

Fette und Öle zur Gesundheitsförderung empfehlen?

Eine Übersicht über neue Studienresultate

Aktuelle Leitlinien von Fachgesellschaften und staatliche Institutionen empfehlen, den Anteil von bestimmten Fetten und Ölen bei der Ernährung zur Prävention von chronischen Krankheiten wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu begrenzen. Neue epidemiologische Studiendaten weisen darauf hin, dass die Begrenzung des Anteils von Gesamtfett und insbesondere von pflanzlichen Ölen in der Ernährung zugunsten von kohlenhydrathaltigen Lebensmitteln aus gesundheitlichen Gründen nicht angezeigt ist. Der vorliegende Artikel gibt einen Überblick über neuere internationale Metaanalysen und hat das Ziel, einen Diskussionsbeitrag für die Änderung der aktuellen Empfehlungen zu liefern.

Ulrich Keller

Nahrungsfette und -öle decken bei uns ungefähr ein Drittel des gesamten Energiebedarfs und sind diejenigen Nährstoffe mit der höchsten Energiedichte. Da ernährungsbedingte Krankheiten wie Adipositas, Herz-Kreislauf-Krankheiten und Diabetes mellitus Typ 2 immer häufiger werden, ist die Rolle von Fetten und Ölen bei deren Entstehung und Prävention von besonderer Bedeutung. Nicht nur die Quantität, sondern vor allem auch die Qualität der Fette und deren Fettsäuregehalt sind von grossem Interesse, insbesondere in Bezug auf atherosklerotische Erkrankungen.

Leitlinien wie diejenigen der American Heart Association/ des American College of Cardiology (1), der WHO (2) und der US-Gesundheitsbehörde (2010) (3) zur Reduktion des Risikos von kardiovaskulären Erkrankungen empfehlen, den Verzehr gesättigter Fettsäuren auf weniger als 10 Prozent des Gesamtenergieverzehrs zu begrenzen. Die EFSA (European

Food Safety Agency) empfahl 2017, die Zufuhr von gesättigten Fetten «so niedrig wie möglich» zu halten (4). Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung schrieb in einer detaillierten Leitlinie zu Nahrungsfetten im Jahr 2015, dass zur Prävention der koronaren Herzkrankheit (KHK) die gesättigten Fette zugunsten der mehrfach ungesättigten reduziert werden sollten (5). Zudem haben mehrere offizielle Institutionen wie die WHO/FAO-Expertenkonsultation im Jahr 2003 dazu geraten, maximal 10 Prozent der Energie als n-6-PUFA zu konsumieren (2).

Die Eidgenössische Kommission für Ernährung (EEK) hat 1992, 2006 (6) und 2012 (7) Empfehlungen zum Konsum von Fetten und Ölen für die Schweizer Bevölkerung herausgegeben. Diese befürworteten eine Begrenzung der Fettzufuhr, und zwar sowohl von Fetten mit relativ viel gesättigten sowie auch von denjenigen mit reichlich ungesättigten Fettsäuren. In der Zwischenzeit wurden Daten mehrerer grosser, epidemiologischer Studien veröffentlicht, die den Zusammenhang zwischen Fettkonsum und ernährungsabhängigen Krankheiten untersuchten.

Definition und Umfang

Fette sind in sichtbarer Form oder in Lebensmittelprodukten mit einer Nährstoffmischung («versteckte» Fette) enthalten. Feste Fette sind meist tierischen Ursprungs und Öle in der Regel pflanzlich.

Nahrungsfette und -öle enthalten Fettsäuren verschiedener Kettenlängen und Sättigungsgrade, die unterschiedliche Auswirkungen auf das Risiko nicht übertragbarer Krankheiten haben. Obwohl die meisten Fette und Öle Mischungen von Fettsäuren enthalten und bestimmte Fettsäuren sowohl in tie-

MERKSÄTZE

- ▶ Gemäss neuen epidemiologischen Studien bringt die Begrenzung der Fettzufuhr anstelle von Kohlenhydraten keinen gesundheitlichen Nutzen.
- ▶ Die bis anhin postulierte generelle Beschränkung von gesättigten Fetten zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen kann heute nicht mehr aufrechterhalten werden.
- ▶ Der Konsum von pflanzlichen Ölen ist gesundheitlich positiv zu werten, eine Obergrenze des empfohlenen Verzehrs ist nicht bekannt.
- ▶ Die derzeitige Datenlage erlaubt es nicht, bestimmte pflanzliche Öle gegenüber anderen zu bevorzugen (z.B. Rapsöl im Vergleich zu Sonnenblumenöl).
- ▶ Die vorliegenden Feststellungen zum Konsum von Fetten und Ölen betreffen ihre Anteile bei einer insgesamt bedarfsdeckenden Energiezufuhr.

Abkürzungen:

CHD: koronare Herzkrankheit; CVD: Herz-Kreislauf-Krankheiten; DHA: Docosahexaensäure; DM: Diabetes mellitus; EPA: Eicosapentaensäure; MUFA: einfach ungesättigte Fettsäuren; PC: prospektive Kohortenstudie; PUFA: mehrfach ungesättigte Fettsäuren; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SFA: gesättigte Fettsäuren.

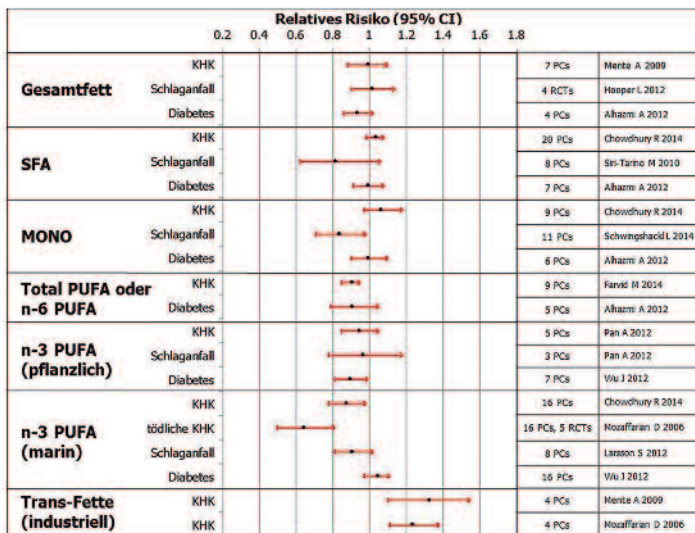


Abbildung: Relatives Risiko (mit 95%-Konfidenzintervallen) für die wichtigsten gesundheitlichen Konsequenzen bei hohem respektive niedrigem Konsum spezifischer Fette oder Fettsäuren. Ein relatives Risiko von 1,0 entspricht einem durchschnittlichen Konsum. Ist das Konfidenzintervall über 1,0, bedeutet das ein signifikant erhöhtes Risiko bei hohem im Vergleich zu tiefem Konsum (9).

rischen als auch in pflanzlichen Quellen vorhanden sind, werden sie hier als Gruppen von Fettsäuren mit unterschiedlichem Grad der Sättigung besprochen.

Der Schwerpunkt dieser Übersicht besteht darin, die Zusammenhänge zwischen dem Konsum bestimmter Fette und Öle (definiert durch ihre Fettsäurezusammensetzung) und der Häufigkeit von ernährungsabhängigen Erkrankungen gemäss neueren epidemiologischen Studien zusammenzufassen. Spezifische fetthaltige Nahrungsmittel mit Nährstoffgemischen (z.B. Milch- und Fleischprodukte) werden nicht diskutiert.

Mechanismen

Die verschiedenen Fettsäuren in Fetten und Ölen bestimmen ihr physikalisches (Schmelzpunkt oder Fluidität von Zellmembranen) und chemisches Verhalten (z.B. Einfluss auf chemische Reaktionen) sowie ihre biologischen Funktionen. Sie üben unterschiedliche Wirkungen auf die Plasma-Lipoprotein-Konzentrationen aus und sind Vorläufer von Eicosanoiden als Metaboliten von n-3- und n-6-PUFA. Nahrungsfette sind auch Quellen für fettlösliche Vitamine und Aromastoffe. Pflanzenöle wie das native Olivenöl extra vergine enthalten auch phenolische Verbindungen, die entzündungshemmende Eigenschaften haben können (8).

Übersichtsartikel über Metaanalysen

Mozaffarian et al. veröffentlichten im Jahr 2016 eine umfassende Zusammenfassung von allen massgeblichen Metaanalysen zum Zusammenhang von Nahrungsfetten und -ölen und KHK, Schlaganfall und Diabetes mellitus Typ 2, die zwischen 2006 und 2014 publiziert wurden (9) (Abbildung).

Die Metaanalysen zeigen, dass der Verzehr von Gesamtfett und von gesättigten Fetten nicht eindeutig mit KHK, Schlaganfall oder Diabetes assoziiert war. Einfach ungesättigte Fette schienen das Risiko für Schlaganfall tendenziell zu vermin-

dern. Der Konsum von Gesamtfett oder von n-6-PUFA war mit einem verminderten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert. Erhöhter Verbrauch von pflanzlichen n-3-PUFA ging mit geringerem Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 einher. Der Konsum von Fischen und Meeresfrüchten und damit von langkettigen n-3-PUFA verminderte das Risiko für tödliche und nicht tödliche Komplikationen der KHK. Der deutlichste Einfluss von allen Fettsäuregruppen auf das Risiko für KHK war beim Konsum von industriellen Transfetten vorhanden.

Bewertung der wissenschaftlichen Evidenz

Die Literaturrecherche konzentrierte sich auf Metaanalysen, die auf PubMed in den letzten fünf Jahren (2012 bis Ende 2017) zitiert wurden (siehe Verweis am Ende des Beitrags). Stichworte waren Nahrungsfette, Fettsäuren, Öle und Gesundheitsergebnisse, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, KHK, Fettleibigkeit, Diabetes mellitus Typ 2, Mortalität, Blutfette, Krebs, Depression und kognitive Beeinträchtigung. Insgesamt wurden 122 Metaanalysen abgerufen. Es wurden nur Originalpublikationen zu Erwachsenen berücksichtigt. Studien mit Fokus auf Biomarker wurden ausgeschlossen. Anschliessend wurden die Hauptmerkmale und Schlussfolgerungen einzelner Metaanalysen von Kohortenstudien und von randomisierten, kontrollierten Studien tabelliert. Die Klassifikation der Evidenzlevel (LOE, nach WHO [2]) war wie folgt:

- ▲ LOE I: Ia Metaanalysen von randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien
 - Ib randomisierte kontrollierte Interventionsstudien
- ▲ LOE II: IIa Metaanalysen von Kohortenstudien
 - IIb Kohortenstudien.

Merkmale der Publikationen

In den letzten Jahren gab es eine Tendenz in internationalen Ernährungsempfehlungen (10, 11), den Verzehr bestimmter Nahrungsmittel oder ganzer Nahrungsmittelgruppen anstelle von Mengen spezifischer Nährstoffe wie Fette oder Kohlenhydrate zu empfehlen. Gründe dafür sind, dass die gesundheitlichen Auswirkungen bestimmter Nährstoffe von der Art der Nahrung abhängig sind, mit der sie konsumiert werden, aufgrund der Beschaffenheit der Nahrung und anderer zusätzlicher Nahrungsmittelkomponenten (12–14).

Beispiele: Identische Mengen an gesättigten Fettsäuren in Butter oder Käse können unterschiedliche Auswirkungen auf die Serumlipide haben (15). Darüber hinaus haben fermentierte Milchprodukte im Vergleich zu unvergorenen Produkten auch bei gleichem Gehalt an Makronährstoffen unterschiedliche gesundheitliche Auswirkungen (16).

Dennoch konzentriert sich die vorliegende Studie auf Fette und Öle, die durch ihre biochemische Zusammensetzung definiert sind. Der Grund dafür ist, dass die derzeit verfügbare epidemiologische Literatur weitgehend auf diesem Aspekt beruht.

Neuere Publikationen

In den Metaanalysen sind einige neuere Publikationen von Studien nicht erwähnt. Die gross angelegte PURE-Studie ergab den unerwarteten Befund, dass ein erhöhter Fettkonsum in 18 Ländern aus 5 Kontinenten mit einer verminderten Ge-

samt- und kardiovaskulären Sterblichkeit assoziiert war (17). Da diese Resultate gängigen Ansichten widersprachen, wurde die Studie in vielen Populärmedien aufgenommen – mit der Forderung, dass bisherige Empfehlungen zu Fetten revidiert werden sollten.

Hierzu ist aber einzuwenden, dass diese Daten in Ländern mit grosser soziodemografischer und ökonomischer Heterogenität erhoben wurden. Länder mit einem höheren Lebensstandard hatten sowohl einen höheren Fettkonsum als auch eine höhere Lebenserwartung. Ein höherer Lebensstandard, eine bessere Bildung und eine bessere Gesundheitsversorgung führen bekanntlich zu einer höheren Lebenserwartung. Daher ist es fraglich, ob ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Fettverzehr und Lebenserwartung bestand. Diese Studie hat somit mit hoher Wahrscheinlichkeit ein beträchtliches «Bias».

Die Frage, ob ein hoher Verzehr proinflammatorischer (n-6 mehrfach ungesättigter) Fettsäuren negative gesundheitliche Auswirkungen hat, wird immer noch kontrovers diskutiert. Ein neuer Ansatz zur Untersuchung dieses Themas wurde in einer Studie mit der Methode der «Mendelian-Randomisation» gewählt. Bei einer Vielzahl von Probanden mit und ohne Kolonkarzinom wurden das Fettsäurenprofil im Serum und dazu gehörende genetische Marker, die das Fettsäurenprofil beeinflussen, untersucht (18). Die Resultate zeigten, dass ein verringertes Risiko für Darmkrebs mit hohen Serum-MUFA- und PUFA-(Linolsäure-)Konzentrationen und ein erhöhtes Risiko mit hohen Konzentrationen von Serum-Arachidonsäure und SFA (Stearinsäure) verbunden war.

In einer Neubewertung der traditionellen «Diet-Heart»-Hypothese analysierten Ramsden et al. Langzeitdaten des Minnesota-Coronary-Experiments (1968–1973) und führten eine Metaanalyse von randomisierten, kontrollierten Studien durch (19). Die Autoren folgerten, dass der Ersatz von gesättigtem Fett in der Nahrung durch Linolsäure das Serumcholesterin zwar effektiv senkt, aber das Risiko für eine tödliche KHK nicht beeinflusst.

In der Cardiovascular Health Study wurde der Zusammenhang zwischen zirkulierenden n-6-PUFA im Serum, die den Konsum dieser Fettsäuregruppe widerspiegeln, und der kardiovaskulären sowie der totalen Sterblichkeit untersucht (20). Die Autoren fanden, dass die Konzentrationen zirkulierender Linolsäure, der Hauptnahrungs-n-6-PUFA, mit einer niedrigeren Sterblichkeit (insgesamt und kardiovaskuläre Ursachen) bei älteren Erwachsenen zusammenhängt. Andere zirkulierende n-6-PUFA, einschliesslich Arachidonsäure, waren nicht signifikant mit der Gesamt- oder der kardiovaskulären Mortalität assoziiert.

Konsequenzen für aktuelle Ernährungsempfehlungen

Die bisherige Empfehlung, dass gesättigte Fettsäuren weniger als 10 Prozent des gesamten Energieverbrauchs ausmachen sollten (7), ist aus der Sicht dieser Studiendaten nicht begründet. Für den Konsum von Pflanzenölen sollte keine obere Beschränkung in Bezug auf den Anteil an der Energieversorgung formuliert werden. Welche oberen Grenzen des Konsums empfohlen werden sollen, ist aufgrund der bisherigen epidemiologischen Studien unklar. Eine Beschränkung ergibt sich von selbst, wenn die Prinzipien einer ausgewogenen Ernährung zum Beispiel gemäss der mediterranen Ernährung prioritär beachtet werden.

Auch eine detaillierte Empfehlung bezüglich der Art des Pflanzenöls kann nicht abgegeben werden. Die Empfehlung für langkettige n-3-PUFA sollte auf Personen mit nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung beschränkt werden. ▲



Ulrich Keller
 Prof. emer., Universität Basel
 FMH Endokrinologie-Diabetologie
 Fichtlirain 33
 4105 Biel-Benken
 E-Mail: ulrich.keller@quickline.ch

Interessenlage: Der Autor erklärt, keinen Interessenkonflikt im Zusammenhang mit dieser Publikation zu haben.

Online finden Sie unter www.rosenfluh.ch/qr/anhang-am-24-fette-und-oele oder direkt via QR-Code vier umfangreiche Tabellen, die einen Überblick über die vorhandenen Metaanalysen geben, sowie die Literaturliste.



Tabelle 1: Zusammenhang zwischen Konsum von Nahrungsfetten und kardiovaskulären Erkrankungen sowie Schlaganfall (Metaanalysen 2012–2017)

Tabelle 2: Zusammenhang zwischen Konsum von Nahrungsfetten und Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 und Adipositas (Metaanalysen 2012–2017)

Tabelle 3: Zusammenhang zwischen Konsum von Nahrungsfetten und Risiko für das Auftreten bestimmter Krebsformen (Metaanalysen 2012–2017)

Tabelle 4: Zusammenhang zwischen Konsum von Nahrungsfetten und Risiko für andere Endpunkte (neurologische, psychiatrische); (Metaanalysen 2012–2017)

Literatur:

1. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA et al.: 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014 Jun 24; 129(25 suppl 2): S102–138.
2. WHO: Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of the joint WHO/FAO expert consultation. [Internet]. WHO Technical Report Series, No. 916 (TRS 916). 2003 [cited 2013 Oct 30]. Available from: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/trs916/download/en/>
3. USDA; US Department of Health and Human Services: Dietary guidelines for Americans 2010. 7th ed. Washington (DC): US Gov Print Off [Internet]. 2010; Available from: <https://health.gov/dietaryguidelines/2010/>
4. Dietary Reference Values for nutrients Summary report. EFSA Support Publ. 2017 Dec 8; 14(12): e15121E.
5. Wolfram G, Bechthold A, Boeing H, Ellinger S, Hauner H, Kroke A et al.: Evidence-Based Guideline of the German Nutrition Society: Fat Intake and Prevention of Selected Nutrition-Related Diseases. *Ann Nutr Metab*. 2015; 67(3): 141–204.
6. Colombani P, Keller U, Moser U, Müller M: Fette in der Ernährung – Expertenbericht der Eidgenössischen Ernährungskommission [Internet]. 2006 p. 1–50. Available from: www.eek.admin.ch/eek/de/home/pub/fette-in-der-ernaehrung-0.html
7. Keller U, Moser U, Darioli R: Fette in der Ernährung – Aktualisierte Empfehlungen der Eidgenössischen Ernährungskommission. 2012 [cited 2017 Aug 7]; 6. Available from: www.eek.admin.ch/dam/eek/de/dokumente/publikation-und-dokumentation/empfehlung-fette-ernaehrung.pdf.download.pdf/3_EEK_Revision+Fettempfehlungen+2012_FINAL_D.pdf
8. Visioli F, Bernardini E: Extra virgin olive oil's polyphenols: biological activities. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2011; 17. Available from: <https://doi.org/10.2174/138161211795428885>
9. Mozaffarian D: Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity: A Comprehensive Review. *Circulation*. 2016 Jan 12; 133(2): 187–225.
10. Kromhout D, Spaaij CJK, De Goede J, Weggemans RM: The 2015 Dutch food-based dietary guidelines. *Eur J Clin Nutr*. 2016; 70(8): 869–878.
11. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture: 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th Edition. [Internet]. 2015. Available from: https://health.gov/dietaryguidelines/2015/resources/2015-2020_Dietary_Guidelines.pdf
12. Michas G, Micha R, Zampelas A: Dietary fats and cardiovascular disease: Putting together the pieces of a complicated puzzle. *Atherosclerosis*. 2014 Jun; 234(2): 320–328.
13. O'Sullivan TA, Hafekost K, Mitrou F, Lawrence D: Food Sources of Saturated Fat and the Association With Mortality: A Meta-Analysis. *Am J Public Health*. 2013 Jul 18; 103(9): e31–42.
14. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Hoffmann G, Lampousi AM, Knuppel S, Iqbal K et al.: Food groups and risk of all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr*. 2017 Jun; 105(6): 1462–1473.
15. Brassard D, Tessier-Grenier M, Allaire J, Rajendiran E, She Y, Ramprasath V et al: Comparison of the impact of SFAs from cheese and butter on cardiometabolic risk factors: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2017 Apr; 105(4): 800–809.
16. Thorning TK, Bertram HC, Bonjour JP, de Groot L, Dupont D, Feeney E et al.: Whole dairy matrix or single nutrients in assessment of health effects: current evidence and knowledge gaps. *Am J Clin Nutr*. 2017 May; 105(5): 1033–1045.
17. Dehghan M, Mente A, Zhang X, Swaminathan S, Li W, Mohan V et al: Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *The Lancet*. 2017 Nov 4; 390(10107): 2050–2062.
18. May-Wilson S, Sud A, Law PJ, Palin K, Tuupainen S, Gylfe A et al.: Pro-inflammatory fatty acid profile and colorectal cancer risk: A Mendelian randomisation analysis. *Eur J Cancer*. 2017 Oct 1; 84 (Supplement C): 228–238.
19. Ramsden CE, Zamora D, Majchrzak-Hong S, Faurot KR, Broste SK, Frantz RP et al.: Re-evaluation of the traditional diet-heart hypothesis: analysis of recovered data from Minnesota Coronary Experiment (1968–73). *BMJ*. 2016 Apr 12; 353: i1246.
20. Wu JH, Lemaitre RN, King IB, Song X, Psaty BM, Siscovick DS et al.: Circulating Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids and Total and Cause-Specific Mortality: The Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2014 Aug 14; CIRCULATIONAHA.114.011590.
21. Harcombe Z, Baker JS, Davies B: Evidence from prospective cohort studies does not support current dietary fat guidelines: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2017 Dec 1; 51(24): 1743–1749.
22. Micha R, Shulkin ML, Peñalvo JL, Khatibzadeh S, Singh GM, Rao M et al.: Etiologic effects and optimal intakes of foods and nutrients for risk of cardiovascular diseases and diabetes: Systematic reviews and meta-analyses from the Nutrition and Chronic Diseases Expert Group (Nutri-CoDE). *PLOS ONE*. 2017 Apr 27; 12(4): e0175149.
23. Micha R, Peñalvo JL, Cudhea F, Imamura F, Rehm CD, Mozaffarian D: Association Between Dietary Factors and Mortality From Heart Disease, Stroke, and Type 2 Diabetes in the United States. *JAMA*. 2017 Mar 7; 317(9): 912–924.
24. Alexander DD, Miller PE, Van Elsland ME, Kuratko CN, Bylsma LC: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Prospective Cohort Studies of Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Long-Chain Omega-3 Fatty Acids and Coronary Heart Disease Risk. *Mayo Clin Proc*. 2017 Jan; 92(1): 15–29.
25. Pimpin L, Wu JHY, Haskelberg H, Gobbo LD, Mozaffarian D: Is Butter Back? A Systematic Review and Meta-Analysis of Butter Consumption and Risk of Cardiovascular Disease, Diabetes, and Total Mortality. *PLOS ONE*. 2016 Jun 29; 11(6): e0158118.
26. Souza RJ de, Mente A, Maroleanu A, Cozma AI, Ha V, Kishibe T et al.: Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2015 Aug 12; 351: h3978.
27. Hooper L, Martin N, Abdelhamid A, Davey Smith G: Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. In: *The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [cited 2015 Sep 2]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011737>
28. Farvid MS, Ding M, Pan A, Sun Q, Chiuve SE, Steffen LM et al.: Dietary Linoleic Acid and Risk of Coronary Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Circulation*. 2014 Oct 28; 130(18): 1568–1578.
29. Wen YT, Dai JH, Gao Q: Effects of Omega-3 fatty acid on major cardiovascular events and mortality in patients with coronary heart disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014 May 1; 24(5): 470–475.
30. Schwingshackl L, Hoffmann G: Dietary fatty acids in the secondary prevention of coronary heart disease: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *BMJ Open* [Internet]. 2014 Apr 19 [cited 2017 Dec 25]; 4(4). Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3996809/
31. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, Crowe F, Ward HA, Johnson L et al.: Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014 Mar 18; 160(6): 398–406.
32. Goede J de, Verschuren WMM, Boer JMA, Verberne LDM, Kromhout D, Geleijnse JM: N-6 and N-3 Fatty Acid Cholesteryl Esters in Relation to Fatal CHD in a Dutch Adult Population: A Nested Case-Control Study and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2013 May 31; 8(5): e59408.
33. Ramsden CE, Zamora D, Leelarthaepin B, Majchrzak-Hong SF, Faurot KR, Suchindran CM et al: Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of coronary heart disease and death: evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis. *BMJ*. 2013 Feb 4; 346 (feb04 3): e8707.
34. Pan A, Chen M, Chowdhury R, Wu JH, Sun Q, Campos H et al: α -Linolenic acid and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2012 Dec 1; 96(6): 1262–1273.
35. Kotwal S, Jun M, Sullivan D, Perkovic V, Neal B: Omega 3 Fatty Acids and Cardiovascular Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012 Nov 1; 5(6): 808–818.
36. Hooper L, Summerbell CD, Thompson R, Sills D, Roberts FG, Moore HJ et al: Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. In: *The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012 [cited 2017 Jul 6]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002137.pub3>
37. Schwingshackl L, Hoffmann G: Monounsaturated fatty acids, olive oil and health status: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Lipids Health Dis*. 2014; 13(1): 154.
38. Cheng P, Wang J, Shao W, Liu M, Zhang H: Can dietary saturated fat be beneficial in prevention of stroke risk? A meta-analysis. *Neurol Sci*. 2016 Jul 1; 37(7): 1089–1098.
39. Cheng P, Huang W, Bai S, Wu Y, Yu J, Zhu X et al.: BMI Affects the Relationship between Long Chain N-3 Polyunsaturated Fatty Acid Intake and Stroke Risk: a Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2015 Sep 15; 5: 14161.

40. Martínez-González MA, Dominguez LJ, Delgado-Rodríguez M: Olive oil consumption and risk of CHD and/or stroke: a meta-analysis of case-control, cohort and intervention studies. *Br J Nutr.* 2014 Jul; 112(2): 248–259.
41. Larsson SC, Orsini N, Wolk A: Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and risk of stroke: a meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2012 Dec 1; 27(12): 895–901.
42. Chowdhury R, Stevens S, Gorman D, Pan A, Warnakula S, Chowdhury S et al: Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012 Oct 30; 345:e6698.
43. Jovanovski E, Li D, Ho HVT, Djedovic V, Marques A de CR, Shishtar E et al.: The effect of alpha-linolenic acid on glycemic control in individuals with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2017 Dec 14]; 96(21). Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201705260-00004>
44. Wu JHY, Marklund M, Imamura F, Tintle N, Ardisson Korat AV, de Goede J et al.: Omega-6 fatty acid biomarkers and incident type 2 diabetes: pooled analysis of individual-level data for 39 740 adults from 20 prospective cohort studies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Dec 1; 5(12): 965–974.
45. Schwingshackl L, Lampousi A-M, Portillo MP, Romaguera D, Hoffmann G, Boeing H: Olive oil in the prevention and management of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies and intervention trials. *Nutr Diabetes.* 2017 Apr; 7(4): e262.
46. Lin N, Shi J, Li Y-M, Zhang X-Y, Chen Y, Calder PC et al: What is the impact of n-3 PUFAs on inflammation markers in Type 2 diabetic mellitus populations?: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis.* 2016 Aug 20; 15: 133.
47. Qian F, Korat AA, Malik V, Hu FB: Metabolic Effects of Monounsaturated Fatty Acid-Enriched Diets Compared With Carbohydrate or Polyunsaturated Fatty Acid-Enriched Diets in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care.* 2016 Aug 1; 39(8): 1448–1457.
48. Imamura F, Micha R, Wu JHY, Otto MC de O, Otite FO, Abioye AI et al: Effects of Saturated Fat, Polyunsaturated Fat, Monounsaturated Fat, and Carbohydrate on Glucose-Insulin Homeostasis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Feeding Trials. *PLOS Med.* 2016 Jul 19; 13(7): e1002087.
49. Abbott KA, Burrows TL, Thota RN, Acharya S, Garg ML: Do ω -3 PUFAs affect insulin resistance in a sex-specific manner? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2016 Jan 11; 104(5): 1470–1484.
50. Chen C, Yu X, Shao S: Effects of Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Glucose Control and Lipid Levels in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *PLOS ONE.* 2015 Oct 2; 10(10): e0139565.
51. Aronis KN, Khan SM, Mantzoros CS: Effects of trans fatty acids on glucose homeostasis: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled clinical trials. *Am J Clin Nutr.* 2012 Nov 1; 96(5): 1093–1099.
52. Zheng J-S, Huang T, Yang J, Fu Y-Q, Li D: Marine N-3 Polyunsaturated Fatty Acids Are Inversely Associated with Risk of Type 2 Diabetes in Asians: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE.* 2012 Sep 11; 7(9): e44525.
53. Zhou Y, Tian C, Jia C: Association of fish and n-3 fatty acid intake with the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Br J Nutr.* 2012 Aug; 108(03): 408–417.
54. Wu JHY, Micha R, Imamura F, Pan A, Biggs ML, Ajaz O et al.: Omega-3 fatty acids and incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* 2012 Jun; 107(S2): S214–227.
55. Wallin A, Giuseppe DD, Orsini N, Patel PS, Forouhi NG, Wolk A: Fish Consumption, Dietary Long-Chain n-3 Fatty Acids, and Risk of Type 2 Diabetes: Systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care.* 2012 Apr 1; 35(4): 918–929.
56. Alhazmi A, Stojanovski E, McEvoy M, Garg ML: Macronutrient Intakes and Development of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Am Coll Nutr.* 2012 Aug 1; 31(4): 243–258.
57. Mansoor N, Vinknes KJ, Veierød MB, Retterstøl K: Effects of low-carbohydrate diets v. low-fat diets on body weight and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr.* 2016 Feb; 115(03): 466–479.
58. Tobias DK, Chen M, Manson JE, Ludwig DS, Willett W, Hu FB: Effect of low-fat diet interventions versus other diet interventions on long-term weight change in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Dec 1; 3(12): 968–979.
59. Sackner-Bernstein J, Kanter D, Kaul S: Dietary Intervention for Overweight and Obese Adults: Comparison of Low-Carbohydrate and Low-Fat Diets. A Meta-Analysis. *PLOS ONE.* 2015 Oct 20; 10(10): e0139817.
60. Hooper L, Abdelhamid A, Bunn D, Brown T, Summerbell CD, Skeaff CM: Effects of total fat intake on body weight. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [cited 2017 Dec 17]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011834/abstract>
61. Brennan SF, Woodside JV, Lunny PM, Cardwell CR, Cantwell MM: Dietary fat and breast cancer mortality: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017 Jul 3; 57(10): 1999–2008.
62. Zhao J, Lyu C, Gao J, Du L, Shan B, Zhang H et al.: Dietary fat intake and endometrial cancer risk: A dose response meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2017 Dec 16]; 95(27). Available from: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=27399120>
63. Cao Y, Hou L, Wang W: Dietary total fat and fatty acids intake, serum fatty acids and risk of breast cancer: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cancer.* 2016 Apr 15; 138(8): 1894–1904.
64. Xia H, Ma S, Wang S, Sun G: Meta-analysis of Saturated Fatty Acid Intake and Breast Cancer Risk. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2017 Dec 16]; 94(52). Available from: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=26717389>
65. Han J, Jiang Y, Liu X, Meng Q, Xi Q, Zhuang Q et al.: Dietary Fat Intake and Risk of Gastric Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. *PLOS ONE.* 2015 Sep 24; 10(9): e0138580.
66. Grosso G, Micek A, Marventano S, Castellano S, Mistretta A, Pajak A et al.: Dietary n-3 PUFA, fish consumption and depression: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Affect Disord.* 2016 Nov 15; 205(Supplement C): 269–281.
67. Zhang Y, Chen J, Qiu J, Li Y, Wang J, Jiao J: Intakes of fish and polyunsaturated fatty acids and mild-to-severe cognitive impairment risks: a dose-response meta-analysis of 21 cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2016 Jan 2; 103(2): 330–340.
68. Appleton KM, Sallis HM, Perry R, Ness AR, Churchill R: Omega-3 fatty acids for depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Nov 5;(11): CD004692.
69. Cooper RE, Tye C, Kuntsi J, Vassos E, Asherson P: Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation and cognition: A systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* 2015 Jul; 29(7):753–763.