere) former. I cis-formen peger de 2 brintatomer omkring en dobbeltbinding i samme retning, medens de peger i hver sin retning i trans-formen (se figur 6). I planter findes UFA naturligt i cis-form. Trans-dobbeltbindinger medfører, at FA bliver mere udrettet, og det ændrer FA's egenskaber, så den i større grad opfører sig som en SFA (fx er trans -FA faste ved stuetemperatur).

Figur 6. Umættede fedtsyrer findes i to geometriske former: en trans-form og en cis-form. De to former benævnes geometrisk isomere. I trans-formen vender brintatomerne omkring dobbeltbindingen i modsatte retninger, i cis-formen i samme retninger.



Bakterier i tarmen hos drøvtyggere vil i nogen udstrækning omdanne cis-FA i planter til trans-FA (bio-hydrogenering). Trans-FA vil herefter optages og deponeres i fedtvæv og udskilles i mælken. Trans-FA vil derfor findes i kød og mælkeprodukter fra køer, geder og får, og hos mennesket, som spiser kød og mælkeprodukter fra drøvtyggere. Den anden kilde til trans-FA er margarine og de produkter, som indeholder margarine, bl.a. brød og kager. Ved fremstillingen af margarine hærdes (hydrogeneres) de flydende vegetabiliske olier til det faste fedtstof margarine. Denne hydrogenering vil delvis omdanne de naturligt tilstedeværende cis-UFA til SFA og trans-FA.

Trans-FA i såvel animalske som vegetabiliske produkter er isomere former af olier med trans-dobbeltbindingen placeret mellem C6 og C16. Selv om animalske og vegetabiliske trans-FA udgøres af de samme isomere forbindelser, er der forskelle i deres relative indhold. I animalsk fedt dominerer vaccensyre, medens elaidinsyre oftest er den dominerende trans-FA-isomer i vegetabiliske fedtstoffer.

Indtaget af vegetabiliske trans-FA er de senere år faldet betydeligt i Danmark (og i Vesteuropa), dels som følge af en generel nedsættelse af fedtindtaget, og dels fordi fødevareindustrien har nedbragt indholdet af trans-FA i deres produkter.

Konjugeret linolsyre (CLA) udgøres en række konjugerede diene trans-isomere forbindelser af linolsyre. CLA findes overvejende i fedtet fra drøvtyggere og mælkeprodukter herfra. Mere end 90 % af indtaget udgøres af isomeren cis-9, trans-11. Denne forbindelse samt trans-10, cis-12 CLA er de eneste forbindelser, der har en konstateret fysiologisk effekt hos forsøgsdyr. I dyreeksperimentelle undersøgelser har CLA anticarcinogene og antiatherosklerotiske effekter og kan desuden bedre lipidprofilen og nedsætte fedtmassen og øge den magre celle-masse. I humaneksperimentelle undersøgelser har CLA imidlertid ikke haft disse gavnlige effekter [Terpstra 2004].

Essentielle fedtsyrer

Nogle PUFA fungerer i kroppen som vitaminer i den forstand, at tilførsel af små mængder gennem kosten er nødvendig for at forebygge mangelsymptomer. Det gælder for linolsyre og ALA. De to FA kaldes derfor for essentielle fedtsyrer (Essential Fatty Acid = EFA). Behovet for EFA (1-2 % af energiindtaget) er meget lille og dækkes i fuld udstrækning gennem en almindelig gennemsnitskost.

ANDET FEDT

Kolesterol har en helt anden opbygning end TG. Kolesterol er et steroid, som bruges til at danne kønshormoner, galdesyrer og D-vitamin. Kolesterol er også nødvendigt for funktionen af cellemembraner og for strukturen og funktionen af lipoproteiner. Mennesket kan selv danne kolesterol. Kolesterol dannelse er hos de fleste mennesker nøje reguleret, således at et højt indtag nedsætter produktionen i organismen, hvorved kolesterolniveauet i blodet fastholdes. Endelig hører phospholipider, fx lecithin, og de fedtopløselige vitaminer, A-, D-, E- og K-vitamin, også med til kostens fedt.

KORONAR HJERTESYGDOM

Hjerte-karsygdom er den hyppigste dødsårsag i Danmark. I år 2000 kunne der registreres godt 20.000 dødsfald som følge af hjerte-karsygdom, nogenlunde ligeligt fordelt mellem mænd og kvinder. Halvdelen af hjerte-kardødsfaldene skyldes CAD, og en fjerdedel skyldes blodprop i hjernen (CerebroVascular Disease = CVD). CAD er årsag til godt 20 % af samtlige dødsfald i Danmark. Sygdommen rammer især de ældre aldersgrupper, men for mænd sker godt en tredjedel af dødsfaldene før 75 års alderen, medens hver ottende kvinde er under 75 år. Det skønnes, at omkring en kvart million danskere har kroniske gener som følge af CAD. Dødeligheden har fra 1930 til midten af 1960'erne været kraftigt stigende, men har siden været faldende for mænd. For kvinder har dødeligheden været faldende siden 1950.

Patogenese

Atherosklerose (også benævnt arteriosklerose; åreforkalkning) er en samlebetegnelse for en række kroniske degenerative forandringer i arterierne med følgende karakteristika: nedsat elasticitet af karvæggen, forsnævring af karret og en større eller mindre tendens til forkalkning.

Atherosklerose udvikles over mange år, fra de første mikroskopiske forandringer i karvæggen opstår, til atherosklerosen giver kliniske symptomer. De patogenetiske mekanismer, der fører til de karakteristiske forandringer, som be-

nævnes åreforkalkning, har været undersøgt ihærdigt, uden at man dog har nogen sikker forklaring på hele forløbet.

Især startprocessen er usikker, men skyldes måske en fejlfunktion af karrets inderste lag (endothelcellelaget). Fejlfunktionen medfører indtrængen af lipidholdige lipoproteiner, først og fremmest low-density-lipoprotein-kolesterol (LDL-C), i karvæggens inderste lag (intima). I processen indgår formentlig en oxidering (iltning) af LDL-C, som tiltrækker hvide blodceller (makrofager), og som indebærer, at LDL-C lettere optages og ophobes i makrofagerne. Som følge af fedtophobningen dannes en lille ansamling i karret, en såkaldt fedtstribe. Fedtstriber promenerer ikke ind i karret, giver ingen symptomer og er harmløse i den forstand, at de kan tilbagedannes – og ofte bliver fuldstændigt tilbagedannet. Ophobningen af det oxiderede LDL-C betyder, at makrofagerne ændrer udseende, hvorfor de betegnes skumceller [Steinberg 1997].

Makrofagerne og nu også karrets glatte muskelceller ophober gradvis mere og mere kolesterol, som også kan findes aflejret uden for cellerne. Der dannes en kappe af bindevæv omkring læsionen, som omslutter blandingen af celler, fedt og udfældet materiale. Læsionen kaldes på dette stadie et atherosklerotisk plaque. Det atherosklerotiske plaque kan ikke fuldt tilbagedannes, men vil tværtimod ofte tiltage i størrelse. Det kan efterhånden nedsætte blodpassagen i karret så meget, at der opstår symptomer, fx i form af hjertekramper (angina pectoris). Det atherosklerotiske plaque kan også briste og komme i direkte kontakt med blodet. Hvis dette sker, dannes et blodkoagel – en thrombose), som helt kan aflukke for blodtilførslen.

En ændret balance mellem thrombogene og fibrinolytiske egenskaber i blodet og karrets endothel, kan måske, selv om der ikke foreligger brist i det atherosklerotiske plaque, i sig selv give anledning til thrombose [Libby 2001]. Hæmostatiske mekanismer menes i øvrigt at være involveret i udviklingen af atherosklerose [Fuster et al. 1992]. For dette taler eksempelvis den beskyttende effekt af aspirin (som hæmmer syntesen i blodpladerne af en thrombogen faktor - thromboxan A₂) overfor udviklingen af CAD og andre atherosklerotiske sygdomme [Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002]. Forekomsten af makrofager og andre betændelsesceller (lymfocytter) i hele processen, fra de tidlige fedtstriber til den fremskredne komplicerede læsion betyder, at atherosklerose af mange betragtes som en betændelsessygdom på linje med andre kroniske betændelsestilstande [Ross 1999].

Lokalisation

Atherosklerose kan findes i de fleste af kroppens store og middelstore arterier og kan derfor nedsætte eller ophæve blod- og iltforsyningen til mange af krop-

pens organer. Det er dog især hjerte, hjerne og underekstremiteter, der berøres. Tilstopning af blodforsyningen til hjernen medfører apopleksi (slagtilfælde) og til benene claudicatio eller gangræn. Tilstopning af hjertets kransårer, kan udløse et myokardieinfarkt (blodprop i hjertet), og som følge af den manglende iltforsyning til hjertet bliver pumpefunktionen dårlig (hjertesvigt) og der kan opstå rytmeforstyrrelser. Alle disse symptomer kaldes under et for CAD (eller iskæmisk hjertesygdom).

BLODETS LIPOPROTEINER

Det er almindeligt at operere med følgende lipoproteiner (baseret på deres densitet): CYM, very-low-density lipoproteiner (VLDL), LDL og high-density lipoproteiner (HDL). Lipoproteiner karakteriseres af deres indhold af specifikke polypeptider (apolipoproteiner) og lipider. Baseret på deres indhold af lipider kan man inddele lipoproteiner i 3 grupper: 1) triglyceridrige lipoproteiner (primært CYM, VLDL), 2) kolesterol- og kolesterolesterrige lipoproteiner (LDL) og 3) phospholipid- og proteinrige lipoproteiner (HDL).

Lipoproteiner omfatter imidlertid et kontinuert spektrum af partikler med forskellige karakteristika. Ved ultracentrifugering kan VLDL, LDL og HDL således underopdeles 3-5 større distinkte fraktioner.

CYM's primære opgave er at transportere kostens TG fra tarmen til det perifere væv. CYM mister gradvis deres indhold af TG (og bliver til såkaldte CYM-rester ("remnants")), optages af leveren, som secernerer VLDL. Indholdet i VLDL udgøres af CYM-rester, men desuden syntetiseret *de novo* i leveren.

I blodet taber VLDL sit indhold af TG, som optages af kroppens celler, og VLDL får et (relativt) større indhold af kolesterol. Partiklerne benævnes nu LDL (overgangsformen mellem VLDL og LDL henregnes undertiden som et specifikt lipoprotein: IDL = intermediary density lipoprotein), som er den vigtigste kolesteroltransportør i blodet.

Den sidste gruppe af lipoproteiner er HDL, som transporterer kolesterol fra kroppens væv, herunder karvæggen, til udskillelse eller genbrug i leveren [Hill og McQueen 1997].

Lipoproteiner omgives og stabiliseres af forskellige apolipoproteiner. Apolipoproteinet apoB, som syntetiseres af lever og tarm, er dominerende i LDL, men findes også i CYM og VLDL. Det karakteristiske apolipoprotein i CYM og VLDL er apoC, medens det i HDL er apoA (primært apoA-I) [for en oversigt, se Kostner 1983].

Lipoprotein [a] (Lp[a]) produceres i leveren. Lp[a] indeholder som LDL primært apoB, men også apoA. Lp[a]-koncentration i blodet er relativt stabil og hovedsagelig under genetisk kontrol. Den fysiologiske funktion af LP[a] er ikke nærmere kendt.

RISIKOFAKTORER

Allerede for omkring 50 år siden kunne det vises, at sandsynligheden for at en person udviklede CAD kunne forudsiges mange år forinden ved at kende til en eller flere karakteristika hos personen. Disse karakteristika benævnes risikofaktorer.

Risikofaktorer for CAD udgøres af en række sociodemografiske faktorer (fx arv, alder, køn, uddannelse, erhverv), som delvis gennem indflydelse på livsstilen (fx rygning, kostsammensætning, alkoholforbrug og fysisk aktivitet) har en afgørende betydning for niveauet af en række biologiske og fysiologiske (intermediære) risikofaktorer (tabel 2). Kun betydningen af kostens fedtkvalitet (med fedtkvalitet menes i denne gennemgang SFA, MUFA og PUFA) og specifikke FA for de i tabellen nævnte intermediære risikofaktorer vil blive omtalt nedenfor.

Tabel 2. Nogle vigtige selvstændige risikofaktorer for koronar hjertesygdom.

Risikofaktorer betinget af livsstil eller adfærd

- Tobaksrygning
- Fysisk inaktivitet
- Kostosammensætning, fx fedtkvalitet, frugt og grønt, fuldkorn, alkohol

Biologiske og fysiologiske intermediære risikofaktorer

- Fedme, specielt den abdominale form for fedtdeponering
- Insulinresistens
- Dyslipidæmi – højt total kolesterol, LDL-kolesterol og triglycerid, lavt HDL-kolesterol, højt lipoprotein[a]
- Forhøjet blodtryk
- Højt fibrinogen og faktor VII aktivitet samt plasminogen aktivator inhibitor-1 aktivitet.

Lipider

Total kolesterol. Observationelle undersøgelser har vist positiv sammenhæng mellem total kolesterol (T-C) i blodet og risiko for CAD [Chen et al. 1991; Kannel et al. 1971; Martin et al. 1986; Verschuren et al. 1995] og eksperimentelle undersøgelser, at en nedsættelse af T-C nedsætter risikoen for CAD [LaRosa et al. 1990]. Sidstnævnte type undersøgelser ligger til grund for beregninger, der viser, at en reduktion af T-C i blodet på 1 % kan nedsætte risikoen for CAD med omkring 2 % [Law et al. 1994].

Triglycerid. Forhøjet fastekoncentrationer af TG i blodet er en uafhængig marker (dvs. har en selvstændig prædiktiv betydning) for risiko for CAD [Hokanson 2002]. Forhøjet TG ses imidlertid meget sjældent alene, men typisk som en komponent i insulinresistenssyndromet (IR), der også hyppigt ledsages af nedsat HDL-C, øget PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1 = PAI-1) og fibrinogen og dysfunktion af karendothelet, der alle øger risikoen for CAD og diabetes [Reaven 2004].

Lipoproteiner

LDL-kolesterol. Godt to tredjedele af blodets kolesterol transporteres af LDL og en tredjedel af HDL. Høje koncentrationer af LDL-C øger risikoen for atherosklerose og CAD [Jeppesen et al. 1997a; Watts et al. 1994], og en nedsættelse af LDL-C nedsætter risikoen [Superko og Krauss 1994; Thompson et al. 1995]. Virkningen af kostens fedtkvalitet på risikoen for CAD har traditionelt været vurderet ud fra dets effekt på LDL-C (og T-C).

Sandsynligheden for at lipoproteiner ophobes i karvæggen er direkte relateret til deres antal og invers relateret til deres størrelse [Berneis og Krauss 2002]. Små og tætte LDL-partikler (sd-LDL-C (small dense)) formodes at være mere atherogene end større LDL-partikler (lb-LDL-C (large buoyant)), sandsynligvis fordi de er længere tid i blodbanen og lettere bliver iltet end de større partikler [Gardner et al. 1996; Lamarche et al. 1997; Skoglund-Anderson et al. 1999; St-Pierre et al. 2004; Williams et al. 2003; Zambon et al. 1999].

Øget koncentration af små og tætte sd-LDL-C er et hyppigt fund hos personer med IR [Grundy et al. 2002]. Betydningen af sd-LDL-C for øget risiko for CAD ophæves i nogle undersøgelser, når der korrigeres for de øvrige lipoproteinlipid koncentrationer [Blake et al. 2002; Stampfer et al. 1996]. Der er bl.a. derfor

tvivl om deres selvstændige betydning som risikofaktor [Sacks og Campos 2003].

Lp[a] er en uafhængig risikofaktor for CAD [Cobbaert et al. 1997; Dahlén og Stenlund 1997; Glader et al. 1992; Rosengren et al. 1990]. Lp[a] har formentlig både atherogene og thrombogene egenskaber [Scanu et al. 1991].

VLDL-kolesterol. Høje koncentrationer af TG-rige VLDL-C, især små VLDL-partikler (VLDL-rester og IDL-C) er forbundet med øget risiko for CAD [Krauss 1998; Steiner et al. 1987; Krauss et al. 1987; Mack et al. 1996].

Stigningen i blodets fedtindhold (hovedsaglig TG i CYM og VLDL) efter et fedtrigt måltid (postprandial lipæmi) er i nogle undersøgelser fundet direkte forbundet med øget risiko for CAD [Karpe 1997; Patsch et al. 1992; Sharrett et al. 1995].

HDL-kolesterol. En anti-atherogen effekt af et højt HDL-C understøttes af mange eksperimentelle og observationelle undersøgelser [Assmann et al. 1996; Gordon et al. 1989; Miller og Miller 1975; Phillips et al. 1993; Stampfer et al. 1991; Stein og Stein 1999; Yaari et al. 1981]. Endvidere har kontrollerede undersøgelser af personer med lavt HDL-C og lavt til normalt LDL-C vist, at lægemidler, der øger HDL-C, nedsætter risikoen for CAD [Frick et al. 1997; Rubins et al. 1999; se i øvrigt Sprecher et al. 2003].

Prædiktiv værdi med henblik på vurdering af CAD-risiko baseret på en underklassificering af HDL er formentlig ikke større end den prædiktive værdi af de klassiske lipoproteiner, fx LDL-C, HDL-C eller T-C:HDL-C ratio [Stampfer et al. 1991].

Personer, som har højt TG kombineret med lavt HDL-C (høj TG:HDL-C ratio), har lige så stor risiko for CAD som personer med højt LDL-C og normale koncentrationer af HDL-C og TG [Jeppesen et al. 1997a].

Kolesterol ratio. Flere undersøgelser taler for, at forholdet mellem T-C og HDL-C (T-C:HDL-C ratio) eller mellem LDL-C og HDL-C (LDL-C:HDL-C ratio) [Castelli et al. 1983; Gardner et al. 1996; Stampfer et al. 1991], herunder også ændringer i T-C:HDL-C ratio eller LDL-C:HDL-C ratio [Kinosian et al. 1994; Kinosian et al. 1995], er et stærkere og mere præcist udtryk for CAD-risiko end T-C alene eller de ovenfor beskrevne individuelle lipoproteiner.

Apolipoproteiner. Høje niveauer af apoA-I nedsætter risiko for CAD [Dahlén og Stenlund 1997; Francis og Frohlich 2001; Luc et al. 2002], medens høje niveauer af apoB (som er et udtryk for antallet af (atherogene) partikler i blodet) øger risikoen for CAD [Sniderman et al. 2003]. Nogle undersøgelser har desuden fundet, at forholdet mellem apoB og apoAI (apoB:apoA ratio) har større

prædiktiv værdi for CAD-risiko end blodets kolesterol ratio [Sniderman et al. 2003; Waldius et al. 2004].

Hæmostase

Ændringer i blodets koagulations- og fibrinolyseberedskab menes at være af betydning for risikoen for CAD. Trombogenese og fibrinolyse er imidlertid komplicerede og intimt sammenhængende processer, hvori indgår adskillige faktorer og reaktioner i blod og karvæg. Det er derfor vanskeligt ved enkelte tests at afgøre en persons risiko for trombose.

Data er stærkest for blodets fibrinogen som uafhængig risikomarkør for CAD [Danesh et al. 1998; Glader et al. 2002; Heinrich et al. 1994; Koenig et al. 2003; Woodward et al. 1998; Retterstol et al. 2001], men enkelte undersøgelser tyder også på at faktor VII (FVII) [Junker et al. 1997] og PAI-1 og vævs plasminogen aktivator (tPA) [Kohler og Grant 2000; Nordt et al. 1999] kan have betydning som risikomarkører. En række andre hæmostatiske faktorer kan formentlig også henregnes som uafhængige risikomarkører, bl.a. blodpladeaktivitet, anti-thrombin III, faktorerne IX, XI og XII, von Willebrand faktor, prothrombin fragment 1+2 og D-dimere (D-dimere er nedbrydningsprodukter af fibrin, som menes at være en markør for fibrinømsætning) [Saigo et al. 2004].

Nendfor vil kun omtales fedtindtagets mulige påvirkning af indholdet i blodet af FVII og fibrinogen (markører for trombose) og for indholdet af PAI-1 (markør for fibrinolyse).

Insulinresistens

En metaanalyse har vist, at IR er forbundet med øget risiko for dødelighed af CAD uafhængig af øvrige risikofaktorer [the DECODE Insulin Study Group 2004].

FEDT I KOSTEN OG BLODETS LIPIDER OG LIPOPROTEINER

Allerede i 1950'erne stod det klart, at kostens fedtkvalitet var af afgørende betydning for T-C. Studier under stærkt kontrollerede forhold havde vist, at SFA var dobbelt så effektiv til at øge T-C, som PUFA var til at nedsætte T-C. Dette gav anledning til, at Keys formulerede den første ligning til beregning af den

forventede ændring i blodets T-C ved ændringer i kostens fedtkvalitet (tabel 3) [Keys et al. 1957].

Efterfølgende er ligningen omformuleret flere gange, da det stod klart, at der var forskel i virkningen af individuelle SFA i kosten [Keys et al. 1965; Hegsted et al. 1965], og at indtaget af MUFA havde kolesterolsænkende effekt [Mensink og Katan 1992; Yu et al. 1995]. Senest er trans-FA blevet inddraget og der er differentieret mellem virkningerne af de enkelte SFA [Muller et al. 2001a]. Det blev også hurtigt klart, at det var nødvendigt at differentiere mellem de forskellige lipider og lipoproteiner i blodet med hensyn til risiko, og senere prædiktive ligninger har også omfattet forventede ændringer i LDL-C og HDL-C ved ændrede indtag af SFA, MUFA, PUFA og kolesterol.

Tabel 5. Prædiktive ligninger til beregning af ændringer i total kolesterol ved ændrede indtag af fedtsyrer og kolesterol.

Keys et al. 1957

$$\Delta \text{T-C (mg/dL)} = 2,7 \Delta \text{SFA} - 1,3 \Delta \text{PUFA}$$

Keys et al. 1965

$$\Delta \text{T-C (mg/dL)} = 1,35 (2 \Delta \text{SFA [C12:0-C16:0]} - \Delta \text{PUFA}) + 1,52 \Delta \text{Z (vkolesterol i mg/4,2 MJ)}$$

Mensink og Katan 1992

$$\Delta \text{T-C (mmol/l)} = 0,039 \Delta \text{SFA [C12:0-C16:0]} - 0,003 \Delta \text{MUFA} - 0,015 \Delta \text{PUFA}$$

Yu et al. 1995

$$\Delta \text{T-C (mmol/l)} = 0,0522 \Delta \text{C12:0-C16:0} - 0,0008 \Delta \text{C18:0} - 0,0124 \Delta \text{MUFA} - 0,0248 \Delta \text{PUFA}$$

Muller et al. 2001a

$$\Delta \text{T-C (mmol/l)} = 0,01 \Delta \text{C12:0} + 0,12 \Delta \text{C14:0} + 0,057 \Delta \text{C16:0} + 0,039 \Delta \text{trans-FA fra fisk} + 0,031 \Delta \text{trans-FA fra vegetabilier} - 0,0044 \Delta \text{MUFA} - 0,017 \Delta \text{PUFA}$$

Betydningen af mættet og umættet fedt

Nedsat indtag af SFA øger aktiviteten af LDL-receptor i leveren, hvorefter produktionshastigheden af LDL-C nedsættes [Nicolosi 1997; Spady et al. 1993]. Ud-

skiftning af fedt, som næsten altid vil betyde nedsat indtag af SFA, med KH i en blandet kost nedsætter derfor LDL-C. Et nedsat indtag af SFA medfører imidlertid også et fald af HDL-C, hvorfor LDL-C:HDL-C ratio stort set forbliver uændret.

En udskiftning af fedt med KH vil desuden øge TG i blodet. Det vides ikke, om TG-stigningen og faldet i HDL-C er forbigående. Der har som regel været tale om en udskiftning af SFA med KH med højt glykæmisk indeks (hurtigt optagelige kulhydrater). Udskiftning af SFA med KH med lavt glykæmisk indeks (fuldkornsprodukter, frugt, grøntsager og bælgfrugter) synes kun at medføre beskedne nedsættelser af T-C og LDL-C, medens HDL-C og TG forbliver uændret [Turley et al. 1998].

Udskiftes SFA med UFA (og konstant KH) falder LDL-C medens HDL-C stiger en smule. Om MUFA eller PUFA er den bedste erstatning for SFA er uvis. Keys konkluderede, at PUFA var mere effektive til at nedsætte T-C og LDL-C end MUFA [Keys et al. 1965]. Senere metaboliske studier har dog givet varierende resultater. I nogle undersøgelser har PUFA været en smule mere effektive til at nedsætte T-C og LDL-C end MUFA [Becker et al. 1983; Hodson et al. 2001; Howard et al. 1995], medens andre undersøgelser har vist samme [Mattson og Grundy 1985] eller større [Mata et al. 1992a; Mensink og Katan 1989] kolesterol-sænkende effekt af MUFA sammenlignet med PUFA.

Der er også uenighed om effekten på HDL-C af MUFA sammenlignet med PUFA, idet nogle undersøgelser ikke har fundet forskel i effekten på et stabilt HDL-C [Becker et al. 1983; Hodson et al. 2001; Howard et al. 1995; Mensink og Katan 1989], medens andre undersøgelser har fundet højere HDL-C ved indtag af MUFA sammenlignet med PUFA [Mata et al. 1992a; Mata et al. 1992b; Mattson og Grundy 1985; Wardlow og Snook 1990]. Faste TG påvirkes ikke af fedtkvaliteten [Mata et al. 1992a; Mattson og Grundy 1985; Mensink og Katan 1989].

Ovennævnte beskrevne ændringer i lipider og lipoproteiner er baseret på kliniske metaboliske studier med et styret energiindtag under stærkt kontrollerede forhold (stabil vægt, mad fra diætkøkken). I kontrollerede studier gennemført under mere normale leveforhold har resultaterne af en fedtbegrænset diæt imidlertid været nogenlunde overensstemmende med de kliniske studier. En meta-analyse omfattende 37 studier (diætinstruktion, forsøgspersonerne tilberedte selv deres mad) viste, at instruktion i fedtbegrænset diæt efter principperne i NCEP (National Cholesterol Education Program) trin I (=30 E % fedt; =10 E % SFA; =300 mg kolesterol/dag) og trin II (=7 E % SFA; =200 mg kolesterol/dag) medførte et fald i T-C på henholdsvis 10 % og 13 %, i LDL-C på 12 % og 16 %, i HDL-C på 1,5 % og 7 %, i TG på 8 % og 8 % og fald i T-C:HDL-C ratio på henholdsvis 10 % og 7 % [Yu-Poth et al. 1999].

En tiltagende begrænsning af kostens fedtindhold – helt ned til 10 E % - og dens indhold af SFA medførte, som forventet, et fald i LDL-C og HDL-C, som syntes især at være mere udtalt hos personer med karakteriseret ved højt sd-LDL-C sammenlignet med personer med lb-LDL-C [Clifton et al. 1998; Krauss 2001]. En fedtbegrænset kost synes imidlertid også at medføre et mindre fald af sd-LDL-C i blodet sammenlignet med faldet i lb-LDL-C [Dreon et al. 1994; Dreon et al. 1999].

Betydningen af individuelle fedtsyrer

Lipider og lipoproteiner. I 1997 kunne det i en ekstensiv gennemgang konkluderes, at de enkelte FA havde forskellig virkning på T-C i blodet: myristinsyre syntes at være den FA, der øgede T-C mest, palmitinsyre øgede T-C mere end laurinsyre og stearinsyre - men mindre end myristinsyre - medens stearinsyre havde en effekt på T-C, der nogenlunde svarede til oliesyre (neutral eller let fald), men gav anledning til højere T-C sammenlignet med linolsyre; effekten af MCFA kunne ikke vurderes som følge af manglende studier [Kris-Etherton og Yu 1997].

Effekten af de enkelte SFA på blodets lipider og lipoproteiner og på T-C:HDL-C ratio blev undersøgt i en meta-analyse af Mensink et al. [2003]. Analysen omfattede 35 kontrollerede studier. Den viste, at udskiftning af KH med laurinsyre medførte den største stigning i blodets T-C og LDL-C sammenlignet med de øvrige SFA. Laurinsyre medførte imidlertid en relativt større stigning i HDL-C sammenlignet med stigningen i T-C, hvorfor udskiftning af KH med laurinsyre nedsatte T-C:HDL-C ratio. Ændringer i koncentrationerne af T-C, LDL-C og HDL-C afsvækkedes proportionalt med kædelængden af de enkelte SFA (op til stearinsyre, som medførte en mindre nedsættelse af T-C), således at myristinsyre og palmitinsyre ikke påvirkede ratio sammenlignet med kulhydrat, medens stearinsyre havde en mindre sænkende effekt på T-C:HDL-C ratio.

I tabel 4 findes en oversigt over de enkelte fedtsyrers effekt på blodlipider, lipoproteiner og kolesterol ratio, hvis de udskiftes med KH.

Tabel 4. Effekten på total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol og kolesterol ratio samt triglycerid, når kulhydrater udskiftes med individuelle fedtsyrer

	Total kolesterol	LDL-kolesterol	HDL-kolesterol	Total kolesterol:HDL-	Triglycerid
--	------------------	----------------	----------------	-----------------------	-------------

				kolesterol ratio	
Laurinsyre	?	?	??	??	?
Myristinsyre	??	??	??	?	?
Palmitinsyre	??	??	?	?	?
Stearinsyre	?	?	?	?	?
Trans- fedtsyre	?	?	?	??	?
Oliesyre	?	?	?	??	?
Linolsyre	??	??	?	??	?
n-3 fedtsyre	?	?	?	?	??

Effekten af MCFA (C8+C10+C12) på T-C og TG i blodet er sparsomt undersøgt og har ikke givet helt overensstemmende resultater. Hyperkalorisk kost med højt indhold af MCFA medførte stigende TG sammenlignet med oliesyre, men påvirkede ikke HDL-C og LDL-C [Hill et al. 1990]. Udskiftning af MCFA med myristinsyre medførte lidt højere (ikke-signifikant) T-C, LDL-C og TG, medens der ikke skete ændringer i HDL-C [Temme et al. 1997]. Udskiftning af MCFA med palmitinsyre medførte større stigning i T-C og LDL-C, og mindre stigning i TG, men ingen ændringer i HDL-C [Cater et al. 1997]. I en kontrolleret, blindet undersøgelse blandt unge raske personer medførte højt indtag af MCFA 12 % højere LDL-C, 32 % højere VLDL-C, 12 % højere LDL-C:HDL-C ratio samt 22 % højere TG, medens HDL-C forblev uændret sammenlignet med indtag af oliesyre [Tholstrup et al. 2004]. Det stigende TG efter indtag af MCFA demonstreret i alle undersøgelserne skyldes formentlig øget fedtsyresyntese og triglycerid sekretion i leveren.

Propionsyre (C3) indtaget som tilskud øger HDL-C sammenlignet med placebo [Venter et al. 1990]. Den kolesterolsænkende effekt, som er påvist i nogle interventionsundersøgelser ved øget indtag af fermenterede mælkeprodukter (probiotika) [St-Onge et al. 2000] og kostfiber (præbiotika) [Brown et al. 1999], er delvis forklaret ved en større mikrobiel omdannelse af kostfiber i tyktarmen til propionsyre og andre SCFA (bl.a. butyrinsyre), som efter optagelse kan hæmme kolesterolsyntesen i leveren [Jenkins et al. 2000].

I mælkefedtet udgøres en større andel, omkring 40 % (vægtprocent) af FA, af de kolesterologende laurinsyre, myristinsyre og palmitinsyre (omkring 10 % af fedtsyrerne er SCFA, som er kolesterolsænkende og 10 % er stearinsyre, som er neutral). Det relativt høje indhold af C12-C16 SFA i fedtrige mejeriprodukter øger T-C [Cox et al. 1995; Naito 1990; Steinmetz et al. 1994; Wood et al. 1993],

om end sødmælk i nogle undersøgelser ikke har haft en kolesteroløgende virkning [Hussi et al. 1981; Maruyama og Ezawa 1991]. Enkelte undersøgelser har endog vist invers sammenhæng mellem indtaget af mælkeprodukter (og indtaget af laurinsyre, myristinsyre og palmitinsyre i kosten samt deres niveauer i biologisk væv) og T-C samt [Samuelson et al. 2001]. Man har diskuteret om mælkeprodukter kan indeholde bioaktive komponenter, som kan have en kolesterolsænkende virkning [Molkentin 1999; Pfeuffer og Schrezenmeir 2000].

I kød og kødprodukter udgør stearinsyre en tredjedel af den samlede mængde SFA, som derfor må formodes at være mindre kolesteroløgende end andre fedtstoffer med et tilsvarende indhold af SFA, men hvor mere er til stede som laurin-, myristin- og palmitinsyre. Det er også vist i undersøgelser, hvor man har sammenlignet den kolesteroløgende effekt af oksefedt med smørfedt og olivenolie [Denke og Grundy 1991; Reiser et al. 1985]. Smørfedt medførte den højeste T-C, men T-C var højere ved indtag af oksefedt end ved et tilsvarende indtag af olivenolie.

Højt indtag af SFA er i nogle undersøgelser forbundet med øget forekomst af sd-LDL-C. Den ændrede fordeling i størrelse og densitet af LDL-C synes at være relateret til indtaget og kropsindholdet af specifikke SFA, idet det især er et højere indhold af SCFA og MCFA, der synes at være forbundet med en højere forekomst af lb-LDL-C og formentligt mindre atherogene lipoproteinprofil [Sjogren et al. 2004].

Effekten af individuelle SFA på Lp[a] har været inkonsistente. Der er fundet en let nedsættelse af faste-Lp[a] ved isokalorisk udskiftning af oliesyre med SFA, en sammenhæng, der primært er tilskrevet indholdet af laurinsyre, myristinsyre og palmitinsyre i diæten [Mensink et al. 1992; Temme et al. 1997]. En anden undersøgelse fandt imidlertid højere faste-Lp[a] efter indtag af stearinsyre sammenlignet med SFA med kortere kædelængder [Tholstrup et al. 1995] eller efter en basiskost rig på mælkefedt [Mutanen og Aro 1997].

Postprandial lipæmi

Fedtrige måltider (50-60 g fedt) medfører i de efterfølgende timer en stigning i TG-rige lipoproteiner. Måltidets fedtsyresammensætning og måske ikke mindst baggrundskostens sammensætning (og en række andre faktorer, fx køn, alder og fysisk aktivitet) har formentlig betydning for det lipæmiske respons, men undersøgelsesresultaterne har været divergerende [Sanders 2003]. Flere studier har fundet, at højt indhold i måltidet af stearinsyre i stedet for oliesyre, nedsætter graden af postprandial lipæmi [Sanders et al. 2000; Tholstrup et al. 2003]. Der er desuden fundet større postprandial stigning af TG-rige lipoproteiner efter indtag af myristinsyre sammenlignet med palmitinsyre og stearinsyre,

muligvis som følge af langsommere absorption af SFA med længere kædelængde [Tholstrup et al. 2001].

SFA med en kædelængde =12 kulstofatomer medfører ikke postprandial lipæmi [Swift et al. 1992]

Nogle undersøgelser har ikke kunnet demonstrere postprandiale stigninger i Lp[a] hos raske eller hos individer med CAD [Hoppichler et al. 1996], medens andre undersøgelser har fundet størst postprandial stigning i Lp[a] for stearinsyre, gradvist aftagende efter indtag af palmitinsyre, oliesyre, linolsyre og trans-FA [Tholstrup og Samman 2004].

FEDT I KOSTEN OG INSULINRESISTENS

Observationelle undersøgelser tyder på, at et højt indtag af total fedt (uanset fedtkvalitet), og at et højt indtag af SFA, og et nedsat indtag af UFA eller KH, er ledsaget af lavere insulinfølsomhed (eller øget insulinresistens (IR)) [Feskens et al. 1994; Ludwig et al. 1999; Maron et al. 1991; Mayer et al. 1993; Parker et al. 1993]. Kliniske studier har ligeledes vist nedsat IR efter indtag af en diæt med reduceret fedtindhold og højt KH-indhold sammenlignet med en diæt med højt fedtindhold og lavt KH-indhold [Jeppesen et al. 1997b] og øget insulinfølsomhed ved indtag af UFA sammenlignet med SFA [Uusitupa et al. 1994a]. Endelig har markørstudier vist, at højt indtag af SFA – og lavt indtag af UFA er forbundet med øget IR [Borkman et al. 1993; Pelikánová et al. 1989; Salomaa et al. 1990].

Da øget fedtmasse er en uafhængig prædiktor for IR, kunne den øgede forekomst af IR i observationelle undersøgelser (i det mindste til en vis grad) forklares ved sammenhængen mellem et højt fedtindtag og udvikling af overvægt [Mayer-Davis et al. 1997; van Dam et al. 2002]. En række interventionsundersøgelser har imidlertid vist, at isokalorisk udskiftning af fedt med KH forbedrer insulinfølsomheden [Lovejoy 2002].

En større randomiseret undersøgelse blandt raske personer med normal glukoseomsætning har vist, at udskiftning af SFA med UFA øger insulinfølsomheden [Vessby et al. 2001], medens flere mindre kliniske studier ikke har vist ændringer i insulinfølsomheden ved udskiftning af SFA med UFA.

Udskiftning af MUFA med henholdsvis laurinsyre, palmitinsyre og stearinsyre [Louheranta et al. 1998; Schwab et al. 1995; Schwab et al. 1997] eller med MCFA (C8 og C10) [Tholstrup et al. 2004] havde ingen effekt på insulinfølsomheden hos raske individer.

Der er fundet divergerende resultater med henblik på koncentrationen af individuelle FA i serum og graden af IR. En tværsnitsundersøgelse af mere end 4000 raske personer viste, at fasteinsulin var positivt forbundet med andelen af stearinsyre, men ikke med andelen af palmitinsyre, og omvendt forbundet med andelen af MUFA, i blodet [Folsom et al. 1996]. En anden undersøgelse kunne vise en positiv sammenhæng mellem indholdet af myristinsyre, men ikke mellem indholdet af palmitinsyre og stearinsyre, og graden af IR [Lovejoy et al. 2001]. Endelig fandtes de høje serumniveauer af individuelle SFA (C12-C18), efter indtag af en eksperimental kost med højt indhold af SFA, ikke ledsaget af ændringer i insulinfølsomheden [Lovejoy et al. 2002].

Forklaringen på mulige ændringer i insulinfølsomhed er at kostens fedtkvalitet afspejles i (muskel-)cellemembranens fedtsyresammensætning, som kan spille en rolle for membranens funktionelle egenskaber, bl.a. aktiviteten af insulinreceptorer [Vessby 2000].

FEDT I KOSTEN OG HÆMOSTASE

Faktor VII. En gennemgang fra 1998 af kontrollerede kliniske studier kunne konkludere, at en fedtrig kost indtaget gennem længere tid (uger) øgede fastekoncentrationen af FVIIc (FVIIc = faktor VII koagulant aktivitet, som er et udtryk for en kombination af plasma koncentrationen af FVIIa = aktiveret faktor VII og proteinkoncentrationen = faktor VII antigen = FVIIag), måske som følge af øget FVIIag niveau, sammenlignet med en gennemsnitskost, medens fedtkvaliteten (herunder også indholdet af n-3FA og trans-FA) ikke havde betydning for FVII-niveauet [Marckmann et al. 1998]. Populationsstudier har været i overensstemmelse med de kliniske studier [Mennen et al. 1997; Shahar et al. 1993].

Det er usikkert, om der er speciel effekt af individuelle SFA på fasteniveauet af FVII, men fastekoncentrationen af stearinsyre i blodet er en prædiktor for niveauet af FVIIc [Girelli et al. 1996]. Flere undersøgelser har imidlertid fundet en nedsat faste FVII-niveau efter indtag af diæt rig på stearinsyre. Indtag af en særlig type fedt (sheafedt), karakteriseret ved et højt indhold stearinsyre medførte et fald i FVIIc, medens niveauet var uændret efter indtag af palmitinsyre eller laurinsyre plus myristinsyre [Tholstrup et al. 1994a]. Samme gruppe fandt en lidt højere FVIIc efter en diæt rig på myristinsyre sammenlignet med en diæt rig på palmitinsyre [Tholstrup et al. 1994b]. Et andet studie fandt ligeledes lavere fasteniveau af FVIIc efter indtag af stearinsyre, men nedsættelsen var ikke signifikant forskellig fra aktiviteten målt efter indtag af en palmitinsyre [Kelly et al. 2001]. Andre undersøgelser har dog ikke kunnet bekræfte en FVII-sænkende effekt af stearinsyre eller andre SFA [Mitropoulos et al. 1994; Mutanen og Aro 1997; Temme et al. 1999].

FVIIc øges kortvarigt, som følge af en øget FVIIa, i forbindelse med lipæmien (hypertriglyceridæmi) efter indtag af et fedtrigt måltid [Bladbjerg et al. 1994; Kapur et al. 1996; Larsen et al. 1997; Miller et al. 1996; Salomaa et al. 1993; Sanders et al. 1996]. Effekten på postprandial FVII synes også at være uafhængig af fedtkvaliteten [Miller 1998].

Måltider særligt rige på individuelle fedtsyrer, herunder palmitinsyre og stearinsyre (og UFA), har i de fleste undersøgelser medført lidt højere, men ensartede, postprandiale niveauer af FVIIc og FVIIa [Hunter et al. 2001; Larsen et al. 1997; Mennen et al. 1998; Sanders et al. 2001]. Om der er forskel mellem de enkelte FA er uvis, men danske undersøgelser har ikke fundet forskel i den postprandiale FVIIc-stigning mellem stearinsyre og myristinsyre [Tholstrup et al. 1996], men en mindre stigning af FVIIa sammenlignet med trans-FA og lavere FVIIc sammenlignet med oliesyre [Tholstrup et al. 2003]. MCFA øger ikke postprandiale FVII aktivitet [Sanders et al. 1996; Sanders et al. 2000].

Fibrinogen. Det er uvist om kostens fedtindhold eller om udskiftning af SFA med MUFA eller PUFA har betydning for blodets fibrinogenniveau [Lefevre et al. 2004]. Stearinsyre har i nogle undersøgelser (i beskeden grad) øget fastekoncentrationen af fibrinogen [Mutanen og Aro 1997], medens stearinsyre i andre undersøgelser har været uden effekt [Kelly et al. 2001; Louheranta et al. 1998]. Der er ikke fundet forskel i fastefibrinogen efter flere ugers højt indtag af palmitinsyre og myristinsyre [Tholstrup et al. 1994b] eller laurinsyre [Temme et al. 1999].

Fedtkvaliteten i måltidet synes ikke at have betydning for niveauet af postprandial plasmafibrinogen [Salomaa et al. 1993].

Plasminogen aktivator inhibitor. Betydningen af kostens fedtkvalitet for PAI-1 og tPA har givet uoverensstemmende resultater [Lefevre et al. 2004]. Fasteniveauet af PAI-1 fandtes højere efter indtag af en kost med højt indhold af palmitinsyre sammenlignet med laurinsyre eller oliesyre [Temme et al. 1999]. Andre undersøgelser har ikke fundet effekt på fasteniveauet af PAI-1 eller tPA efter ugers indtag af stearinsyrerig diæt [Mutanen og Aro 1997].

Betydningen af postprandial lipæmi for fibrinolysen er uvis [Sanders 2003]. Undersøgelser har ikke kunnet påvise ændringer i postprandial PAI-1 aktivitet efter måltider rige på smørfedt (højt indhold af MCFA) eller kakaofedt (højt indhold af stearinsyre) [Oakley et al. 1998; Sanders et al. 2001], eller forskelle i postprandiale niveauer ved indtag af andre fedtstoffer rige på forskellige SFA [Sanders et al. 2001; Tholstrup et al. 1996; Tholstrup et al. 2003].

FEDTKVALITET OG KORONAR HJERTESYGDOM

Flere kohorteundersøgelser [Ascherio et al. 1996; Garcia-Palmieri et al. 1981; Hu et al. 1997; Kushi et al. 1985; Mann et al. 1997; McGee et al. 1984; Shekelle et al. 1981], men ikke alle [Boniface og Tefft 2002; Gordon et al. 1981; Kromhout og Coulander 1984; Pietinen et al. 1997; Posner et al. 1991], har vist, at højt indtag af SFA er forbundet med øget risiko for CAD. I den store kohorteundersøgelse "Nurses' Health Study" [Hu et al. 1997], som omfattede 80.000 kvinder, kunne det vises, at udskiftning af KH med SFA (svarende til 5 E %) var forbundet med en øget risiko for CAD på 17 %, medens risikoreduktionen ved udskiftning med MUFA eller PUFA var henholdsvis 19 % og 38 %, og en udskiftning af KH med trans-FA (svarende til 2 E %) var forbundet med en øget risiko på 93 %. Hvis man i stedet for KH udskiftede SFA med UFA var risikoreduktionen 42 % og udskiftning af trans-FA (2 E %) med UFA var forbundet med en risikoreduktion på 53 %.

På basis af en række epidemiologiske undersøgelser af sammenhængen mellem LDL-C, HDL-C og TG og risiko for CAD er virkningen af en kost med et varieret fedtsyremønster og fedtindhold blevet estimeret [Sacks og Katan 2002]. Disse beregninger viser, at en reduktion af kostens samlede fedtindhold til 30 E % eller 20 E % (og en tilsvarende stigningen i kostens KH-indhold) ikke vil ændre risikoen for CAD hos mænd, men en sådan kostændring vil øge risikoen hos kvinder med omkring 20 % (fordi HDL-C og TG er stærkere risikofaktorer hos kvinder end hos mænd). Tilsvarende vil en udskiftning af SFA med UFA (svarende til den klassiske Middelhavskost) nedsætte risikoen hos både mænd og kvinder med 15-20 %.

Der har været nogen uenighed om, hvor stor betydning kostens indhold af total fedt og SFA har for risikoen for CAD – endog om SFA (indenfor rammerne af en sædvanlig kost) har nogen væsentlig betydning for risikoen. Kontrollerede undersøgelser, hvor man har nedsat kostens indhold af total fedt og SFA og undersøgt virkningen af denne kostændring direkte på forekomsten af CAD, er de mest velegnede til at dokumentere en effekt af en kostændring – men har det problem, at de ikke kan være blindede og som regel også er relativt kortvarige. Der er i denne type undersøgelser ikke fundet stærk evidens for at nedsat indtag af mættet fedt nedsætter risikoen for CAD. En systematisk gennemgang af i alt 27 kontrollerede undersøgelser, hvor effekten af et reduceret fedtindtag på risiko for CAD er undersøgt, kunne således kun demonstrere en marginal og ikke-signifikant reduktion af den samlede dødelighed (reduktion: 2 %), en ikke-signifikant nedsat risiko for at dø af CAD (reduktion: 9 %), og en signifikant nedsat risiko for at blive syg af CAD (reduktion: 16 %) [Hooper et al. 2001]. Undersøgelser med længere varende opfølgning kunne påvise større risikoreduktioner på sygeligheden af CAD end undersøgelser med kort opfølgning (<2 år:

risikoreduktion på 4 %; >2 år: risikoreduktion på 24 %). Der var ingen sammenhæng mellem reduktion i SFA og risiko for CAD.

Flere kohorteundersøgelser har påvist en invers sammenhæng mellem indtaget af UFA og CAD [Hu et al. 1997; Laaksonen et al. 2005], medens andre undersøgelser ikke finder denne sammenhæng [Mozaffarian et al. 2005a; Pietinen et al. 1997; Posner et al. 1991].

Dødeligheden af CAD er lav i sydeuropæiske lande sammenlignet med nord-europæiske lande, en forskel der bl.a. forklares med et højere indtag af vegetabiliske olier, herunder olivenolie, i Sydeuropa [Artaud-Wild et al. 1993], og en række observationelle undersøgelser har vist, at øget indtag af UFA er invers associeret med CAD [Hu et al. 1997; Keys et al. 1986].

Individuelle mættede fedtsyrer og koronar hjertesygdom

I "Seven Countries Study", som fulgte 16 kohorter i 7 lande, alle mænd over 25 år, kunne der påvises stærke direkte associationer mellem dødeligheden af CAD og indtaget af laurinsyre, myristinsyre, palmitinsyre og stearinsyre [Kromhout et al. 1995].

I "Nurses' Health Study" derimod havde personer med højt indtag af SFA med kædelængde på henholdsvis C4-C10, C12+C14, C16, C18 og C12-C18 ikke signifikant højere risiko for CAD end personer med lavt indtag af disse FA [Hu et al. 1999a]. Udtrykt som kontinuert variable var øget energiindtag på 1 % i form af C4-C10 forbundet med en nedsat risiko for CAD med 3 % (NS) og i form af C12+C14 med en øget risiko på 12 % (NS), medens risikoøgningen for et øget indtag af palmitinsyre svarende til 1 E % var 7 % (NS) og for stearinsyre 19 % (P = 0,02). Resultaterne skal tolkes med stor forsigtighed som følge af stærke indbyrdes sammenhænge mellem indtaget af de enkelte SFA.

I en case-kontrol-undersøgelse fra Costa Rica fandtes direkte sammenhæng mellem indtaget af total SFA og individuelle SFA og risiko for non-fatal CAD [Kabagambe et al. 2003]. Laurinsyre, myristinsyre og stearinsyre havde en stærkere sammenhæng med risiko end palmitinsyre.

I et norsk observationelt studie var serumkoncentration af myristinsyre, stearinsyre og n-3LCFA invers associeret med risiko for CAD [Yli-Jama et al. 2002]. I andre prospektive undersøgelser er niveauet af myristinsyre og palmitinsyre i blodet fundet at være direkte associeret med risiko for CAD [Miettinen et al. 1982; Simon et al. 1995a; Öhrvall et al. 1996]. Det er dog usikkert i hvor høj grad niveauet af SFA i blodet eller i biologiske prøver afspejler indtaget og derfor

kan anvendes som markør for indtaget af SFA – som organismen selv kan danne [Baylin et al. 2002].

I "Nurses' Health Study" fandtes signifikant øget risiko for CAD ved højt indtag af sødmælk (og kød) [Hu et al. 1999b], men en meta-analyse omfattende 10 kohorteundersøgelser viste en marginal lavere risiko for CAD ved højt mælkeindtag sammenlignet med et lavt indtag [Elwood et al. 2004]. En svensk undersøgelse har vist, at serumkoncentration af fedtsyrebiomarkører for indtaget af mælkefedt var invers forbundet med flere risikofaktorer for CAD, men ikke med risiko for CAD [Warensjö et al. 2004].

TRANS-FEDTSYRER

Randomiserede undersøgelser har vist, at udskiftning af cis-UFA med trans-FA øger T-C og LDL-C, medens HDL-C falder, og ratio mellem T-C eller LDL-C og HDL-C i blodet stiger mere end ved udskiftning af cis-UFA med SFA [Ascherio et al. 1994; Katan 2000, Lichtenstein 2000]. Udskiftes SFA med trans-FA stiger LDL-C:HDL-C ratio ligeledes [De Roos et al. 2001]. Et højt indtag af trans-FA har i flere undersøgelser øget fastekoncentrationen af Lp[a] [Almendingen et al. 1996; Aro et al. 1997; Mensink et al. 1992; Nestel et al. 1992; Sundram et al. 1997] og TG i blodet sammenlignet SFA og UFA [Katan et al. 1995].

Der er ikke fundet forskel i den postprandiale effekt af trans-FA sammenlignet med oliesyre på blodets lipoprotein-lipidindhold [Gatto et al. 2003; Sanders et al. 2000].

Trans-FA synes ikke at have effekt på insulinfølsomheden [Christiansen et al. 1997; Louheranta et al. 1999; Lovejoy et al. 2002]. De få undersøgelser, der er gennemført af effekten på blodets hæmostase har givet inkonsistente resultater [Almendingen et al. 1996; Muller et al. 2001b; Mutanen og Aro 1997; Sanders et al. 2003].

Et højt indtag af vegetabiliske trans-FA er forbundet med øget risiko for CAD, en risiko, som synes at være større end ved et tilsvarende indtag af SFA [Ascherio et al. 1996; Ascherio et al. 1999; Hu et al. 1997; Kromhout et al. 1995; Pietinen et al. 1997; Siguel og Lerman 1993; Willett et al. 1993]. Der er også holdepunkter for, at trans-FA fra dyr har samme skadelige effekt som vegetabiliske trans-FA, især ved lave indtag af trans-FA [Weggemans et al. 2004].

n-3 FEDTSYRER

ALA ser ud til at give anledning til tilsvarende ændringer af blodets lipider og lipoproteiner som de øvrige PUFA [Pang et al. 1998]. Tilskud af langkædede n-3FA (~3 g DHA+EPA per dag) nedsætter TG i blodet [Harris 1989]. Langkædede n-3FA nedsætter graden af postprandial lipæmi [Harris og Muzio 1993].

n-3FA, såvel langkædede n-3FA som ALA, menes at have anti-inflammatoriske og muligvis også antithrombotiske egenskaber [Calder 2004; Knapp 1997; Lahoz et al. 1997]. Det er desuden vist, at højt indtag af ALA hæmmer den vaskulære inflammation, et tidligt trin i atherogenesen [Zhao et al. 2004], og at højt indtag er forbundet med nedsat forekomst af atherosklerotiske plaques [Djoussé et al. 2003].

Interventionsundersøgelser har ikke vist effekt på insulinfølsomhed efter indtag af fiskeolietilskud [Rivellese og Lilli 2003].

Humane observationelle [He et al. 2004; Whelton et al. 2004] og eksperimentelle [Burr et al. 1989] studier tyder på, at et højere indtag af fisk (~50 g/dag) og af n-3FA, såvel ALA [Ascherio et al. 1996; de Lorgeril et al. 1999; Dolecek 1992; Hu et al. 1999b; Laaksonen et al. 2005] som EPA+DHA (1 g/dag) [Dolecek 1992; Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardio 1999], og en højere andel af n-3FA i fedtvæv [Pedersen et al. 2000] og andre biologiske prøver [Miettinen et al. 1982] nedsætter risikoen for fatal CAD og pludselig hjertedød [Djoussé et al. 2001; Mozaffarian et al. 2005a]), sandsynligvis først og fremmest som følge af en anti-arrhythmisk effekt af n-3FA [Geelen et al. 2004].

Konklusion

Virningen af fedtkvalitet og individuelle fedtsyrer på en række risikofaktorer har været undersøgt i adskillige undersøgelser. Især har effekten på blodets lipider og lipoproteiner været undersøgt. Der er et hierarki i kostens SFA, således at forstå at udskiftes kulhydrat med SFA er der en klar differentiering i de enkelte SFA på deres effekt på blodets lipider og lipoproteiner. Med hensyn til den kolesteroløgende effekt er hierarkiet: myristinsyre > palmitinsyre > laurinsyre > trans-fedtsyre, medens stearinsyre kun øger T-C lidt, og linolsyre sænker T-C lidt mere end linolsyre. Lægges imidlertid kolesterol ratio til grund for en differentiering af effekten af de forskellige fedtsyrer opnås et andet hierarki: trans-fedtsyre øger ratio mere end palmitinsyre, myristinsyre er neutral, stearinsyre nedsætter ratio lidt, medens de fedtsyrer, der sænker ratio mest er laurinsyre, oliesyre og linolsyre. Der er kun få undersøgelser, der har vurderet betydningen for kostens indhold af specifikke SFA for risikoen for koronar hjertekarsygdom, og de data, der findes har ikke givet overensstemmende resultater. Der findes flere andre risikofaktorer for koronar hjertesygdom, hvor kostens fedtkvalitet og fordelingen af SFA kan have en afgørende indflydelse. Det

drejer sig om følsomheden overfor insulin og virkningen på en række hæmostatiske faktorer. Betydningen af disse risikofaktorer er dog ikke så videnskabeligt begrundet som blodets lipider og lipoproteiner. Selvom kostens fedtkvalitet synes at have indflydelse på såvel insulinresistens som hæmostase er den kliniske relevans af disse ændringer imidlertid stort set ukendt.

CEREBROVASKULÆR SYGDOM

Mange risikofaktorer er fælles for CAD og cerebrovaskulær sygdom (CVD), bl.a. forhøjet blodtryk, dyslipidæmi, rygning, fysisk inaktivitet, abdominal fedme og diabetes [Straus et al 2002]. Højt T-C og LDL-C samt lavt HDL-C er i de fleste undersøgelser forbundet med øget risiko for (iskæmisk) CVD [Sarti et al. 2000], og behandling med lægemidler, som nedsætter T-C, nedsætter risikoen [Law et al. 2003].

Kohorteundersøgelser har imidlertid vist uoverensstemmende resultater for sammenhængen mellem indtaget af fedt og kostens fedtkvalitet, og risiko for CVD. For iskæmisk CVD har undersøgelserne fundet invers [Gillman et al. 1997; Sauvaget et al. 2004] eller ingen sammenhæng [He et al. 2003] med indtaget af fedt og SFA. Inverse sammenhænge er også fundet mellem indtaget af SFA og risiko for hæmorrhagisk (intracerebral) CVD [Iso et al. 2001a; Iso et al. 2003]. Dette til trods for, at højere indtag af SFA og lavere indtag af PUFA er ledsaget af større tykkelse af karvæggen af a. carotis [Bemelmans et al. 2002; Tell et al. 1994], en markør for atherosklerose og en risikofaktor for CVD.

Der er ikke publiceret undersøgelser af betydningen af indtaget af individuelle SFA for risikoen for CVD. Der er ikke fundet overensstemmende resultater for sammenhængen mellem indholdet af SFA og UFA og individuelle SFA i serum og fedtvæv og risiko for CVD [Ricci et al. 1987; Simon et al. 1995b; Iso et al. 2002]. En meta-analyse af 10 kohorteundersøgelser viste en signifikant nedsat risiko for iskæmisk CVD ved et højt mælkeindtag [Elwood et al. 2004].

En kohorteundersøgelse har ikke vist sammenhæng mellem indtaget af trans-FA og risiko for iskæmisk CVD [He et al. 2003], medens et nedsat indtag af trans-FA i en anden kohorteundersøgelse var associeret med øget risiko for hæmorrhagisk (intracerebral) CVD [Iso et al. 2001].

Flere prospektive undersøgelser har vist lavere forekomst af iskæmisk CVD ved højere indtag af fisk og n-3FA, medens risikoen for hæmorrhagisk CVD ikke synes at være forbundet med fiskeindtag [He et al. 2002; Iso et al. 2001b; Mo-

zaffarian et al. 2005b]. Tilskud af EPA+DHA havde ingen effekt på risikoen for CVD i en større randomiseret undersøgelse [Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico 1999].

Konklusion

Fedtkvaliteten har usikker betydning for risiko for iskæmisk eller hæmorrhagisk CVD, men de fleste undersøgelser har vist at højt indtag af fedt og SFA nedsætter risikoen. Der er ikke tilstrækkeligt fagligt grundlag til at konkludere på indtaget af specifikke SFA. Højt indtag af n-3FA synes at nedsætte risikoen for iskæmisk CVD.

ANDRE NEUROLOGISKE SYGDOMME

Parkinson's sygdom

Enkelte case-control-undersøgelser har vist direkte sammenhæng mellem forekomsten af Parkinson's sygdom (PD) og indtaget af animalsk fedt [Anderson et al. 1999; Logroscino et al. 1996], men en stor kohorteundersøgelse har ikke kunnet bekræfte denne sammenhæng [Chen et al. 2003].

Der er fundet direkte sammenhæng mellem indtaget af mejeriprodukter, men ikke af kødvarer og fisk, og risiko for PD [Chen et al. 2002]. Der fandtes imidlertid ingen sammenhæng med indtaget af mælkefedt. Individuelle SFA's betydning for risiko er ikke undersøgt.

Alzheimer's sygdom

En prospektiv undersøgelse har vist en mere udtalt kognitiv reduktion hos ældre raske personer ved øget indtag af SFA og trans-FA [Morris et al. 2004]. Et andet studie fandt, at højere indhold i røde blodlegemers cellemembraner af stearinsyre og n-6FA var forbundet med større fald i kognitiv funktion, medens

et højere indhold af n-3FA var forbundet med et mindre fald [Heude et al. 2003].

Der er direkte sammenhæng mellem fedtindtaget og risikoen for Alzheimer's sygdom (AD), især hos personer med de såkaldte APOEε4 allel (som er en prædikator for AD) [Luchsinger et al. 2002]. Kohorteundersøgelser har vist divergerende resultater af sammenhæng mellem fedtkvalitet og risiko for AD, idet nogle undersøgelser har fundet direkte sammenhæng med indtaget af SFA og trans-FA og invers sammenhæng med indtaget af UFA [Kalmijn et al. 1997; Morris et al. 2003a], medens andre undersøgelser ikke har kunnet påvise sammenhæng [Engelhart et al. 2003].

Højt fiskeindtag, og højt indtag af n-3FA, nedsætter risikoen for at udvikle demens, specielt den vaskulær demens, men også AD [Barberger-Gateau et al. 2002; Kalmijn et al. 1997; Morris et al. 2003b].

Der foreligger ikke undersøgelser af betydningen af individuelle SFA for risiko for AD eller kognitive forstyrrelser.

Sklerose

Fundet i en case-kontrol-undersøgelse af en øget risiko for sklerose ved øget indtag af animalsk fedt (men ingen sammenhæng med indtaget af total fedt eller SFA) [Ghadirian et al. 1998], kunne ikke bekræftes i en stor kohorteundersøgelse, som ikke fandt at et højere indtag af SFA, MUFA, PUFA, animalsk eller vegetabilsk fedt, eller trans-FA og n-3FA øgede risikoen for sklerose [Zhang et al. 2000].

Individuelle SFA er ikke undersøgt.

Konklusion

Der er inkonklusive data for en sammenhæng mellem kostens fedtkvalitet og risikoen for at udvikle PD, AD eller vaskulær demens og sklerose. Der findes ingen undersøgelser, der har belyst, om individuelle SFA kan være involveret.

FEDME

Overvægt (BMI =25 - =29) og fedme (BMI =30) øger risikoen for CAD [McGee 2005]. Den øgede risiko skyldes formentlig først og fremmest den øgede forekomst af insulinsresistens ved øget fedtmasse og den medfølgende højere forekomst af en række risikofaktorer for CAD, se side xx.

Kohorteundersøgelser har ikke samstemmende vist, at kostens indhold af fedt har betydning for risikoen for overvægt [Ludwig et al. 1999; van Dam et al. 2002]. Kontrollerede interventionsundersøgelser er bedre end kohorteundersøgelser til at vurdere betydningen af fedtindtaget for kropsvægten, men interventionsundersøgelser har alle været af relativt kort varighed. Meta-analyser af kontrollerede interventionsundersøgelser har vist, at indtag af en *ad libitum* kost med et lavt fedtindhold kan medføre et mindre vægttab, som imidlertid synes at flade ud efter nogle måneder [Astrup et al. 2000; Yu-Poth et al. 1999].

Der er usikkerhed om betydningen af kostens indhold af SFA for fedmerisiko [Bray et al. 2004]. Dyreeksperimentelle tyder på, at SFA har større betydning for udviklingen af fedme end PUFA [Wang et al. 2002], måske som følge af forskelle i reguleringen af neuropeptider, som er involveret i energibalancen [Storlien et al. 2001]. I prospektive humane undersøgelser er der derimod ikke fundet entydige sammenhænge mellem kostens indhold af SFA og BMI [Ludwig et al. 1999; Maron et al. 1991; van Dam et al. 2002]. I Interventionsundersøgelser har indtag af en kost med høj PUFA:SFA ratio medfører en højere hvileenergiomsætning og fødeinduceret termogenese og en højere fedtoxidation end indtag af en kost med lav PUFA:SFA ratio [Jones et al. 1992; Couet et al. 1997; van Marken Lechtenbelt et al. 1997]. Postprandial fedtoxidation synes også at være bedre efter et måltid med højt indhold af MUFA sammenlignet med et isokalorisk måltid med et højt indhold af SFA [Piers et al. 2002].

MCFA optages direkte i blodet, og modsat LCFA, deponeres MCFA ikke i kroppens fedt, men optages i det perifere væv, hvor det primært oxideres (beta-oxidation). Sammenlignet med LCFA giver indtag af MCFA derfor anledning til en større energiomsætnings hastighed [Delany et al. 2000]. Det betyder, at MCFA (og langkædede UFA, der også oxideres i større udstrækning end LCFA) har en teoretisk fordel frem for LCFA hvad angår vægtudvikling. En undersøgelse blandt overvægtige personer har fundet, at højt indtag af MCFA medfører et større vægttab sammenlignet med LCFA [St-Onge et al. 2003; Tsuji et al. 2001]. Betydningen af individuelle FA, herunder betydningen af individuelle

SFA, for fedmeudvikling hos mennesket er imidlertid meget meget sparsomt undersøgt [Bray et al. 2002].

Konklusion

Der er usikkerhed om betydningen af kostens samlede fedtindhold og indholdet af SFA for risikoen for at udvikle fedme. Indtag af MCFA – og UFA – medfører større energiomsætnings hastighed end SFA, men deres betydningen for udviklingen af fedme er ukendt. Betydningen af øvrige specifikke SFA er ligeledes ukendt.

FORHØJET BLODTRYK

Dyreeksperimentelle undersøgelser [Smith-Barbaro og Pucak 1983] og nogle case-kontrol-undersøgelser [Salonen et al. 1983; Salonen et al. 1988] har vist direkte sammenhæng mellem indtaget af total fedt og SFA og invers sammenhæng med indtag af PUFA og blodtrykkets højde. Disse sammenhænge har ikke kunnet bekræftes i kohorteundersøgelser [Ludwig et al. 1999; Witteman et al. 1989]. I "Nurses' Health Study", hvor næsten 60.000 sygeplejersker blev fulgt over en 4 års periode, fandtes ikke anderledes indtag af total fedt, SFA, linolsyre eller trans-FA blandt de kvinder, der udviklede blodtryksforhøjelse sammenlignet med kvinder, der forblev normotensive [Witteman et al. 1989].

En høj PUFA:SFA ratio har i nogle interventionsundersøgelser kunne nedsætte blodtrykket [Heagerty et al. 1986; Iacono et al. 1975; Stern et al. 1980]. Andre undersøgelser, herunder blinde interventionsundersøgelser, har imidlertid ikke kunnet demonstrere blodtryksnedsættelse ved højt indtag af PUFA hos såvel normotensive som hypertensive individer [Aro et al. 1998; Lahoz et al. 1997; Margetts et al. 1985; National Diet Heart Study Research Group 1968; Sacks et al. 1987]. Den blodtryksnedsættelse, der er fundet i nogle studier ved et lavt indtag af fedt og SFA, skyldes formentlig ikke det nedsatte fedtindtag, men det høje indhold af komplekse KH og kostfibre (frugt, grønt og fuldkornsprodukter) i disse diæter [Puska et al. 1983; Sandström et al. 1992; Uusitupa et al. 1994b].

En dansk undersøgelse har vist, at normotensive diabetikere ikke sænker blodtrykket efter indtag af fedtrige diæter med højt indhold af stearinsyre eller pal-

mitinsyre [Storm et al. 1997]. Udskiftning af linolsyre med stearinsyre påvirke-
de ikke blodtrykket hos normotensive individer [Zock et al. 1993]. Andre un-
dersøgelser har påvist en direkte sammenhæng mellem koncentrationen af my-
ristinsyre og palmitinsyre og en invers sammenhæng med koncentrationen af
linolsyre i blodet og blodtrykket [Miettinen et al. 1982; Uusitupa et al. 1994b],
medens andre undersøgelser ikke har vist sammenhæng mellem blodtryk og
serum- eller fedtvævs-koncentrationer af individuelle SFA [Ciocca et al. 1987;
Rubba et al. 1987; Simon et al. 1996].

Der er påvist invers sammenhæng mellem indtaget af (mager) mælk og blod-
trykkets højde [Buonopane et al. 1992]. Sammenhængen skyldes formentlig ik-
ke mælkefedtet, men andre indholdsstoffer i mælken [Pfeuffer og Schrezenmeir
2000].

En Middelhavskost er ledsaget af et lavere blodtryk end en kost med et højt
indhold af SFA [Strazzullo et al. 1986], et fænomen, der allerede blev observeret
i "Seven Countries-studiet". Eksperimentelle undersøgelser har vist, at nedsat
indtag af SFA og øget indtag af olivenolie kan nedsætte blodtrykket [Ferrara et
al. 2000]. Øget indtag af oliesyre (MUFA) medfører ikke ændringer i blodtryk-
ket [Aro et al. 1998; Rasmussen et al. 1993], og det lavere blodtryk efter oliven-
olie kan skyldes andre indholdsstoffer i olien end fedtet [Ruiz-Gutierrez et al.
1996].

Trans-FA synes ikke at have betydningen for blodtrykkets højde [Mensink et al.
1991; Zock et al. 1993]. Tilskud af fiskeolie (~4 g/dag) kan nedsætte blodtrykket
[Geleijnse et al. 2001], men et randomiseret studie ikke viste nedsat blodtryk
hos patienter med tidligere CAD efter længere tids indtag af fisk [Ness et al.
1999]. Et stort tværsnitstudie har vist invers sammenhæng mellem indtaget af
ALA og forekomsten af hypertension samt det systoliske blodtryks højde
[Djousse et al. 2005].

Konklusion

Kostens indhold af fedt eller kostens fedtkvalitet påvirker ikke blodtrykket hos
normotensive eller hypertensive. De få undersøgelser, der er gennemført, tyder
heller ikke på at palmitinsyre eller stearinsyre har effekt på blodtrykket. Oli-
venolie kan muligvis sænke blodtrykket, men sænkningen skyldes ikke oliens
indhold af oliesyre. Tilskud af fiskeolie kan nedsætte blodtrykket.

GALDESTEN

Højt indtag af fedt, især SFA, er sat i forbindelse med risikoen for at udvikle galdesten. SFA ændrer lipoproteinomsætningen i leveren, som bl.a. fører til øget udskillelse af kolesterol i galden og dermed øget risiko for udfældning af kolesterol og stendannelse [Hayes et al. 1992]. Forekomsten af insulinresistens og hyperinsulinæmi øger risiko for kolesterolstendannelse [Diehl 2000].

En række observationelle studier har vist divergerende resultater med hensyn til sammenhængen mellem indtaget af fedt og SFA og risiko for galdesten [Cuevas et al. 2004]. Et større dansk tværnsnitsstudie viste ingen signifikant sammenhæng med indtaget af kostens totale fedtindhold eller kostens PUFA:SFA ratio [Jørgensen og Jørgensen 1989], og flere prospektive undersøgelser har heller ikke vist sammenhæng med indtaget af total fedt, SFA eller animalsk fedt [Maclure et al. 1990; Moerman et al. 1994; Sichieri et al. 1991].

Der findes ingen humane undersøgelser af en eventuel betydning af individuelle SFA for risikoen for galdesten.

En stor kohorteundersøgelse fandt omvendt sammenhæng mellem indtaget af MUFA og PUFA samt linolsyre og oliesyre og risiko for galdesten, men ingen sammenhæng med ALA, EPA, DHA eller arachidonsyre [Tsai et al. 2004]. Der er ikke fundet sikre sammenhænge mellem indtag af MUFA eller PUFA og risiko, til trods for at PUFA i nogle tilfælde kan øge udskillelsen af kolesterol i galden [Bennion og Grundy 1978].

Konklusion

Det vides ikke om fedtkvalitet eller om indtaget af specifikke FA har indflydelse på galdens kapacitet til at danne sten.

KRÆFT

Hypotesen om at et højt indtag af fedt er ledsaget af en øget risiko for kræft, især i tyktarm, bryst og blærehalskirtel, kommer primært fra internationale korrelationsstudier [Armstrong og Doll 1975; Muir et al. 1987; Pienta og Esper 1993; Rose et al. 1986]. Resultaterne fra korrelationsstudierne understøttes af dyreundersøgelser, der har demonstreret, at ændringer i dyrenes indtag af fedt har afgørende indflydelse på forekomst og udvikling af eksperimentel induceret cancer [Freedman et al. 1990; Welsch 1992]. Analytisk epidemiologiske undersøgelser har imidlertid ikke vist helt så entydige resultater.

TYKTARMSKRÆFT

En meta-analyse, som omfattede 13 case-kontrol-undersøgelser, fandt ikke øget risiko for tyktarmskræft ved højere indtag af total fedt og af SFA, MUFA eller PUFA [Howe et al. 1997]. Resultatet fra meta-analysen understøttes af flere prospektive undersøgelser. Blandt 6 store kohorteundersøgelser fandt 5 således ingen sammenhæng [Bostick et al. 1994; Flood et al. 2003; Pietinen et al. 1999; Stemmermann et al. 1984; Goldbohm et al. 1994], og kun 1 studie fandt direkte sammenhæng med indtaget af animalsk fedt og SFA [Willett et al. 1990].

Observationelle undersøgelser har heller ikke vist sammenhæng mellem indtag eller indhold i kroppens celler af individuelle SFA (laurinsyre, myristinsyre, palmitinsyre og stearinsyre) og risiko for tyktarmskræft [Nkondjock et al. 2003]. En stor kohorteundersøgelse fandt ingen sammenhæng mellem indtaget af individuelle FA (smørsyre, MCFA, palmitinsyre, stearinsyre, oliesyre, linolsyre) og tyktarmskræft [Lin et al. 2004].

Smørsyre er tyktarmscellernes foretrukne energikilde [Roediger 1982]. Den største mængde smørsyre (samt eddikesyre og propionsyre) tilføres ikke organismen direkte fra kosten, men via bakteriel anaerob fermentering af kostens fibre. *In vitro* kan smørsyre begrænse proliferation af humane kræftcellelinier samt øge differentiering og stimulere apoptose (programmeret celledød) [Miller 2004]. Der er dog usikkerhed om smørsyres mulige rolle i kræftforebyggelsen, da effekten af smørsyre på kræftudvikling hos dyr har givet divergerende resultater [Lupton 2004].

Der er omvendt sammenhæng mellem indtaget af mælk og risiko for tyktarmskræft, men sammenhængen skyldes formentlig mælks høje indhold af calcium og/eller D-vitamin [Cho et al. 2004] eller andre bioaktive indholdsstoffer [Molkentin 1999] snarere end indholdet af FA.

Den direkte sammenhæng, der er fundet mellem indtaget af kød og kræftisiko [Sandhu et al. 2001; Norat et al. 2002] menes ikke at bero på kødets indhold af

fedt, men på mutagene stoffer dannet ved tilberedning af kødet (polycykliske aromatiske kulbrinter, heterocykliske aminer) eller nitrosaminer tilsat ved industriel forarbejdning af kødet.

Der er ikke fundet sammenhæng mellem indtaget af n6FA og trans-FA og kræftrisiko [Lin et al. 2004; Zock og Katan 1998].

Mekanistiske undersøgelser peger på, at øget indtag af n-3FA kan nedsætte risikoen for tyktarmskræft, men observationelle undersøgelser har vist inkonsistente resultater [English et al. 2004; Kato et al. 1997; Lin et al. 2004; Tiemersma et al. 2002] og der er ikke gennemført interventionsundersøgelser, der kan støtte en sådan effekt [Roynette et al. 2004]. Fiskeindtaget er ikke forbundet med risiko [Bostick et al. 1994; Goldbohm et al. 1994; Lin et al. 2004].

BRYSTKRÆFT

En meta-analyse omfattende 31 case-kontrol-undersøgelser og 14 kohorteundersøgelser kunne påvise en direkte sammenhæng mellem risiko for brystkræft og indtaget af total fedt og SFA, medens der ikke fandtes sammenhæng med indtaget af MUFA og PUFA [Boyd et al. 2003].

I "Nurses' Health Study" fandtes ingen sammenhæng mellem indtaget af henholdsvis myristinsyre, palmitinsyre og stearinsyre og risikoen for brystkræft [Holmes et al. 1999]. En meta-analyse baseret på 3 prospektive kohorteundersøgelser fandt direkte sammenhæng mellem risiko og biologiske markører for indtaget af palmitinsyre – og oliesyre [Saadatian-Elahi et al. 2004]. En nyligt publiceret svensk kohorteundersøgelse fandt imidlertid ingen sammenhæng mellem individuelle SFA og risiko [Wirfält et al. 2004]. Epidemiologiske undersøgelser tyder ikke på en sammenhæng mellem indtaget af mejeriprodukter (og fedtsyrer karakteristiske for mejeriprodukter) og risiko for brystkræft [Missmer et al. 2002; Moorman og Terry 2004].

Indtag af fisk eller af n-3FA eller n-6FA er ikke sikkert forbundet med risiko [Terry et al. 2004; Willett 1997; Zock og Katan 1998].

BLÆREHALSKIRTELKRÆFT

Flere systematiske gennemgange af epidemiologiske undersøgelser har ikke kunnet finde en sikker sammenhæng mellem det samlede indtag af fedt eller indtaget af SFA, MUFA eller PUFA og risiko for blærehalskirtelkræft [Clinton

og Giovannucci 1998; Dennis et al. 2004; Kolonel 1996]. I den seneste analyse var den samlede opgørelse vanskeliggjort af en betydelig heterogenitet mellem studierne, specielt med hensyn til estimering af indtaget af fedt [Dennis et al. 2004].

Myristinsyre og palmitinsyre i serum, men ikke øvrige SFA, er fundet direkte relateret til risiko for blærehalskirtelkræft [Harvei et al. 1997; Männistö et al. 2003]. Kød og mejeriprodukter er i nogle, men ikke alle undersøgelser forbundet med øget risiko [Terry et al. 2004].

En meta-analyse omfattende prospektive undersøgelser har fundet en direkte (om end ikke-signifikant) sammenhæng mellem indtaget af ALA og risiko [Brouwer et al. 2004], og en senere publiceret stor kohorteundersøgelse, at højere indtag af ALA øger risikoen for fremskreden blærehalskirtelkræft [Leitzmann et al. 2004]. Der er desuden i flere studier fundet direkte sammenhæng med ALA i serum, medens det er usikkert om andelen af linolsyre eller n-3LCFA i serum er forbundet med kræftrisiko [Gann et al. 1994; Harvei et al. 1997; Newcomer et al. 2001; Zock og Katan 1998]. Højere indtag af fisk [Augustsson et al. 2003; Terry et al. 2001] og n-3LCFA [Leitzmann et al. 2004] er i nogle prospektive undersøgelser ledsaget af nedsat risiko.

ANDRE KRÆFTSYGDOMME

Lungekræft

I en analyse af 8 prospektive kohorteundersøgelser (the Pooling Project of Prospective Studies of Diet and Cancer) fandtes ingen sammenhæng mellem risikoen for lungekræft og indtaget af total fedt eller af SFA, MUFA eller PUFA [Smith-Warner et al 2002].

Æggestokkræft

To kohorteundersøgelser har ikke vist sammenhæng mellem risikoen for æggestokkræft og det totale fedtindtag eller indtaget af SFA, MUFA og PUFA [Bertone et al. 2002; Kushi et al. 1999]. Heller ikke indtaget af specifikke FA samt indtaget af animalsk fedt eller mejeriprodukter var forbundet med risiko.

Non-Hodgkin lymfom

Signifikante direkte sammenhænge er påvist mellem indtaget af animalsk fedt og kød, samt SFA og MUFA, men ikke mellem indtaget af PUFA og vegetabilsk fedt, og risiko for non-Hodgkin lymfom [Chiu et al. 1996]. En øget (ikke-signifikant) risiko ved højere indtag af nævnte fedtsyrer fandtes også i en anden stor kohorteundersøgelse, men i denne undersøgelse fandtes stærkere sammenhæng med indtaget af vegetabiliske trans-FA [Zhang et al. 1999]. Der er fundet både direkte [Ursin et al. 1990] og ingen sammenhæng [Zhang et al. 1999; Chiu et al. 1996] mellem indtaget af mejeriprodukter og risiko for non-Hodgkin lymfom.

Bugspytkirtelkræft

To kohorteundersøgelser har analyseret sammenhængen mellem fedtindtag og risiko for bugspytkirtelkræft. Den ene undersøgelse fandt direkte sammenhæng med indtaget af SFA og smør [Stolzenberg-Solomon et al. 2002], medens den anden undersøgelse ikke fandt større risiko ved højere indtag af SFA og stearinsyre, eller ved højere indtag af mejeriprodukter [Michaud et al. 2003]. Ingen af undersøgelseerne fandt sammenhæng med indtaget af MUFA eller PUFA, herunder n-3FA og linolsyre eller med indtaget af kødprodukter.

Livmoderkræft

Kohorteundersøgelser har ikke fundet øget risiko for livmoderkræft ved højt indtag af total fedt, SFA, MUFA, PUFA eller animalsk fedt eller kød [Jain et al. 2000; Zheng et al. 1995].

Hudkræft

Interessen for en eventuel sammenhæng mellem fedtindtaget og risiko for hudkræft blev vakt af en randomiseret interventionsundersøgelse, som viste en reduktion af risikoen for nye hudcancere (non-melanom) efter en stærk fedtbe-grænset kost (20 E %) sammenlignet med en habitualkost [Black et al. 1995]. Senere kohorteundersøgelser har imidlertid ikke kunnet bekræfte dette resultat. Tværtimod er et højt indtag af fedt, primært MUFA, i 2 undersøgelser fundet ledsaget af nedsat risiko for basalcellecarcinom i huden [Hunter et al. 1992; van Dam et al. 2000].

Konklusion

Risikoen for kræft ved højere fedtindtag er bedst undersøgt for kræft i tyktarm, bryst og blærehalskirtel. Der er evidens for en svag direkte sammenhæng mellem indtaget af total fedt og animalsk fedt og brystkræft. Analytisk epidemiologiske undersøgelser har ikke vist sammenhæng mellem indtaget af total fedt og fedtkvaliteten og risiko for tyktarmskræft og blærehalskirtelkræft. Der er heller ikke fundet sammenhæng mellem kostens fedtkvalitet og kræft i lunger, det lymfatiske system, æggestok, bugspytkirtel, livmoder og hud, men undersøgelserne er for få til en konklusion (med undtagelse af lungekræft). Den direkte sammenhæng, der er fundet mellem indtaget af kød og risiko for tyktarmskræft, og den inverse sammenhæng mellem indtaget af mælkeprodukter og risiko, skyldes ikke disse fødevarers indhold af fedt. En eventuel risiko af individuelle SFA er kun undersøgt i meget få studier.

MACULADEGENERATION

Der har været nogen interesse for en mulig sammenhæng mellem fedtkvalitet i kosten og risiko for degeneration af nethindens macula, da en hypotese går ud på, at disse nethindeforandringer kan skyldes atherosklerose i blodkar, der forsyner macularegionen.

Kohorteundersøgelser har vist øget risiko for maculadegeneration og for progression af sygdommen ved øget indtag af fedt, og af SFA og trans-FA, men også en øget risiko med højere indtag af MUFA og PUFA [Cho et al. 2001; Seddon et al. 2003]. Der er ikke publiceret undersøgelser af sammenhæng mellem individuelle SFA og risiko.

Der er fundet omvendt sammenhæng mellem risiko for maculadegeneration og indtaget af DHA og fisk [Cho et al. 2001; Seddon et al. 2003].

Konklusion

Enkelte prospektive studier har vist direkte sammenhæng mellem indtaget af fedt og SFA og risikoen for maculadegeneration. Flere samstemmende studier er imidlertid nødvendige. Det vides ikke om specifikke SFA har en særlig betydning for udviklingen af maculadegeneration.

IMMUNSYSTEMET

Mængden og typen af fedt har stor indflydelse på de immunologiske funktioner [Calder 1998]. Den kliniske relevans af sådanne ændringer (fx i form af infektionshyppighed) er imidlertid stort set ukendt. Adskillige mekanismer kan være involveret, bl.a. ændret produktion af eikosanoider (prostaglandiner og leukotriener), membran fluiditet og oxidativt stress.

Et nedsat indtag af total fedt og SFA kan stimulere flere immunfunktioner. Mange humane undersøgelser har vist, at funktioner knyttet til blodets lymfocytter, såvel B-celler som T-celler, og funktioner knyttet til det makrofage system, øges ved at nedsætte fedtindholdet i kosten [Kelley og Daudu 1992]. Ændrede indtag af PUFA (måske med undtagelse af n-3FA) eller MUFA (fx i form af olivenolie) har kun begrænset effekt på immunsystemets funktion [Kelley og Daudu 1992; Howard et al. 1995; Yaqoob 2002] og formentlig uden klinisk relevans.

Betydningen af individuelle SFA er meget sparsomt undersøgt. Eksogen tilførsel af SFA kan ændre aktiviteten af immunceller dyrket *in vitro* [Gur 1983]. Eksempelvis er det vist, at laurinsyre, palmitinsyre og stearinsyre kan aktivere neutrofile granulocytter (produktion af iltradikaler og cytokiner), og at SFA med kortere kædelængder forholder sig neutrale, men hvis de indgår i TG kan SFA med kort kædelængde også aktivere neutrofile celler [Wanten et al. 2002].

Tilførsel af mellemkædetriglycerider (fx ved intravenøs indgift i lipidemulsioner) kan ligeledes påvirke dele af immunsystemet (fx nedsat neutrofil migration samt stimulation af neutrofil oxidativ omsætning og produktion af cytokiner), men den kliniske relevans af disse virkninger er ukendt [Wanten og Naber 2004]. Mellemkædetriglycerider er især anvendt til syge patienter (fx i parenteral ernæring) på grund af fedtsyrenes mere direkte tilgængelighed for organismens energistofskifte sammenlignet med LCFA.

Det er først og fremmest de sandsynlige immunomodulatoriske (antiinflammatoriske) virkninger af n-3FA, som følge af betydningen af n-3FA for

produktionen af eikosanoider, se side xx, der har været i fokus (for en gennemgang se fx Calder 2001; Yaqoob 2004). Den kliniske dokumentation for effekten af n-3FA overfor en række inflammatoriske sygdomme (ægte gigt, inflammatoriske tarmsygdomme) er imidlertid svag med i bedste fald beskedent gavnlige effekt [Calder og Zurier 2001; Simopoulos 2002]. Det er usikkert om tilskud af n-3FA kan øge infektionsrisikoen, et særligt vigtigt problem at få afklaret hos i forvejen kritisk syge og immunsupprimerede patienter [Heyland et al. 2001].

Konklusion

Et højere indtag af fedt vil dæmpe de inflammatoriske reaktioner. Dette gælder også for parenteral tilførsel af MCFA, men den kliniske relevans af disse ændringer er usikker. n-3 fedtsyrer, især i fiskeolier, kan muligvis dæmpe smerterne ved rheumatoid artrit. Det vides ikke, om øvrige SFA har specielle virkninger i inflammationsprocessen. Anvendelsen ved andre inflammatoriske tilstande er ikke tilstrækkeligt kendt.

SAMLET KONKLUSION

Betydningen af kostens fedtkvalitet og indhold af specifikke fedtsyrer er bedst undersøgt for de klassiske risikofaktorer for CAD – blodets lipider og lipoproteiner. Flere meta-analyser baseret på mange kliniske studier viser, at større indtag af SFA øger og et større indtag af UFA nedsætter T-C og HDL-C. Et højere indtag af såvel SFA som UFA på bekostning af kostens indhold af KH øger HDL-C (af fedtsyrerne er det kun trans-FA, som nedsætter HDL-C). Mange kontrollerede studier har desuden vist, at der er forskel i de enkelte SFA i deres effekt på blodets lipider og lipoproteiner. Myristinsyre og laurinsyre har den største T-C- og LDL-C-øgende virkning, medens stearinsyre er neutral. Palmitinsyre har en moderat kolesterøløgende virkning. Der er imidlertid stor forskel på de enkelte SFA's effekt på HDL-C, og lægges T-C:HDL:C ratio til grund for en vurdering af den atherogene risiko indebærer et højt indhold af palmitinsyre i kosten den største atherogene risiko, myristinsyre og stearinsyre er nærmest neutrale i deres effekt på ratio, medens laurinsyre sænker T-C-HDL-C ratio.

Der er imidlertid en række øvrige risikofaktorer for CAD, som kan være lige så betydningsfulde som blodets lipid-lipoprotein-profil og som kan være under indflydelse af kostens fordeling af fedt og SFA også kan have betydning. Det drejer sig om blodets hæmostatiske beredskab og om kroppens følsomhed over-

for insulin. Betydningen af disse risikofaktorer er dog ikke så videnskabeligt begrundet som blodets lipider og lipoproteiner. Selvom kostens indhold af SFA og UFA synes at have indflydelse på såvel insulinfølsomhed som hæmostase, er effekten af individuelle SFA mangelfuldt undersøgt, og de undersøgelser, der er gennemført, har vist divergerende resultater.

Et højt indtag af SFA og lavt indtag af UFA samt KH øger risikoen for CAD. Der er imidlertid kun ganske få studier, der har undersøgt betydningen for risiko af kostens indhold af specifikke SFA. Data er derfor utilstrækkelige til at bedømme en klinisk effekt af fordelingen af indtaget af SFA i kosten. Vurderet ud fra effekten på de bedst undersøgte risikomarkører, blodets lipidlipoproteinprofil, er det ganske afgørende, hvilken risikovariabel man lægger til grund for vurderingen – LDL-C, HDL-C eller LDL-C:HDL-C ratio.

Kostens fedtkvalitet (fordeling af SFA, MUFA og PUFA) har formentlig også betydning for en lang række andre sygdomme. Det drejer sig om apopleksi, Alzheimer's sygdom og demens, Parkinson's sygdom, hypertension, diabetes mellitus type 2, fedme, galdesten og kræftsygdomme. Betydning af de enkelte SFA for risiko for disse sygdomme er dog kun undersøgt sporadisk.

Medens betydningen af et nedsat indtag af kostens totale fedtindtag for sygdomsrisiko er usikkert, er der er næppe tvivl om, at et nedsat indtag af SFA vil nedsætte risikoen for CAD. Det er derimod vanskeligt, at anbefale specielle animalske levnedsmidler som mere sunde end andre på baggrund af deres indhold af specifikke SFA, fordi alle SFA er til stede i de fleste levnedsmidler (og fordi palmitinsyre næsten altid er den dominerende fedtsyre), om end i forskellige indbyrdes mængdeforhold, og ikke mindst fordi en estimering af risiko vil falde forskelligt ud afhængig af hvilken risikovariabel man lægger til grund for vurderingen. Alt andet lige vil en kost med en fedt E % på omkring 30 og en delvis udskiftning af faste fedtstoffer med flydende fedtstoffer give den største sikkerhed mod CAD. I den forbindelse er det vigtigt at nævne, at et større indtag af frugt, grønt, nødder og fuldkornsprodukter samt fisk i forhold til gennemsnitskostens indhold også vil øge beskyttelsen mod hjertesygdom – og endelig i ikke at glemme den store betydning som rygeabstinens og fysisk aktivitet har.

REFERENCER

Almendingen K, Seljeflot I, Sandstad B, Pedersen JI. Effects of partially hydrogenated fish oil, partially hydrogenated soybean oil, and butter on hemostatic variables in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:375-80.

Anderson C, Checkoway H, Franklin GM, Beresford S, Smith-Weller T, Swanson PD. Dietary factors in Parkinson's disease: the role of food groups and specific foods. *Mov Disord* 1999;14:21-7.

Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002;324:71-86.

Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer* 1975;15:617-31.

Aro A, Jauhiainen M, Partanen R, Salminen I, Mutanen M. Stearic acid, trans fatty acids, and dairy fat: effects on serum and lipoprotein lipids, apolipoproteins, lipoprotein(a), and lipid transfer proteins in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1419-26.

Aro A, Pietinen P, Valsta LM, Salminen I, Turpeinen AM, Virtanen M, Dougherty RM, Iacono JM. Lack of effect on blood pressure by low fat diets with different fatty acid compositions. *J Hum Hypertens* 1998;12:383-9.

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. *Circulation* 1993;88:2771-9.

Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, Spiegelman D, Stampfer M, Willett WC. Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: cohort follow up study in the United States. *Br Med J* 1996;313:84-90.

Ascherio A, Katan MB, Zock PL, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1999;340:1994-8.

Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A, Huang Y. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 1996;124 Suppl.:S11-S20.

Astrup A, Grunwald GK, Melanson EL, Saris WHM, Hill JO. The role of low-fat diets in body weight control: a meta-analysis of ad libitum dietary intervention studies. *Intern J Obes* 2000;24:1545-52.

Augustsson K, Michaud DS, Rimm EB, Leitzmann MF, Stampfer MJ, Willett WC, Giovannucci E. A prospective study of intake of fish and marine fatty acids and prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2003;12:64-7.

Barberger-Gateau P, Letenneur V, Deschamps V, Pérès K, Dartigues J-F, Renaud S. Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *BMJ* 2002;325:932-3.

Baylin A, Kabagambe EK, Siles X, Campos H. Adipose tissue biomarkers of fatty acid intake. *Am J Clin Nutr* 2002;76:750-7.

Becker N, Illingworth DR, Alaupovic P, Connor WE, Sundberg EE. Effects of saturated, mono-unsaturated, and ω -6 polyunsaturated fatty acids on plasma lipids, lipoproteins, and apoproteins in humans. *Am J Clin Nutr* 1983;37:355-60.

Bemelmans WJ, Lefrandt JD, Feskens EJ, Broer J, Tervaert JW, May JF, Smit AJ. Change in saturated fat intake is associated with progression of carotid and femoral intima-media thickness, and with levels of soluble intercellular adhesion molecule-1. *Atherosclerosis* 2002;163:113-20.

Bennion LJ, Grundy SM. Risk factors for the development of cholelithiasis in man. *NEJM* 1978;299:1161-7, 1221-7.

Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res* 2002;43:1363-79.

Bertone ER, Rosner BA, Hunter DJ, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA, Willett WC, Hankinson SE. Dietary fat intake and ovarian cancer in a cohort of US women. *Am J Epidemiol* 2002;156:22-31.

Black HS, Thornby JI, Wolf JE, Goldberg LH, Herd JA, Rosen T, Bruce S, Tschien JA, Scott LW, Jaax S, Foreyt JP, Reusser B. Evidence that a low-fat diet reduces the occurrence of non-melanoma skin cancer. *Int J Cancer* 1995;62:165-9.

Bladbjerg EM, Marckmann P, Sandström B, Jespersen J. Non-fasting factor VII coagulant activity (FVII:C) increased by high-fat diet *Thromb Haemost* 1994;71:755-8.

Blake GJ, Otvos JD, Rifai N, Ridker PM. Low-density lipoprotein particle concentration and size as determined by nuclear magnetic resonance spectroscopy as predictors of cardiovascular disease in women. *Circulation* 2002;106:1930-7.

Boniface DR, Tefft ME. Dietary fats and 16-year coronary heart disease mortality in a cohort of men and women in Great Britain. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:786-92.

Borkman M, Storlien LH, Pan DA, Jenkins AB, Chisholm DJ, Campbell LV. The relation between insulin sensitivity and the fatty-acid composition of skeletal-muscle phospholipids. *N Engl J Med* 1993;328:238-44.

Bostick RM, Potter JD, Kushi LH, Sellers TA, Steinmetz KA, McKenzie DR, Gapstur SM, Folsom AR. Sugar, meat, and fat intake, and non-dietary risk factors for colon cancer incidence in Iowa women (United States). *Cancer Causes Control* 1994;5:38-52.

Boyd NF, Stone J, Vogt KN, Connelly BS, Martin LJ, Minkin S. Dietary fat and breast cancer risk revisited: a meta-analysis of the published literature. *Br J Cancer* 2003;89:1672-85.

Bray GA, Lovejoy JC, Smith SR, DeLany JP, Lefevre M, Hwang D, Ryan DH, York DA. The influence of different fats and fatty acids on obesity, insulin resistance and inflammation. *J Nutr* 2002;132:2488-91.

Bray GA, Paeratakul S, Popkin BM. Dietary fat and obesity: a review of animal, clinical and epidemiological studies. *Physiol Behav* 2004;83:549-55.

- Brown L, Rosner B, Willett WC, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:30-42.
- Buonopane GJ, Kilara A, Smith JS, MvVarthy RD. Effect of skim milk supplementation on blood cholesterol concentration, blood pressure, and triglycerides in a free-living human population. *J Am Coll Nutr* 1992;11:56-67.
- Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, Elwood PC, Deadman NM. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and Reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989;ii:757-61.
- Calder PC. Dietary fatty acids and the immune system. *Nutr Rev* 1998;56(1 Pt 2):S70-S83.
- Calder PC. Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and immunity. *Lipids* 2001;36:1007-24.
- Calder PC, Zurier RB. Polyunsaturated fatty acids and rheumatoid arthritis. *Curr Opin Clin Nutr Metabol Care* 2001;4:115-21.
- Calder PC. n-3 Fatty acids and cardiovascular disease: evidence explained and mechanisms explored. *Clin Sci* 2004;107:1-11.
- Castelli WP, Abbott RD, McNamara PM. Summary estimates of cholesterol used to predict coronary heart disease. *Circulation* 1983;67:730-4.
- Cater NB, Heller HJ, Denke MA. Comparison of the effects of medium-chain triacylglycerols, palm oil, and high oleic acid sunflower oil on plasma triacylglycerol fatty acids and lipid and lipoprotein concentrations in humans. *Am J Clin Nutr* 1997;65:41-5.
- Chen Z, Peto R, Collins R, MacMahon S, Lu J, Li W. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. *BMJ* 1991;303:276-82.
- Chen H, Zhang SM, Hernan MA, Willett WC, Ascherio A. Diet and Parkinson's disease: a potential role of dairy products in men. *Ann Neurol* 2002;52:793-801.
- Chen H, Zhang SM, Hernan MA, Willett WC, Ascherio A. Dietary intakes of fat and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 2003;157:1007-14.
- Chiu BC-H, Cerhan JR, Folsom AR, Sellers TA, Kushi LH, Wallace RB, Zheng W, Potter JD. Diet and risk of non-Hodgkin lymphoma in older women. *JAMA* 1996;275:1315-21.
- Cho E, Hung S, Willett WC, Spiegelman D, Rimm EB, Seddon EB, Seddon JM, Colditz GA, Hankinson SE. Prospective study of dietary fat and risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr* 2001;73:209-18.
- Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Beeson WL, van den Brandt PA, Colditz GA, Folsom AR, Fraser GE, Freudenheim JL, Giovannucci E, Goldbohm RA, Graham S, Miller AB, Pietinen P, Potter JD, Rohan TE, Terry P, Toniolo P, Virtanen MJ, Willett WC, Wolk A, Wu K, Yaun SS, Zeleniuch-Jacquotte A, Hunter DJ. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1015-22.
- Christiansen E, Schnider S, Palmvig B, Tauber-Lassen E, Pedersen O. Intake of a diet high in trans monounsaturated fatty acids or saturated fatty acids. *Diabetes Care* 1997;20:881-7.

- Ciocca S, Arca M, Montali A, Fazio S, Bucci A, Angelico F. Lack of association between arterial blood pressure and erythrocyte fatty acid composition in an Italian population sample. *Scand J Clin Lab Invest* 1987;47:105-10.
- Clifton PM, Noakes M, Nestel PJ. LDL particle size and LDL and HDL cholesterol changes with dietary fat and cholesterol in healthy subjects. *J Lip Res* 1998;39:1799-1804.
- Clinton SK, Giovannucci E. Diet, nutrition, and prostate cancer. *Annu Rev Nutr* 1998;18:413-40.
- Cobbaert C, Jukema JW, Zwinderman AH, Withagen AJAM, Lindemans J, Bruschke AG, on behalf of the Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS) study group. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1491-9.
- Colditz GA, Manson JE, Stampfer MJ, Rosner B, Willett WC, Speizer FE. Diet and risk of clinical diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 1992;55:1018-23.
- Couet C, Delarue J, Ritz P, Antoine JM, Lamisse F. Effect of dietary fish oil on body fat mass and basal fat oxidation in healthy adults. *Int J Obes* 1997;21:637-43.
- Cox C, Mann J, Sutherland W, Chisholm A, Skeaff M. Effects of coconut oil, butter, and safflower oil on lipids and lipoproteins in persons with moderately elevated cholesterol levels. *J Lipid Res* 1995;36:1787-95.
- Cuevas A, Miquel JF, Reyes MS, Zanolungo S, Nervi F. Diet as a risk factor for cholesterol gallstone disease. *J Am Coll Nutr* 2004;23:187-96.
- Dahlén GH, Stenlund H. Lp(a) lipoprotein is a major risk factor for cardiovascular disease: pathogenic mechanisms and clinical significance. *Clin Genet* 1997;52:272-80.
- Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1477-82.
- DeLany JP, Windhauser MM, Champagne CM, Bray GA. Differential oxidation of individual dietary fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr* 2000;72:905-11.
- de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamele 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.
- De Roos NM, Schouten EG, Katan MB. Consumption of solid fat rich in lauric acid results in a more favorable serum lipid profile in healthy men and women than consumption of a solid fat rich in trans-fatty acids. *J Nutr* 2001;131:242-5.
- Denke MA, Grundy SM. Effects of fats high in stearic acid on lipid and lipoprotein concentrations in men. *Am J Clin Nutr* 1991;54:1036-40.
- Dennis LK, Snetselaar LG, Smith BJ, Stewart RE, Robbins MEC. Problems with the assessment of dietary fat in prostate cancer studies. *Am J Epidemiol* 2004;160:436-44.
- Diehl AK. Cholelithiasis and the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2000;31:528-30.

Djousse L, Pankow JS, Eckfeldt JH, Folsom AR, Hopkins PN, Province MA, Hong Y, Ellison RC. Relation between dietary linolenic acid and coronary artery disease in the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Am J Clin Nutr* 2001;74:612-9.

Djousse L, Folsom AR, Province MA, Hunt SC, Ellison RC. Dietary linolenic acid and carotid atherosclerosis: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Am J Clin Nutr* 2003;77:819-25.

Djousse L, Arnett DK, Pankow JS, Hopkins PN, Province MA, Ellison RC. Dietary linolenic acid is associated with a lower prevalence of hypertension in the NHLBI Family Heart Study. *Hypertension* 2005 Jan 17 [Epub].

Dolecek TA. Epidemiological evidence of relationships between dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992;200:177-82.

Dreon DM, Fernstrom HA, Miller B, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and lipoprotein response to a reduced-fat diet in men. *FASEB J* 1994;8:121-6.

Dreon DM, Fernstrom HA, Williams PT, Krauss RM. A very-low-fat diet is not associated with improved lipoprotein profiles in men with a predominance of large, low-density lipoproteins. *Am J Clin Nutr* 1999;69:411-8.

Eckel RH, Hanson AS, Chen AY, Berman JN, Yost TJ, Brass EP. Dietary substitution of medium-chain triglycerides improves insulin-mediated glucose metabolism in NIDDM subjects. *Diabetes* 1992;41:641-7.

Elwood PC, Pickering JE, Hughes J, Fehily AM, Ness AR. Milk drinking, ischaemic heart disease and ischaemic stroke II. Evidence from cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:718-24.

Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, van Swieten JC, Hofman A, Witteman JCM, Breteler MMB. Diet and risk of dementia: does fat matter? *Neurology* 2002;59:1915-21.

English DR, MacInnis RJ, Hodge AM, Hopper JL, Haydon AM, Giles GG. Red meat, chicken, and fish consumption and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:1509-14.

Ferrara LA, Raimondi AS, d'Episcopo L, Guida L, Russo AD, Marotta T. Olive oil and reduced need for antihypertensive medications. *Arch Intern Med* 2000;160:837-42.

Feskens EJM, Loeber JG, Kromhout D. Diet and physical activity as determinants of hyperinsulinemia: the Zutphen Elderly Study. *Am J Epidemiol* 1994;140:350-60.

Feskens EJM, Virtanen SM, Räsänen L, Tuomilehto J, Stengård J, Pekkanen J, Nissinen A, Kromhout D. Dietary factors determining diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1995;18:1104-12.

Flood A, Velie EM, Sinha R, Chatterjee N, Lacey JV, Schairer C, Schatzkin A. Meat, fat, and their subtypes as risk factors for colorectal cancer in a prospective cohort of women. *Am J Epidemiol* 2003;158:59-68.

Folsom AR, Ma J, McGovern PG, Eckfeldt JH. Relation between plasma phospholipid saturated fatty acids and hyperinsulinemia. *Metabolism* 1996;45:223-8.

Francis MC, Frohlich JJ. Coronary artery disease in patients at low risk – apolipoprotein AI as an independent risk factor. *Atherosclerosis* 2001;155:165-70.

Freedman LS, Clifford C, Messina M. Analysis of dietary fat, calories, body weight, and the development of mammary tumors in rats and mice: a review. *Cancer Res* 1990;50:5710-9.

Frick MH, Syvanne M, Nieminen MS, Kauma H, Majahalme S, Virtanen V, Kesaniemi YA, Pasternack A, Taskinen MR. Prevention of the angiographic progression of coronary and vein-graft atherosclerosis by gemfibrozil after coronary bypass surgery in men with low levels of HDL cholesterol. Lipid Coronary Angiography Trial (LOCAT) Study Group. *Circulation* 1997;96:2137-43.

Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary heart disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:242-50, 310-8.

Gann PH, Hennekens CH, Sacks FM, Grodstein F, Giovannucci E, Stampfer MJ. A prospective study of plasma fatty acids on risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:281-6.

Garcia-Palmieri MR, Sorlie P, Tillotson J, Costas R Jr, Cordero E, Rodriguez M. Relationship of dietary intake to subsequent coronary heart disease incidence: The Puerto Rico Heart Health Program. *Am J Clin Nutr* 1980;33:1818-27.

Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA* 1996;276:875-81.

Garg A, Bantle JP, Henry RR, Coulston AM, Griver KA, Raatz SK, Brinkley L, Chen YDI, Grundy SM, Huet BA, Reaven GM. Effects of varying carbohydrate content of diet in patients with non-insulindependent diabetes mellitus. *JAMA* 1994;271:1421-8.

Gatto LM, Sullivan DR, Samman S. Postprandial effects of dietary trans fatty acids on apolipoprotein(a) and cholesteryl ester transfer. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1119-24.

Geelen A, Brouwer IA, Zock PL, Katan MB. Antiarrhythmic effects of n-3 fatty acids: evidence from human studies. *Curr Opin Lipidol* 2004;15:25-30.

Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee D, Donders ART, Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supplementation: meta-regression analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2002;20:1493-9.

German JB, Dillard CJ. Saturated fats: what dietary intake? *Am J Clin Nutr* 2004;80:550-9.

Ghadirian P, Jain M, Ducic S, Shatenstein B, Morisset R. Nutritional factors in the aetiology of multiple sclerosis: a case-control study in Montreal, Canada. *Intern J Epidemiol* 1998;27:845-52.

Gillman MW, Cupples A, Millen BE, Ellison RC, Wolf PA. Inverse association of dietary fat with development of ischemic stroke in men. *JAMA* 1997;278:2145-50.

Girelli D, Olivieri O, Arigliano PL, Guarini P, Bassi A, Corrocher R. Influences of lipid and non-lipid nutritional parameters on factor VII coagulant activity in normal subjects: the NOVE Study. *Eur J Clin Invest* 1996;26:199-204.

Glader CA, Birgander LS, Stenlund H, Dahlén GH. Is lipoprotein(a) a predictor for survival in patients with established coronary disease? Results from a prospective patient cohort study. *J Intern Med* 2002;252:27-35.

Goldbohm RA, van den Brandt PA, van't Veer P, Brants HAM, Dorant E, Sturmans F, Hermus RJJ. A prospective cohort study on the relation between meat consumption and the risk of colon cancer. *Cancer Res* 1994;54:718-23.

Gordon T, Kagan A, Garcia-Palmieri M, Kannel WB, Zukel WJ, Tillotson J, Sorlie P, Hjortland M. Diet and its relation to coronary heart disease and death in three populations. *Circulation* 1981;63:500-15.

Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, Jacobs DR, Bangdiwala S, Tyroler A. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989;79:8-15.

Grundey SM, Abate N, Chandalia M. Diet composition and the metabolic syndrome: what is the optimal fat intake? *Am J Med* 2002;113(9B):25S-29S.

Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447-55.

Gur MI. The role of lipids in regulation of immune system. *Progr Lip Res* 1983;22:257-87.

Hague A, Paraskeva C. The short-chain fatty acid butyrate induces apoptosis in colorectal tumour cell lines. *Eur J Cancer Prev* 1995;4:359-64.

Harding A-H, Day NE, Khaw K-T, Bingham S, Luben R, Welsh A, Wareham NJ. Dietary fat and the risk of clinical type 2 diabetes. The European Prospective Investigation of Cancer-Norfolk Study. *Am J Epidemiol* 2004;159:73-82.

Harris WS. Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans: a critical review. *J Lipid Res* 1989;30:785-807.

Harris WS, Muzio F. Fish oil reduces postprandial triglyceride concentrations without accelerating lipid-emulsion removal rates. *Am J Clin Nutr* 1993;58:68-74.

Harvei S, Bjerve KS, Tretli KS, Jellum S, Røsbjohm TE, Vatten L. Prediagnostic level of fatty acids in serum phospholipids: omega-3 and omega-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Int J Cancer* 1997;71:545-51.

Hayes KC, Livingston A, Trautwein EA. Dietary impact on biliary lipids and gallstones. *Annu Rev Nutr* 1992;12:299-326.

He K, Rimm EB, Merchant A, Rosner BA, Stampfer MJ, Willett WC, Ascherio A. Fish consumption and risk of stroke in men. *JAMA* 2002;288:3130-6.

He K, Merchant A, Rimm EB, Rosner BA, Stampfer MJ, Willett WC, Ascherio A. Dietary fat and risk of stroke in male US healthcare professionals: 14 year prospective cohort study. *BMJ* 2003;327:777-82.

He K, Song Y, Daviglius ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, Greenland P. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality. A meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004;109:2705-11.

Heagerty AM, Ollerenshaw JD, Robertson DI, Bing RF, Swales JD. Influence of dietary linoleic acid on leucocyte sodium transport and blood pressure. *BMJ* 1986;293:295-7.

Hegsted DM, McGandy RB, Myers ML, Stare FJ. Quantitative effects of dietary fat on serum cholesterol in man. *Am J Clin Nutr* 1965;17:281-95.

Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assmann G, van de Loo J. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb* 1994;14:54-59.

Heude B, Ducimetiere P, Berr C; EVA Study. Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes--The EVA Study. *Am J Clin Nutr* 2003;77:803-8.

Heyland DK, Novak F, Drover JW, Jain M, Su X, Suchner U. Should immunonutrition become routine in clinically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA* 2001;286:944-53.

Hill JO, Peters JC, Swift LL, Yang D, Sharp T, Abumrad N, Greene HL. Changes in blood lipids during six days of overfeeding with medium or long chain triglycerides. *J Lip Res* 1990;31:407-16.

Hill SA, McQueen MJ. Reverse cholesterol transport – a review of the process and its clinical implications. *Clin Biochem* 1997;30:517-25.

Hodson L, Skeaff CM, Chisholm W-AH. The effect of replacing dietary saturated fat with polyunsaturated or monounsaturated fat on plasma lipids in free-living young adults. *Eur J Clin Nutr* 2001;55:908-15.

Hokanson JE. Hypertriglyceridemia and risk of coronary heart disease. *Curr Cardiol Rep* 2002;4:488-93.

Holmes MD, Hunter DJ, Colditz GA, Stampfer MJ, Hankinson SE, Speizer FE, Rosner B, Willett WC. Association of dietary intake of fat and fatty acids with risk of breast cancer. *JAMA* 1999;281:914-20.

Hooper L, Summerbell CD, Higgins JPT, Thompson RL, Capps NE, Smith G, Riemersma RA, Ebrahim S. Dietary fat intake and prevention of cardiovascular disease: systematic review. *Br Med J* 2001;322:757-63.

Hoppichler F, Kraft HG, Sandholzer C, Lechleitner M, Patsch JR, Uterman G. Lipoprotein(a) is increased in triglyceride-rich lipoproteins in men with coronary heart disease, but does not change acutely following oral fat ingestion. *Atherosclerosis* 1996;122:127-34.

Howard BV, Hannah JS, Heiser CC, Jablonski KA, Paidi MC, Alarif L, Robbins DC, Howard WJ. Polyunsaturated fatty acids result in greater cholesterol lowering and less triacylglycerol elevation than do monounsaturated fatty acids in a dose-response comparison in a multiracial study. *Am J Clin Nutr* 1995;62:392-402.

Howe GR, Aronson KJ, Benito E, Castelleto R, Cornée J, Duffy S, Gallagher RP, Iscovich JM, Deng-ao J, Kaaks R, Kune GA, Kune S, Lee HP, Lee M, Miller AB, Peters RK, Potter JD, Riboli E, Slattery ML, Trichopoulos D, Tuyns A, Tzonou A, Watson ML, Whittemore AS, Wu-Williams AH, Shu Z. The relationship between dietary fat intake and risk of colorectal cancer: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *Cancer Causes Contr* 1997;8:215-28.

Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm E, Colditz GA, Rosner BA, Hennekens CH, Willett WC. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1997;337:1491-9.

Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Ascherio A, Colditz GA, Speizer FE, Hennekens CH, Willett WC. Dietary saturated fats and their food sources in relation to the risk of coronary heart disease in women. *Am J Clin Nutr* 1999a;70:1001-8.

Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm EB, Wolk A, Colditz GA, Hennekens CH, Willett WC. Dietary intake of α -linolenic acid and risk of fatal ischemic heart disease among women. *Am J Clin Nutr* 1999b;69:890-7.

Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001;345:790-7.

Hulshof KF, van Erp-Baart MA, Anttolainen M, Becker W, Church SM, Couet C, Hermann-Kunz E, Kesteloot H, Leth T, Martins I, Moreiras O, Moschandreas J, Pizzoferrato L, Rimestad AH, Thorgeirsdottir H, van Amelsvoort JM, Aro A, Kafatos AG, Lanzmann-Petithory D, van Poppel G. Intake of fatty acids in western Europe with emphasis on trans fatty acids: the TRANSFAIR Study. *Eur J Clin Nutr*. 1999;53:143-57.

Hunter DJ, Colditz GA, Stampfer MJ, Rosner B, Willett WC, Speizer FE. Diet and risk of basal cell carcinoma of the skin in a prospective cohort of women. *Ann Epidemiol* 1992;2:231-9.

Hunter KA, Crosbie LC, Horgan GW, Miller GJ, Dutta-Roy AK. Effects of diets rich in oleic acid, stearic acid and linoleic acid on postprandial haemostatic factors in young healthy men. *Br J Nutr* 2001;86:207-15.

Iacono JM, Marshall MW, Dougherty RM, Wheeler MA, Mackin JF, Canary JJ. Reduction in blood pressure associated with high polyunsaturated fat diets that reduce cholesterol in man. *Prev Med* 1975;4:426-43.

Iso H, Stampfer MJ, Manson JE, Rexrode K, Hu FB, Hennekens CH, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC. Prospective study of fat and protein intake and risk of intraparenchymal hemorrhage in women. *Circulation* 2001a;103:856-63.

Iso H, Rexrode KM, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Hennekens CH, Willett WC. Intake of fish and omega-3 fatty acids and risk of stroke in women. *JAMA* 2001b;285:304-12.

Iso H, Sato S, Umemura U, Kudo M, Koike K, Kitamura A, Imano H, Okamura T, Naito Y, Shimamoto T. Linoleic acid, other fatty acids, and the risk of stroke. *Circulation* 2002;33:2086-93.

Iso H, Sato S, Kitamura A, Naito Y, Shimamoto T, Komachi Y. Fat and protein intakes and risk of intraparenchymal hemorrhage among middle-aged Japanese. *Am J Epidemiol* 2003;157:32-9.

Jain MG, Rohan TE, Howe GR, Miller AB. A cohort study of nutritional factors and endometrial cancer. *Eur J Epidemiol* 2000;16:899-905.

Jenkins DJA, Kendall CWC, Axelsen M, Augustin LSA, Vuksan V. Viscous and nonviscous fibres, nonabsorbable and low glycaemic index carbohydrates, blood lipids and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 2000;11:49-56.

Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Relation of high TG-low HDL cholesterol and LDL cholesterol to the incidence of ischaemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997a;17:1114-20.

Jeppesen J, Schaaf P, Jones C, Zhou MY, Reaven GM. Effects of low-fat, high-carbohydrate diets on risk factors for ischemic heart disease in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1997b;65:1027-33.

Jones PJ, Ridgen JE, Phang PT, Birmingham CL. Influence of dietary fat polyunsaturated to saturated ratio on energy substrate utilization in obesity. *Metabolism* 1992;41:396-401.

Junker R, Heinrich J, Schulte H, van de Loo J, Assmann G. Coagulation factor VII and the risk of coronary heart disease in healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1539-44.

Jørgensen T, Jørgensen LM. Gallstones and diet in a Danish population. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:821-6.

Kabagambe EK, Baylin A, Siles X, Campos H. Individual saturated fatty acids and nonfatal acute myocardial infarction in Costa Rica. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:1447-57.

Kalmijn S, Launer LJ, Ott A, Witteman JCM, Hofman A, Breteler MMB. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann Neurol* 1997;42:776-82.

Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. *Ann Intern Med* 1971;74:1-12.

Kapur R, Hoffman CJ, Bhushan V, Hultin MB. Postprandial elevation of activated factor VII in young adults. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:1327-32.

Karpe F. Postprandial lipid metabolism in relation to coronary heart disease. *Proc Nutr Soc* 1997;56:671-8.

Katan MB, Zock PL, Mensink RP. Trans fatty acids and their effects on lipoproteins in humans. *Annu Rev Nutr* 1995;15:473-93.

Katan MB. Trans fatty acids and plasma lipoproteins. *Nutr Rev* 2000;58:188-91.

Kato I, Akhmedkhanov A, Koenig K, Toniolo PG, Shore RE, Riboli E. Prospective study of diet and female colorectal cancer: the New York University Women's Health Study. *Nutr Cancer*. 1997;28(3):276-81.

Kelley DS, Daudu PA. Fat intake and immune response. *Progr Food Nutr Sci* 1993;17:41-63.

Kelly FD, Sinclair AJ, Mann NJ, Turner AH, Abedin L, Li D. A stearic acid-rich diet improves thrombogenic and atherogenic risk factor profiles in healthy males. *Eur J Clin Nutr* 2001;55:88-96.

Keys A, Anderson JT, Grande F. Prediction of serum-cholesterol responses of man to changes in fats in the diet. *Lancet* 1957;ii:959-66.

Keys A, Anderson JT, Grande F. Serum cholesterol response to changes in the diet. IV. Particular saturated fatty acids in the diet. *Metabolism* 1965;14:776-87.

Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Djordjevic BS, Dontas AS, Fidanza F, Keys MH. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol* 1986;124:903-15.

- Kinosian B, Glick H, Garland G. Cholesterol and coronary heart disease. *Ann Intern Med* 1994;121:641-7.
- Kinosian B, Glick H, Preiss L, Puder KL. Cholesterol and coronary heart disease: predicting risks in men by changes in levels and ratios. *J Investig Med* 1995;43:443-50.
- Knapp HR. Dietary fatty acids in human thrombosis and hemostasis. *Am J Clin Nutr* 1997;65(suppl):1687S-98S.
- Koenig W. Fibrin(ogen) in cardiovascular disease: an update. *Thromb Haemost* 2003;89:601-9.
- Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;342:1792-1801.
- Kolonel LN. Nutrition and prostate cancer. *Cancer Causes Contr* 1996;7:83-94.
- Kostner GM. Apolipoproteins and lipoproteins of human plasma: significance in health and disease. *Adv Lipid Res* 1983;20:1-43.
- Krauss RM, Williams PT, Brensike J, Detre KM, Lindgren FT, Kelsey SF, Vranizan K, Levy RI. Intermediate -density lipoproteins and progression of coronary artery disease in hypercholesterolaemic men. *Lancet* 1987;ii:62-6.
- Krauss RM. Triglycerides and atherogenic lipoproteins: rationale for lipid management. *Am J Med* 1998;105(1A):58S-62S.
- Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype and diet-gene interactions. *J Nutr* 2001;131:340S-3S.
- Kris-Etherton PM, Yu S. Individual fatty acid effects on plasma lipids and lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997;65(suppl.):1628S-44S.
- Kromhout D, Menotti A, Bloemberg B, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Dontas AS, Fidanza F, Giampaoli S, Jansen A. Dietary saturated and trans fatty acids and cholesterol and 25-year mortality from coronary heart disease: the Seven Countries Study. *Prev Med* 1995;24:308-15.
- Kromhout D, Coulander CDL. Diet, prevalence and 10-year mortality from coronary heart disease in 871 middle-aged men. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol* 1984;119:733-41.
- Kushi LH, Lew RA, Stare F, Ellison CR, Lozy M, Bourke G, Daly L, Graham I, Hickey N, Mulcahy R, Kevaney J. Diet and 20-year mortality from coronary heart disease. The Ireland-Boston Diet-Heart Study. *N Engl J Med* 1985;312:811-8.
- Kushi LH, Mink PJ, Folsom AR, Anderson KE, Zheng W, Lazovich D, Sellers TA. Prospective study of diet and ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1999;149:21-31.
- 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.
- Lahoz C, Alonso R, Ordovas JM, Lopez-Farre A, de Oya M, Mata P. Effects of dietary fat saturation on eicosanoid production, platelet aggregation and blood pressure. *Eur J Clin Invest* 1997;27:780-7.

Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, Després J-P. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Québec Cardiovascular Study. *Circulation* 1997;95:69-75.

LaRosa JC, Hunninghake D, Bush D, Criqui MH, Getz GS, Gotto AM Jr, Grundy SM, Rakita L, Robertson RM, Weisfeldt ML, Cleeman JI. The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease. A joint statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. The Task Force on Cholesterol Issues, American Heart Association. *Circulation* 1990;81:1721-33.

Larsen LF, Bladbjerg EM, Jespersen J, Marckmann P. Effects of dietary fat quality and quantity on postprandial activation of blood coagulation factor VII. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2904-9.

Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *Br Med J* 1994;308:367-72.

Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1423-9.

Lefevre M, Kris-Etherton PM, Zhao G, Tracy RP. Dietary fatty acids, hemostasis, and cardiovascular disease risk. *J Am Diet Assoc* 2004;104:410-9.

Leitzmann MF, Stampfer MJ, Michaud DS, Augustsson K, Colditz GC, Willett WC, Giovannucci EL. Dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Am J Clin Nutr* 2004;80:204-16.

Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndrome. *Circulation* 2001;104:365-72.

Lichtenstein AH. Trans fatty acids and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Lipidol* 2000;11:37-42.

Lichtenstein AH, Schwab US. Relationship of dietary fat to glucose metabolism. *Atherosclerosis* 2000;150:227-43.

Lillioja S, Mott DM, Spraul M, Ferraro R, Foley JE, Ravussin E, Knowler WC, Bennett PH, Bogardus C. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Engl J Med* 1993;329:1988-92.

Lin J, Zhang SM, Cook NR, Lee FM, Buring JE. Dietary fat and fatty acids and risk of colorectal cancer in women. *Am J Epidemiol* 2004;160:1011-22.

Logroscino G, Marder K, Cote L, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Dietary lipids and antioxidants in Parkinson's disease: a population-based, case-control study. *Ann Neurol* 1996;39:89-94.

Lovejoy JC, Champagne CM, Smith SR, DeLany JP, Bray GA, Lefevre M, Denkins YM, Rood JC. Relationship of dietary fat and serum cholesterol ester and phospholipids fatty acids to markers of insulin resistance in men and women with a range of glucose tolerance. *Metabolism* 2001;50:86-92.

Lovejoy JC. The influence of dietary fat on insulin resistance. *Curr Diabetes Rep* 2002;2:435-40.

- Lovejoy JC, Smith SR, Champagne CM, Most MM, Lefevre M, DeLany JP, Denkins YM, Rood JC, Veldhuis J, Bray GA. Effects of diets enriched in saturated (palmitic), monounsaturated (oleic), or trans (elaidic) fatty acids on insulin sensitivity and substrate oxidation in healthy adults. *Diabetes Care* 2002;25:1283-8.
- Louheranta AM, Turpeinen AK, Schwab US, Vidgren HM, Parviainen MT, Uusitupa MIJ. A high-stearic diet does not impair glucose tolerance and insulin sensitivity in healthy women. *Metabolism* 1998;47:529-34.
- Louheranta AM, Turpeinen AK, Vidgren HM, Schwab US, Uusitupa MIJ. A high-trans fatty acid diet and insulin sensitivity in young healthy women. *Metabolism* 1999;48:870-5.
- Luc G, Bard J-M, Ferrieres J, Evans A, Amouyel P, Arveiler D, Fruchart J-C, Ducimetiere P, on behalf of the PRIME Study Group. Value of HDL cholesterol, apolipoprotein A-I, lipoprotein A-I, and lipoprotein A-I/A-II in prediction of coronary heart disease. The Prime Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1155-61.
- Luchsinger JA, Tang M-X, Shea S, Mayeux R. Caloric intake and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2002;59:1258-63.
- Ludwig DS, Pereira MA, Kroenke CH, Hilner JE, Van Horn L, Slattery ML, Jacobs DR. Dietary fiber, weight gain, and cardiovascular disease risk factors in young adults. *JAMA* 1999;282:1539-46.
- Lupton JR. Microbial degradation products influence colon cancer risk: the butyrate controversy. *J Nutr* 2004;134:479-82.
- Mack WJ, Krauss RM, Hodis HN. Lipoprotein subclasses in the Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). Treatment effects and relation to coronary angiographic progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:697-704.
- Maclure KM, Hayes KC, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Dietary predictors of symptom-associated gallstones in middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 1990;52:916-22.
- Mann JJ, Appleby PN, Key TJ, Thorogood M. Dietary determinants of ischaemic heart disease in health conscious individuals. *Heart* 1997;78:450-5.
- Männistö S, Pietinen P, Virtanen MJ, Salminen I, Albanes D, Giovannucci E, Virtamo J. Fatty acids and risk of prostate cancer in a nested case-control study in male smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:1422-8.
- Marckmann P, Bladbjerg E-M, Jespersen J. Diet and blood coagulation factor VII – a key protein in arterial thrombosis. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:75-84.
- Margetts BM, Beilin LJ, Armstrong BK, Rouse IL, Vandongen R, Croft KD, McMurchie EJ. Blood pressure and dietary polyunsaturated and saturated fats: a controlled trial. *Clin Sci* 1985;69:165-75.
- Maron DJ, Fair JM, Haskell WL. Saturated fat intake and insulin resistance in men with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project Investigators and Staff. *Circulation* 1991;84:2020-7.

Marshall JA, Hoag S, Shetterly S, Hamman RF. Dietary fat predicts conversion from impaired glucose tolerance to NIDDM. *Diabetes Care* 1994;17:50-6.

Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, Kuller LH, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361 662 men. *Lancet* 1986;ii:933-6.

Maruyama C, Ezawa I. The effect of milk and skim milk intake on serum lipids and apoproteins in young females. *J Nutr Sci Vitaminol* 1991;37:53-62.

Mata P, Garrido JA, Ordovas JM, Blazquez E, Alvarez-Sala LA, Rubio MJ, Alonso R, de Oya M. Effect of dietary monounsaturated fatty acids on plasma lipoproteins and apolipoproteins in women. *Am J Clin Nutr* 1992a;56:77-83.

Mata P, Alvarez-Sala LA, Rubio MJ, de Oya M. Effects of long-term monounsaturated- vs polyunsaturated-enriched diets on lipoproteins in healthy men and women. *Am J Clin Nutr* 1992b;55:846-50.

Mattson FH, Grundy SM. Comparison of effects of dietary saturated, monounsaturated, and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in man. *J Lipid Res* 1985;26:194-202.

Mayer EJ, Newman B, Quesenberry CP, Selby JV. Usual dietary fat intake and insulin concentrations in healthy women twins. *Diabetes Care* 1993;16:1459-69.

Mayer-Davis EJ, Monaco JH, Hoen HM, Carmichael S, Vitolins MZ, Rewers MJ, Haffner SM, Ayad MF, Bergman RN, Karter AJ, for the IRAS investigators. Dietary fat and insulin sensitivity in a triethnic population: the role of obesity. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Am J Clin Nutr* 1997;65:79-87.

McGee DL, Reed DM, Yano K, Kagan A, Tillotson J. Ten-year incidence of coronary heart disease in the Honolulu Heart Program. Relationship to nutrient intake. *Am J Epidemiol* 1984;119:667-76.

McGee DL, and the Diverse Populations Collaboration. Body mass index and mortality: a meta-analysis based on person-level data from twenty-six observational studies. *Ann Epidemiol* 2005;15:87-97.

Mennen LI, Witteman JC, den Breeijen JH, Schouten EG, de Jong PT, Hofman A, Grobbee DE. The association of dietary fat and fiber with coagulation factor VII in the elderly: the Rotterdam Study. *Am J Clin Nutr* 1997;65:732-6.

Mennen L, de Maat M, Meijer G, Zock P, Grobbee D, Kok F, Klufft C, Schouten E. Factor VIIa response to a fat-rich meal does not depend on fatty acid composition. A randomized controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:599-603.

Mensink RP, Katan MB. Effect of a diet enriched with monounsaturated or polyunsaturated fatty acids on levels of low-density and high-density lipoprotein cholesterol in healthy men and women. *N Engl J Med* 1989;321:436-41.

Mensink RP, de Louw MHJ, Katan MB. Effects of dietary trans fatty acids on blood pressure in normotensive subjects. *Eur J Clin Nutr* 1991;45:375-82.

Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* 1992;12:911-9.

- Mensink RP, Zock PL, Katan MB, Hornstra G. Effect of dietary cis and trans fatty acids on serum lipoprotein(a) levels in humans. *J Lip Res* 1992;33:1493-1501.
- Mensink RP, Zock PL, Kester ADM, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1146-55.
- Metges CC, Wolfram G. Medium- and long-chain triglycerides labelled with ¹³C: a comparison of oxidation after oral or parenteral administration in humans. *J Nutr* 1991;121:31-6.
- Meyer KA, Kushi LH, Jacobs DR, Folsom AR. Dietary fat and incidence of type 2 diabetes in older Iowa women. *Diabetes Care* 2001;24:1528-35.
- Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs CS. Dietary meat, dairy products, fat, and cholesterol and pancreatic cancer risk in a prospective study. *Am J Epidemiol* 2003;157:1115-25.
- Miettinen TA, Naukkarinen V, Huttunen JK, Mattila S, Kumlin T. Fatty-acid composition of serum lipids predicts myocardial infarction. *Br Med J* 1982;285:993-6.
- Miller GJ, Miller NE. Plasma high-density lipoprotein concentration and development of ischaemic heart disease. *Lancet* 1975;i:16-20.
- Miller GJ, Martin JC, Mitropoulos KA, Esnouf P, Cooper JA, Morissey JH, Howarth DJ, Tud-denham EGD. Activation of factor VII during alimentary lipemia occurs in healthy adults and patients with congenital factor XII or factor XI deficiency, but not in patients with factor IX deficiency. *Blood* 1996;87:4187-96.
- Miller GJ. Postprandial lipaemia and haemostatic factors. *Atherosclerosis* 1998;141 Suppl. 1: S47-S51.
- Miller SJ. Cellular and physiological effects of short-chain fatty acids. *Mini-Rev Med Chem* 2004;4:839-45.
- Missmer SA, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson WL, van den Brandt PA, Fraser GE, Freudenheim JL, Goldbohm RA, Graham S, Kushi LH, Miller AB, Potter JD, Rohan TE, Speizer FE, Tonioli P, Willett WC, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Hunter DJ. Meat and dairy food consumption and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Intern J Epidemiol* 2002;31:78-85.
- Mitropoulos KA, Miller GJ, Martin JC, Reeves BEA, Cooper J. Dietary fat induces changes in factor VII coagulant activity through effects on plasma free stearic acid concentration. *Arterioscler Thromb* 1994;14:214-22.
- Moerman CJ, Smeets FW, Kromhout D. Dietary risk factors for clinically diagnosed gallstones in middle-aged men. A 25-year follow-up study (the Zutphen Study). *Ann Epidemiol* 1994;4:248-54.
- Molkentin J. Bioactive lipids naturally occurring in bovine milk. *Nutrition* 1999;43:185-9.
- Moorman PG, Terry PD. Consumption of dairy products and the risk of breast cancer: a review of the literature. *Am J Clin Nutr* 2004;80:5-14.

- Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Aggarwal N, Schneider J, Wilson RS. Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003a;60:194-200.
- Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Wilson RS, Aggarwal N, Schneider J. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003b;60:940-6.
- Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Wilson RS. Dietary intake and 6-year cognitive change in an older biracial community population. *Neurology* 2004;62:1573-9.
- Mozaffarian D, Ascherio A, Hu FB, Stampfer MJ, Willett WC, Siscovick DS, Rimm EB. Interplay between different polyunsaturated fatty acids and risk of coronary heart disease in men. *Circulation* 2005a;111:157-64.
- Mozaffarian D, Longstreth WT, Lemaitre RN, Manolio TA, Kuller LH, Burke GL, Siscovick DS. Fish consumption and stroke risk in elderly individuals. *Arch Intern Med* 2005b;165:200-6.
- Muir C, Waterhouse J, Mack T, Powell J, Whelan S. Cancer incidence in five continents. Vol. 5. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1987. IARC Scientific Publications No. 88.
- Muller H, Kirkhus B, Pedersen JI. Serum cholesterol predictive equations with special emphasis on trans and saturated fatty acids. An analysis from designed controlled studies. *Lipids* 2001a;36:783-91.
- Muller H, Seljeflot I, Solvoll K, Pedersen JI. Partially hydrogenated soybean oil reduces postprandial t-PA activity compared with palm oil. *Atherosclerosis* 2001b;155:467-76.
- Mutanen M, Aro A. Coagulation and fibrinolysis factors in healthy subjects consuming high stearic or trans fatty acid diets. *Thromb Haemost* 1997;77:99-104.
- Naito C. The effect of milk intake on serum cholesterol in healthy young females. Randomized controlled studies. *AnnNY Acad Sci* 1990;598:482-90.
- National Diet Heart Study Research Group. The National Diet Heart Study final report. *Circulation* 1986;37,38(suppl I):I-141-I-69;I-228-I30.
- Ness AR, Whitley E, Burr ML, Elwood PC, Smith GD, Ibrahim S. The long-term effect of advice to eat more fish on blood pressure in men with coronary disease: results from the diet and reinfarction trial. *J Hum Hypertens* 1999;13:729-33.
- Nestel P, Noakes M, Belling B, McArthur R, Clifton P, Janus E, Abbey M. Plasma lipoprotein lipid and Lp(a) changes with substitution of elaidic acid for oleic acid in the diet. *J Lip Res* 1992;33:1029-36.
- Newcomer LM, King IB, Wicklund KG, Stanford JL. The association of fatty acids with prostate cancer risk. *Prostate* 2001 ;47:262-8.
- Nicolosi RJ. Dietary fat saturation effects on low-density-lipoprotein concentrations and metabolism in various animal models. *Am J Clin Nutr* 1997;65(suppl.):1617S-27S.
- Nkondjock A, Shatenstein B, Maisonneuve P, Ghadirian P. Specific fatty acids and human colorectal cancer: an overview. *Cancer Detect Prev* 2003;27:55-66.

Norat T, Lukanova A, Ferrari P, Riboli E. Meat consumption and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer* 2003;98:241-56.

Nordic Nutrition Recommendations. Integrating nutrition and physical activity. 4th edition. NORD 2004:13.

Nordt TK, Peter K, Ruef J, Kübler W, Bode C. Plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) and its role in cardiovascular disease. *Thromb Haemost* 1999;82 (Suppl.):14-8.

Norris JM, Scott FW. A meta-analysis of infant diet and insulin-dependent diabetes mellitus: do biases play a role? *Epidemiology* 1996;7:87-92.

Oakley FR, Sanders TAB, Miller GJ. Postprandial effects of an oleic acid-rich oil compared with butter on clotting factor VII and fibrinolysis in healthy men. *Am J Clin Nutr* 1998;1202-7.

Pang D, Allman-Farinelli MA, Wong T, Barnes R, Kingham KM. Replacement of linoleic acid with a-linolenic acid does not alter blood lipids in normolipidaemic men. *Br J Nutr* 1998;80:163-7.

Parker DR, Weiss ST, Troisi R, Cassano PA, Vokonas PS, Landsberg L. Relationship of dietary saturated fatty acids and body habitus to serum insulin concentrations. *Am J Clin Nutr* 1993;58:129-36. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:618-25.

Patsch JR, Miesenbock G, Hopperwieser T, Muhlberger V, Kanpp E, Dunn JK, Gotto AM, Patsch W. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease: studies in the post prandial state. *Arterioscler Thromb* 1992;12:1336-45.

Pedersen JJ, Ringstad J, Almendingen K, Haugen TS, Stensvold I, Thelle DS. Adipose tissue fatty acids and risk of myocardial infarction - a case-control study. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:618-25.

Pelikánová T, Kohout M, Válek J, Base J, Kazdová L. Insulin secretion and insulin action related to serum phospholipids fatty acid pattern in healthy men. *Metabolism* 1989;38:188-92.

Pfeuffer M, Schrezenmeir J. Bioactive substances in milk with properties decreasing risk of cardiovascular disease. *Br J Nutr* 2000;84, Suppl. 1: S155-9.

Phillips NR, Waters D, Havel RJ. Plasma lipoproteins and progression of coronary artery disease evaluated by angiography and clinical events. *Circulation* 1993;88:2762-70.

Pienta KJ, Esper PS. Risk factors for prostate cancer. *Ann Intern Med* 1993;118:793-803.

Piers LS, Walker KZ, Stoney RM, Soares MJ, O'Dea K. The influence of the type of dietary fat on postprandial fat oxidation rates: monounsaturated (olive oil) vs saturated fat (cream). *Intern J Obes* 2002;26:814-21.

Pietinen P, Ascherio A, Korhonen P, Hartman AM, Willett WC, Albanes D, Virtamo J. 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.

Pietinen P, Malila N, Virtanen M, Hartman TJ, Tangrea JA, Albanes D, Virtamo J. Diet and risk of colorectal cancer in a cohort of Finnish men. *Cancer Causes Contr* 1999;10:387-96.

Posner BM, Cobb JL, Belanger AJ, Cupples A, D'Agostino RB, Stokes J. Dietary lipid predictors of coronary heart disease in men. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1991;151:1181-7.

Puska P, Nissinen A, Vartiainen E, Dougherty R, Mutanen M, Iacono JM, Korhonen H, Pietinen P, Leino U, Moisio S, Huttunen S. Controlled, randomised trial of the effect on blood pressure. *Lancet* 1983;i:1-5.

Rasmussen O, Thomsen C, Hansen KW, Vesterlund M, Winther E, Hermansen K. Effects on blood pressure, lipid and carbohydrate metabolism of a high-monounsaturated diet compared with a high carbohydrate diet in non-insulin-dependent diabetic (NIDDM) subjects. *Diabetes Care* 1993;16:1565-71.

Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004;33:283-303.

Reaven PD, Grasse BJ, Tribble DL. Effects of lineolate-enriched and oleate-enriched diets in combination with alpha-tocopherol on the susceptibility of LDL and LDL subfractions to oxidative modification in humans. *Arterioscler Thromb* 1994;14:557-66.

Reiser R, Probstfield JL, Silvers A, Scott LW, Shorney ML, Wood RD, O'Brien BC, Gotto AM Jr, Insull W Jr. Plasma lipid and lipoprotein response of humans to beef fat, coconut oil and safflower oil. *Am J Clin Nutr* 1985;42:190-7.

Retterstol L, Kierulf P, Pedersen JC, Bohn M, Bakken A, Erikssen J, Berg K. Plasma fibrinogen level and long-term prognosis in Norwegian middle-aged patients with previous myocardial infarction. A 10 year follow-up study. *J Intern Med* 2001;249:511-8.

Ricci S, Patoia L, Berrettini M, Binaglia L, Scarcella MG, Bucaneve G, Vecchini A, Carloni I, Agostini L, Parise P, et al. Fatty acid pattern of red blood cell membranes and risk of ischemic brain infarction: a case-control study. *Stroke*. 1987;18:575-8.

Rivellese AA, Lilli S. Quality of dietary fatty acids, insulin sensitivity and type 2 diabetes. *Bio-med Pharmacother* 2003;57:84-7.

Roediger WEW. Utilization of nutrients by isolated epithelial cells of the rat colon. *Gastroenterology* 1982;83:424-9.

Rose DP, Boyar AP, Wynder EL. International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate, and colon, and per capita food consumption. *Cancer* 1986;58:2363-71.

Rosengren A, Wilhelmsen L, Eriksson E, Risberg B, Wedel H. Lipoprotein(a) and coronary disease: a prospective case-control study in a general population sample of middle aged men. *Br Med J* 1990;301:1248-51.

Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.

Roynette CE, Calder PC, Dupertuis YM, Pichard C. n-3 Polyunsaturated fatty acids and colon cancer prevention. *Clin Nutr* 2004;23:139-51.

Rubba P, Mancini M, Fidanza F, Gautiero G, Salo M, Nikkari T, Elton R, Oliver MF. Adipose tissue fatty acids and blood pressure in middle-aged men from southern Italy. *Int J Epidemiol* 1987;16:528-31.

Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:410-8.

Ruiz-Gutierrez V, Muriana FJG, Guerrero A, Cert AM, Villar J. Plasma lipids, erythrocyte membrane lipids and blood pressure of hypertensive women after ingestion of dietary oleic acid from two different sources. *J Hypertens* 1996;14:1483-90.

Saadatian-Elahi M, Norat T, Goudable J, Riboli E. Biomarkers of dietary fatty acid intake and the risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2004;111:584-91.

Sacks FM, Rouse IL, Stampfer MJ, Bishop LM, Lenherr CF, Walther RJ. Effect of dietary fats and carbohydrate on blood pressure of mildly hypertensive patients. *Hypertension* 1987;10:452-60.

Sacks FM, Katan M. Randomized clinical trials on the effects of dietary fat and carbohydrate on plasma lipoproteins and cardiovascular disease. *Am J Med* 2002;113(9B):13S-24S.

Sacks FM, Campos H. Low-density lipoprotein size and cardiovascular disease: a reappraisal. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4525-32.

Saigo M, Hsue PY, Waters DD. Role of thrombotic and fibrinolytic factors in acute coronary syndromes. *Progr Cardiovasc Dis* 2004;46:524-38.

Salmeron J, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rimm EB, Willett WC. Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 2001;73:1019-26.

Salonen JT, Tuomilehto J, Taskinen A. Relation of blood pressure to reported intake of salt, saturated fat, and alcohol in healthy middle aged population. *J Epidemiol Community Health* 1983;37:32-77.

Salonen JT, Salonen R, Ihanainen M. Blood pressure, dietary fats, and antioxidants. *Am J Clin Nutr* 1988;48:1226-32.

Salomaa V, Ahola I, Tuomilehto J, Aro A, Pietinen P, Korhonen HJ, Penttila I. Fatty acid composition of serum cholesterol esters in different degrees of glucose intolerance: a population-based study. *Metabolism* 1990;39:1285-91.

Salomaa V, Rasi V, Pekkanen J, Jauhiainen M, Vahtera E, Pietinen P, Korhonen H, Kuulasmaa K, Ehnholm C. The effects of saturated fat and n-6 polyunsaturated fat on postprandial lipemia and hemostatic activity. *Atherosclerosis* 1993;103:1-11.

Samuelson G, Bratteby L-E, Mohsen R, Vessby B. Dietary fat intake in healthy adolescents: inverse relationships between the estimated intake of saturated fatty acids and serum cholesterol. *Br J Nutr* 2001;85:333-41.

Sanders TAB, Miller GJ, Grassi T, Yahia N. Postprandial activation of coagulant factor VII by long-chain dietary fatty acids. *Thromb Haemost* 1996;76:369-71.

Sanders TA, de Grassi T, Miller GJ, Morrissey JH. Influence of fatty acid chain length and cis/trans isomerization on postprandial lipemia and factor VII in healthy subjects. *Atherosclerosis* 2000;149:413-20.

Sanders TAB, Oakley FR, Cooper JA, Miller GJ. Influence of a stearic acid-rich structured triacylglycerol on postprandial lipemia, factor VII concentrations, and fibrinolytic activity in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2001;73:715-21.

Sanders TAB. Dietary fat and postprandial lipids. *Curr Atheroscler Rep* 2003;5:445-51.

Sanders TA, Oakley FR, Crook D, Cooper JA, Miller GJ. High intakes of trans monounsaturated fatty acids taken for 2 weeks do not influence procoagulant and fibrinolytic risk markers for CHD in young healthy men. *Br J Nutr*. 2003;89:767-76.

Sandhu MS, White IR, McPherson K. Systematic review of the prospective cohort studies on meat consumption and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2001;10:439-46.

Sandström B, Marckmann P, Bindeslev N. An eight-month controlled study of a low-fat high-fibre diet: effects on blood lipids and blood pressure in healthy young subjects. *Eur J Clin Nutr* 1992;46:95-109.

Sarti C, Kaarisalo M, Tuomilehto J. The relationship between cholesterol and stroke: implications for antihyperlipidaemic therapy in older patients. *Drugs Aging* 2000;17:33-51.

Sauvaget C, Nagano J, Hayashi M, Yamada M. Animal protein, animal fat, and cholesterol intakes and risk of cerebral infarction mortality in the Adult Health Study. *Stroke* 2004;35:1531-7.

Scanu AM, Lawn RM, Berg K. Lipoprotein(a) and atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1991;115:209-18.

Schrezenmeier J, Jagla A. Milk and diabetes. *J Am Coll Nutr* 2000;19:176S-90S.

Schwab US, Niskanen LK, Maliranta HM, Savolainen MJ, Kesäniemi YA, Uusitupa MIJ. Lauric and palmitic acid-enriched diets have minimal impact on serum lipid and lipoprotein concentrations and glucose metabolism in healthy young women. *J Nutr* 1995;125:466-73.

Schwab US, Niskanen L, Uusitupa MIJ. Palmitic and stearic enriched diets have similar effects on glucose metabolism in healthy young females. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1997;7:315-9.

Seddon JM, Cote J, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration. Association with dietary fat, transunsaturated fat, nuts, and fish intake. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1728-37.

Shahar E, Folsom AR, Wu KK, Dennis BH, Shimakawa T, Conlan MG, Davis CE, Williams OD. Associations of fish intake and dietary n-3 polyunsaturated fatty acids with a hypocoagulable profile. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1205-12.

Sharrett AR, Chambless LE, Heiss G, Paton CC, Patsch W, for the ARIC Investigators. Association of postprandial triglyceride and retinyl palmitate responses with asymptomatic carotid artery atherosclerosis in middle-aged men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:2122-9.

Shekelle RB, Shryok AM, Oglesby P, Lepper M, Stamler J, Liu S, Raynor WJ. Diet, serum cholesterol, and death from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1981;304:65-70.

Sichieri R, Everhart JE, Roth H. A prospective study of hospitalization with gallstone disease among women: role of dietary factors, fasting period, and dieting. *Am J Public Health* 1991;81:880-4.

Siguel EN, Lerman RH. Trans-fatty acid patterns in patients with angiographically documented coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993;71:916-20.

Simon JA, Hodgkins ML, Browner WS, Neuhaus JM, Bernert JT, Hulley SB. Serum fatty acids and the risk of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1995a;142:469-76.

Simon JA, Fong J, Bernert JT, Browner WS. Serum fatty acids and the risk of stroke. *Stroke* 1995b;26:778-82.

Simon JA, Fong J, Bernert JT. Serum fatty acids and blood pressure. *Hypertension* 1996;27:303-7.

Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr* 2002;21:495-505.

Sjogren P, Rosell M, Skoglund-Andersson C, Zdravkovic S, Vessby B, de Faire U, Hamsten A, Hellenius M-L, Fisher RM. Milk-derived fatty acids are associated with a more favorable LDL particle size distribution in healthy men. *J Nutr* 2004;134:1729-35.

Skoglund-Andersson C, Tang R, Bond G, de Faire U, Hamsten A, Karpe F. LDL particle size distribution is associated with carotid intima-media thickness in healthy 50-year-old men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2422-30.

Smith-Barbero PA, Pucak GJ. Dietary fat and blood pressure. *Ann Intern Med* 1983;98 (part 2):828-31.

Smith-Warner SA, Ritz J, Hunter DJ, Albanes D, Beeson L, van den Brandt PA, Colditz G, Folsom AR, Fraser GE, Freudenheim JL, Giovannucci E, Goldbohm RA, Graham S, Kushi LH, Miller AB, Rohan TE, Speizer FE, Virtamo J, Willett WC. Dietary fat and risk of lung cancer in a pooled analysis of prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2002;11:987-92.

Sniderman AD, Furberg CD, Keech A, van Lennep JER, Frohlich J, Jungner I, Walldius G. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment. *Lancet* 2003;361:777-80.

Spady DK, Woollett LA, Dietschy JM. Regulation of plasma LDL-cholesterol levels by dietary cholesterol and fatty acids. *Annu Rev Nutr* 1993;13:355-81.

Sprecher DL, Watkins TR, Behar S, Brown WV, Rubins HB, Schaefer EJ. Importance of high-density lipoprotein cholesterol and triglyceride levels in coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2003;91:575-80.

Stampfer MJ, Sacks F, Salvini S, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1991;325:373-81.

Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, Blanche PJ, Holl LG, Sacks FM, Hennekens CH. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1996;276:882-8.

Stein O, Stein Y. Atheroprotective mechanisms of HDL. *Atherosclerosis* 1999;144:285-301.

- Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem* 1997;272:20963-6.
- Steiner G, Schwartz L, Shumak S, Poapst M. The association of increased levels of intermediate-density lipoproteins with smoking and with coronary artery disease. *Circulation* 1987;75:124-30.
- Steinmetz KA, Childs MT, Stimson C, Kushi LH, McGovern PG, Potter JD, Yamanaka WK. Effect of consumption of whole milk and skim milk on blood lipid profiles in healthy men. *Am J Clin Nutr* 1994;59:612-8.
- Stemmermann GN, Nomura AMY, Heilbrun LK. Dietary fat and the risk of colorectal cancer. *Cancer Res* 1984;44:4633-7.
- Stern B, Heyden S, Miller D, Latham G, Klimas A, Pilkington K. Intervention study in high school students with elevated blood pressures: dietary experiment with polyunsaturated fatty acids. *Nutr Metab* 1980;24:137-47.
- Stolzenberg-Solomon RZ, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D. Prospective study of diet and pancreatic cancer in male smokers. *Am J epidemiol* 2002;155:783-92.
- Storlien LH, Huang XF, Lin S, Xin X, Wang HQ, Else PL. Dietary fat subtypes and obesity. *World Rev Nutr Diet* 2001;88:148-54.
- Storm H, Thomsen C, Pedersen E, Rasmussen O, Christiansen C, Hermansen K. Comparison of carbohydrate-rich diet and diets rich in stearic or palmitic acid in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1997;20:1807-13.
- St-Onge MP, Farnworth ER, Jones PJH. Consumption of fermented and nonfermented dairy products: effects on cholesterol concentrations and metabolism. *Am J Clin Nutr* 2000;71:674-81.
- St-Onge MP, Ross R, Parsons WD, Jones PJ. Medium-chain triglycerides increase energy expenditure and decrease adiposity in overweight men. *Obes Res* 2003;11:395-402.
- St-Pierre AC, Cantin B, Dagenais GR, Mauriege P, Bernard PM, Despres JP. Low-density lipoprotein subfractions and the long-term risk of ischemic heart disease in men. !3-year follow-up data from the Quebec Cardiovascular Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004 Dec 23 [Epub]
- Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA. New evidence for stroke prevention. Scientific review. *JAMA* 2002;288:1388-95.
- Strazzullo P, Ferro-Luzzi A, Siani A, Scaccini C, Sette S, Catasta G, Mancini M. Changing the Mediterranean diet: effects on blood pressure. *J Hypertens* 1986;4:407-12.
- Summers LKM, Fielding BA, Bradshaw HA, Ilic V, Beysen C, Ckark ML, Moore NR, Frayn KN. Substituting dietary saturated fat with polyunsaturated fat changes abdominal fat distribution and improves insulin sensitivity. *Diabetologia* 2002;45:369-77.
- Superko HR, Krauss RM. Coronary artery disease regression. Convincing evidence for the benefit of aggressive lipoprotein management. *Circulation* 1994;90:1056-69.
- Swift LJ, Hill JO, Peter JC, Greene HL. Plasma lipids and lipoproteins during 6d of maintenance feeding with long-chain, medium-chain, and mixed-chain triglycerides. *Am J Clin Nutr* 1992;56:881-6.

Tell GS, Evans GW, Folsom AR, Shimakawa T, Carpenter MA, Heiss G for the ARIC Study Investigators. Dietary fat intake and carotid artery wall thickness: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol* 1994;139:979-89.

Temme EHM, Mensink RO, Hornstra G. Effects of medium chain fatty acids (MCFA), myristic acid, and oleic acid on serum lipoproteins in healthy subjects. *J Lip Res* 1997;38:1746-54.

Temme EHM, Mensink RP, Hornstra G. Effects of diets enriched in lauric, palmitic or oleic acids on blood coagulation and fibrinolysis. *Thromb Haemost* 1999;81:259-63.

Terpstra AHM. Effect of conjugated linoleic acid on body composition and plasma lipids in humans: an overview of the literature. *Am J Clin Nutr* 2004;79:352-61.

Terry P, Lichtenstein P, Feychting M, Ahlbom A, Wolk A. Fatty fish consumption and risk of prostate cancer. *Lancet* 2001;357:1764-6.

Terry PD, Terry JB, Rohan TE. Long-chain (n-3) fatty acid intake and risk of cancers of the breast and the prostate: recent epidemiological studies, biological mechanisms, and directions for future research. *J Nutr* 2004;134:3412S-20S.

The DECODE Insulin Study Group. Plasma insulin and cardiovascular mortality in non-diabetic European men and women: a meta-analysis of data from eleven prospective studies. *Diabetologia* 2004;47:1245-56.

Tholstrup T, Marckmann P, Jespersen J, Sandström B. Fat high in stearic acid favorably affects blood lipids and factor VII coagulant activity in comparison with fats high in palmitic acid or high in myristic and lauric acids. *Am J Clin Nutr* 1994a;59:371-7.

Tholstrup T, Marckmann P, Jespersen J, Vessby B, Jart A, Sandström B. Effect on blood lipids, coagulation, and fibrinolysis of a fat high in myristic acid and a fat high in palmitic acid. *Am J Clin Nutr* 1994b;60:919-25.

Tholstrup T, Marckmann P, Vessby B, Sandström B. Effect of fats high in individual saturated fatty acids on plasma lipoprotein(a) levels in young healthy men. *J Lipid Res* 1995;36:1447-52.

Tholstrup T, Andreasen K, Sandström B. Acute effect of high-fat meals rich in either stearic or myristic acid on hemostatic factors in healthy young men. *Am J Clin Nutr* 1996;64:168-76.

Tholstrup T, Sandström B, Bysted A, Hølmer G. Effect of dietary fatty acids on the postprandial lipid profile, plasma fatty acids, lipoprotein lipase, and cholesterol ester transfer activities in healthy young men. *Am J Clin Nutr* 2001;73:198-208.

Tholstrup T, Miller GJ, Bysted A, Sandström B. Effect of individual dietary fatty acids on postprandial activation of blood coagulation factor VII and fibrinolysis in healthy young men. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1125-32.

Tholstrup T, Ehnholm C, Jauhiainen M, Petersen M, Høy C-E, Lund P, Sandström B. Effects of medium-chain fatty acids and oleic acid on blood lipids, lipoproteins, glucose, insulin, and lipid transfer protein activities. *Am J Clin Nutr* 2004;79:564-9.

Thompson GR, Hollyer J, Waters DD. Percentage change rather than plasma level of LDL-cholesterol determines therapeutic response in coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1995;6:386-8.

Thorsdottir I, Ramel A. Dietary intake of 10- to 16-year-old children and adolescents in central and northern Europe and association with the incidence of type 1 diabetes. *Ann Nutr Metab* 2003;47:267-75.

Tiemersma EW, Kampman E, Bueno de Mesquita HB, Bunschoten A, van Schothorst EM, Kok FJ, Kromhout D. Meat consumption, cigarette smoking, and genetic susceptibility in the etiology of colorectal cancer: results from a Dutch prospective study. *Cancer Causes Control* 2002;13:383-93.

Tsai C-J, Leitzmann MMF, Willett WC, Giovannucci EL. The effect of long-term intake of cis unsaturated fat on the risk for gallstone disease in men. A prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2004;141:514-22.

Tsuji H, Kasai M, Takeuchi H, Nakamura M, Okazaki M, Kondo K. Dietary medium-chain triacylglycerols suppress accumulation of body fat in a double-blind, controlled trial in healthy men and women. *J Nutr* 2001;131:2853-9.

Turley ML, Skeaff CM, Mann JI, Cox B. The effect of a low-fat, high-carbohydrate diet on serum high density lipoprotein cholesterol and triglyceride. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:728-32.

Ursin G, Bjelke E, Heuch I, Vollset SE. Milk consumption and cancer incidence: a Norwegian prospective study. *Br J Cancer* 1990;61:454-9.

Uusitupa M, Schwab U, Mäkimattila P, Sarkkinen E, Maliranta H, Ågren J, Penttilä I. Effects of two high-fat diets with different fatty acid compositions on glucose and lipid metabolism in healthy young women. *Am J Clin Nutr* 1994a;59:1310-6.

Uusitupa M, Sarkkinen ES, Torpström J, Pietinen P, Aro A. Long-term effects of four fat-modified diets on blood pressure. *J Hum Hypertens* 1994b;8:209-18.

van Dam RM, Huang Z, Giovannucci E, Rimm EB, Hunter DJ, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Diet and basal cell carcinoma of the skin in a prospective cohort of men. *Am J Clin Nutr* 2000;71:135-41.

van Dam RM, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ, Hu FB. Dietary fat and meat intake in relation to risk of type 2 diabetes in men. *Diabetes Care* 2002;25:417-424.

van Marken Lichtenbelt WD, Mensink RP, Westerterp KR. The effect of fat composition of the diet on energy metabolism. *Z Ernährungswiss* 1997;36:303-5.

Venter CS, Vorster HH, Cummings JH. Effects of dietary propionate on carbohydrate and lipid metabolism in healthy volunteers. *Am J Gastroenterol* 1990;85:549-53.

Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BPM, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Dontas AS, Fidanza F, Karvonen MJ, Nedeljkovic S, Nissinen A, Toshima H. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. *JAMA* 1995;274:131-6.

Vessby B, Aro A, Skarfors E, Berglund L, Salminen I, Lithell H. The risk to develop NIDDM is related to the fatty acid composition of the serum cholesterol esters. *Diabetes* 1994;43:1353-7.

Vessby B. Dietary fat and insulin action in humans. *Br J Nutr* 2000;83, Suppl. 1:S91-6.

Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese AA, Tapsell LC, Nälsen C, Berglund L, Louheranta A, Rasmussen BM, Calvert GD, Maffetone A, Pedersen E, Gustafsson I-B, Storlien LH. Substituting dietary saturated fat for monounsaturated fat in healthy men and women: the KANWU study. *Diabetologia* 2001;44:312-9.

Walldius G, Jungner I, Aastveit AH, Holme I, Furberg CD, Sniderman AD. The apoB/apoA-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate balance between plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:1355-63.

Wang H, Storlien LH, Huang X-F. Effects of dietary fat types on body fatness, leptin, and ARC leptin receptor, NPY, and AgRP mRNA expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282:E1352-9.

Wanten GJA, Janssen FP, Naber AHJ. Saturated triglycerides and fatty acids activate neutrophils depending on carbon chain-length. *Eur J Clin Invest* 2002;32:285-9.

Wanten GJ, Naber AH. Cellular and physiological effects of medium-chain triglycerides. *Mini-Rev Med Chem* 2004;4:847-57.

Wardlaw GM, Snook JT. Effect of diets high in butter, corn oil, or high oleic acid sunflower oil on serum lipids and apolipoproteins in men. *Am J Clin Nutr* 1990;51:815-21.

Warensjö E, Jansson J-H, Berglund L, Boman K, Åhrén B, Weinehall L, Lindahl B, Hallmans G, Vessby B. Estimated intake of milk fat is negatively associated with cardiovascular risk factors and does not increase the risk of first acute myocardial infarction. A prospective case-control study. *Br J Nutr* 2004;91:635-42.

Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, Soeldner JS, Kahn CR. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med* 1990;113:909-15.

Watts GF, Mandalia S, Slavin BM, Brunt JNH, Coltart DJ, Lewis B. Metabolic determinants of the course of coronary artery disease in men. *Clin Chem* 1994;40:2240-6.

Weggemans RM, Rudrum M, Trautwein EA. Intake of ruminant versus industrial trans fatty acids and risk of coronary heart disease – what is the evidence? *Eur J Lipid Sci Technol* 2004;106:390-7.

Welsch CW. Relationship between dietary fat and experimental mammary carcinogenesis; a review and critique. *Cancer Res* 1992;52(suppl 7):2040S-8S.

Whelton SP, He J, Whelton PK, Muntner P. Meta-analysis of observational studies on fish intake and coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2004;93:1119-23.

Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med* 1990;323:1664-72.

Willett WC, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Rosner BA, Sampson LA, Hennekens CH. Intake of trans fatty acids and risk of coronary heart disease among women. *Lancet*. 1993;341:581-5.

Willett WC. Specific fatty acids and risks of breast and prostate cancer: dietary intake. *Am J Clin Nutr* 1997;66(suppl):1557S-63S.

Williams PT, Superko HR, Haskell WL, Alderman EL, Blanche PJ, Holl LG, Krauss RM. Smallest LDL particles are most strongly related to coronary disease progression in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:314-21.

Wirfält E, Vessby B, Mattison I, Gullberg B, Olsson H, Berglund G. No relations between breast cancer risk and fatty acids of erythrocyte membranes in postmenopausal women of the Malmö Diet Cancer Cohort (Sweden). *Eur J Clin Nutr* 2004;58:761-70.

Witteman JCM, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Sacks FM, Speizer FE, Rosner B, Hennekens CH. A prospective study of nutritional factors and hypertension among US women. *Circulation* 1989;80:1320-7.

Wood R, Kubena K, O'Brien B, Tseng S, Martin G. Effect of butter, mono- and polyunsaturated fatty acid-enriched butter, trans fatty acid margarine, and zero trans fatty acid margarine on serum lipids and lipoproteins in healthy men. *J Lipid Res* 1993;34:1-11.

Woodward M, Lowe GD, Rumley A, Tunstall-Pedoe H. Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease and mortality in middle-aged men and women. The Scottish Heart Health Study. *Eur Heart J* 1998;19:55-62.

Yaari S, Goldbourt U, Even-Zohar S, Neufeld HN. Serum HDL and total cholesterol: associations with total, cardiovascular and cancer mortality in a seven-year prospective study of 10,000 men. *Lancet* 1981;i:1011-5.

Yaqoob P. Monounsaturated fatty acids and immune function. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:S9-S13.

Yaqoob P. Fatty acids and the immune system: from basic science to clinical applications. *Proc Nutr Soc* 2004;63:89-104.

Yli-Jama P, Meyer HE, Ringstad J, Pedersen JJ. Serum free fatty acid pattern and risk of myocardial infarction: a case control study. *J Intern Med* 2002;251:19-28.

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. *Am J Clin Nutr* 1995;61:1129-39.

Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, Naglak M, Jonnalagadda S, Kris-Etherton PM. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:632-46.

Zambon A, Hokanson JE, Brown G, Brunzell JD. Evidence for a new pathophysiological mechanism for coronary artery disease regression. Hepatic lipase-mediated changes in LDL density. *Circulation* 1999;99:1959-64.

Zhang SM, Willett WC, Hernan MA, Olek MJ, Ascherio A. Dietary fat in relation to risk of multiple sclerosis among two large cohorts of women. *Am J Epidemiol* 2000;152:1056-64.

Zhao G, Etherton TD, Martin KR, West SG, Gillies PJ, Kris-Etherton PM. Dietary α -linolenic acid reduces inflammatory and lipid cardiovascular risk factors in hypercholesterolemic men and women. *J Nutr* 2004;134:2991-7.

Zheng W, Kushi LH, Potter JD, Sellers TA, Doyle TJ, Bostick RM, Folsom AR. Dietary intake of energy and animal foods and endometrial cancer incidence. The Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 1995;142:388-94.

Zock PL, Blijlevens RAMT, de Vries JHM, Katan MB. Effects of stearic acid and trans fatty acids versus linoleic acid on blood pressure in normotensive women and men. *Eur J Clin Nutr* 1993;47:437-44.

Zock PL, Katan MB. Linoleic acid intake and cancer risk: a review and a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1998;68:142-53.

Öhrvall M, Berglund L, Salminen I, Lithell H, Aro A, Vessby B. The serum cholesterol ester fatty acid composition but not the serum concentration of alpha tocopherol predicts the development of myocardial infarction in 50-year-old men: 19 years follow-up. *Atherosclerosis* 1996;127:65-71.