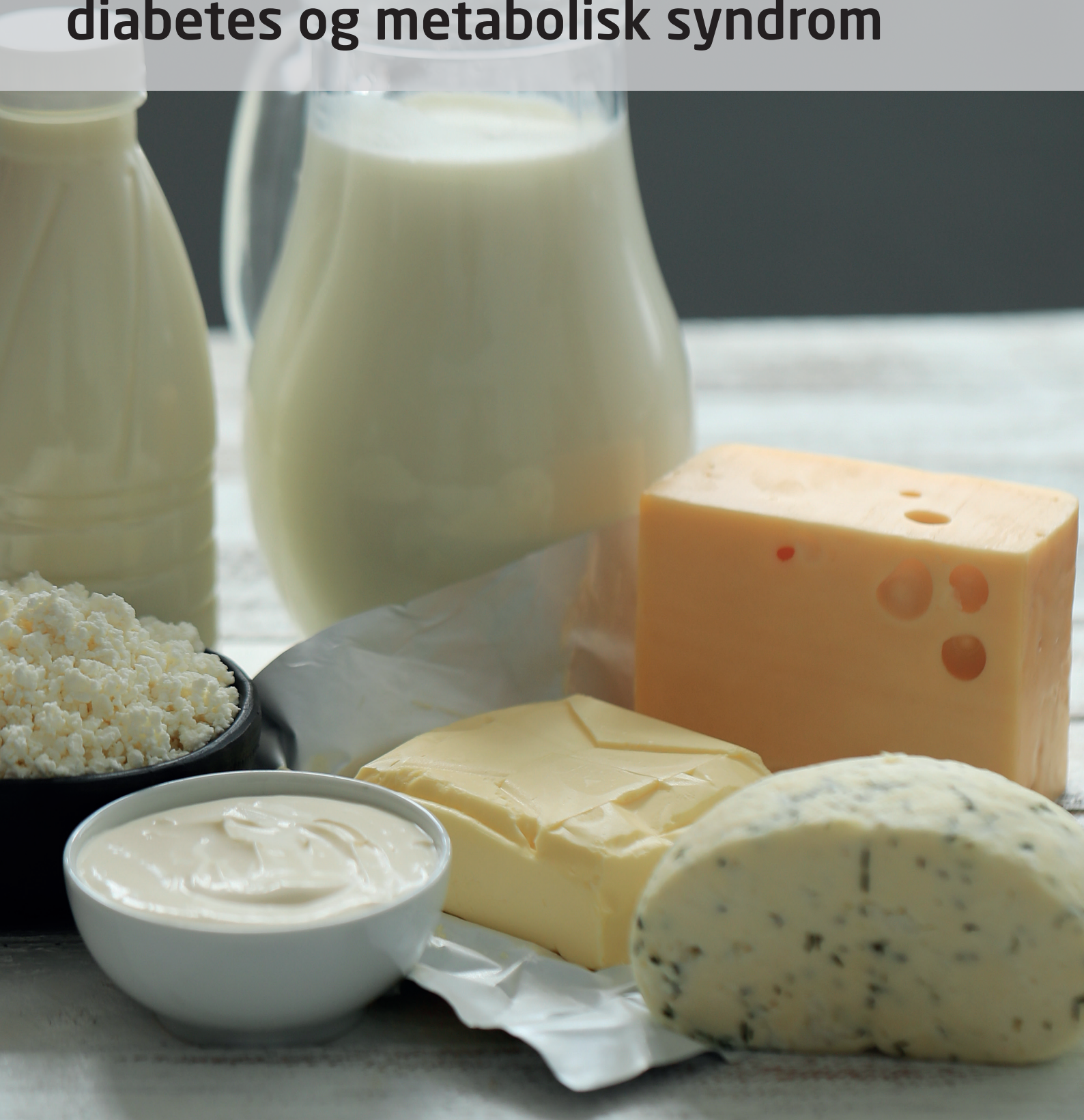


Indtag af mejeriprodukter og udvikling af hjerte-kar-sygdomme, type 2 diabetes og metabolisk syndrom





Indtag af mejeriprodukter og udvikling af hjerte-kar-sygdomme, type 2 diabetes og metabolisk syndrom

Lektor Marianne Uhre Jakobsen, DTU Fødevareinstituttet
Seniorforsker Anette Bysted, DTU Fødevareinstituttet
Seniorrådgiver Heddie Mejborn, DTU Fødevareinstituttet
Postdoc Malene Høj Outzen, DTU Fødevareinstituttet
Seniorforsker Ellen Trolle, DTU Fødevareinstituttet

Januar 2020

Indtag af mejeriprodukter og udvikling af hjerte-kar-sygdomme, type 2 diabetes og metabolisk syndrom

1. udgave, januar 2020

Copyright: DTU Fødevareinstituttet

Foto: Colourbox

ISBN: 978-87-93565-62-3

Rapporten findes på

www.food.dtu.dk

Fødevareinstituttet

Danmarks Tekniske Universitet

Kemitorvet

2800 Lyngby

Forord

I Danmark er Fødevarestyrelsen ansvarlig for de officielle nationale kostråd. I 2011 besluttede de at igangsætte en opdatering af De officielle Kostråd 2005. Arbejdet resulterede i 10 kostråd, herunder rådet "Vælg magre mejeriprodukter", som styrelsen lancerede i 2013.

I nærværende projekt har DTU Fødevareinstituttet gennemgået litteraturen omhandlende indtag af mejeriprodukter og udvikling af hjerte-kar-sygdomme, type 2 diabetes og metabolisk syndrom, publiceret i perioden efter det videnskabelige grundlag for De officielle Kostråd 2013. Litteraturen omhandlende indtag af mejeriprodukter og udvikling af kræftsygdomme indgår ikke i nærværende projekt, da området er dækket af rapporten "Continuous Update Project Expert Report 2018. Meat, fish and dairy products and the risk of cancer" fra World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. En gennemgang af litteraturen vedrørende indtag af mejeriprodukter og vægtændringer ligger uden for projektets rammer.

Projektet er finansieret under rammeaftalen mellem DTU og Miljø- og Fødevareministeriet og udarbejdet af lektor Marianne Uhre Jakobsen, seniorforsker Anette Bysted, seniorrådgiver Heddie Mejbørn, postdoc Malene Høj Outzen og seniorforsker Ellen Trolle, DTU Fødevareinstituttet. Formålet med projektet er blevet til i samarbejde mellem DTU og Fødevarestyrelsen, Miljø- og Fødevareministeriet. Fødevarestyrelsen har ikke deltaget i udarbejdelse af rapporten og har ikke haft mulighed for at påvirke konklusionerne eller formidling af resultaterne. Rapporten har været fremsendt til Fødevarestyrelsen som færdigt udkast med henblik på at få rettet eventuelle faktuelle fejl eller misforståelser. Det har alene været DTU's ansvar at tage stilling til forslag til eventuelle rettelser.

Tak til Stine K. Venø, Kardiologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, der har bidraget med ekspertise inden for hjerte-kar-sygdomme, Jeannette Ekstrøm, DTU Bibliotek, der har bidraget med vejledning i litteratursøgning og Manja Gersholm Grønberg, Christian Bøge Lyndgaard og Anders Stockmarr, DTU Compute, der har udført de statistiske analyser, bidraget med input til beskrivelsen af den kvantitative datasyntese samt fortolkning af resultaterne fra denne.

Arbejdsgruppen samt Stine K. Venø, Manja Gersholm Grønberg, Christian Bøge Lyndgaard og Anders Stockmarr oplyser, at der ikke er nogen forhold, der giver anledning til interessekonflikter (Bilag A).

Lyngby, januar 2020

Marianne Uhre Jakobsen
Lektor

Indhold

Sammendrag	6
Summary	9
Forkortelsesliste	12
1. Baggrund og formål.....	13
2. Indtag af mejeriprodukter i den danske befolkning.....	14
3. Det videnskabelige grundlag for De officielle Kostråd 2013	16
3.1 Krav til videnskabelig dokumentation	16
3.2 Det videnskabelige grundlag for rådet "Vælg magre mejeriprodukter".....	17
4. Metoder	19
4.1 Eksponeringer og udfald.....	19
4.2 Vidensopsummeringer, oversigtsartikler og konsensusrapporter	20
4.3 Systematisk oversigt over kohortestudier	22
5. Mejeriprodukter og hjerte-kar-sygdomme.....	26
5.1 Vidensopsummeringer.....	26
5.2 Systematisk oversigt over kohortestudier	26
5.3 Diskussion.....	63
5.4 Delkonklusion.....	67
6. Mejeriprodukter og T2D.....	69
6.1 Vidensopsummeringer, oversigtsartikler og konsensusrapporter	69
6.2 Delkonklusion.....	70
7. Mejeriprodukter og MetS	71
7.1 Vidensopsummeringer, oversigtsartikler og konsensusrapporter	71
7.2 Delkonklusion.....	72
8. Konklusion.....	73
9. Referencer	74
Bilag A Interessekonflikter	80
Bilag B Søgestrategi	81
Bilag C Identifikation og udvælgelse af kohortestudier	84

Bilag D Oversigt over udførte metaanalyser	85
Bilag E Vurdering af studiernes metodologiske kvalitet	87
Bilag F Undergruppe analyse	90
Bilag G Sensitivitetsanalyse: Risiko for bias	92
Bilag H Publikationsbias	93
Bilag I Sensitivitetsanalyse: Fixed effects metaanalyse	94

Sammendrag

I Danmark er Fødevarestyrelsen ansvarlig for de officielle nationale kostråd. I 2011 besluttede Fødevarestyrelsen at igangsætte en opdatering af De officielle Kostråd 2005. Arbejdet resulterede i 10 kostråd som styrelsen lancerede i 2013 (De officielle Kostråd 2013). Et af de 10 råd vedrører indtag af næringsstoffet mættet fedt: "Spis mindre mættet fedt". Et andet råd vedrører indtag af magre mejeriprodukter: "Vælg magre mejeriprodukter". Den primære grund til, at Fødevarestyrelsen anbefaler befolkningen at reducere indtag af mættet fedt er, at indtag af mættet fedt øger risiko for iskæmisk hjertesygdom (IHS) medieret af blandt andet effekten på low-density lipoprotein kolesterol i blodet, der er en væsentlig risikofaktor for udvikling af aterosklerotiske hjerte-kar-sygdomme, herunder IHS. Baggrunden for, at Fødevarestyrelsen anbefaler befolkningen at vælge de magre varianter af mejeriprodukter, er, at de magre varianter har et lavere indhold af mættet fedt sammenlignet med de fede varianter.

De seneste år har ernæringsforskningen dog fokuseret på effekten af indtag af hele fødevarer og fødevareremønstre på helbredet, da næringsstofferne, andre biologisk aktive stoffer, deres indbyrdes sammenspil samt fødevarens fysiske struktur (for eksempel fast struktur versus flydende) sandsynligvis har betydning.

Formålet med nærværende projekt er derfor at gennemgå den videnskabelige litteratur omhandlende indtag af mejeriprodukter og udvikling af hjerte-kar-sygdomme, type 2 diabetes (T2D) og metabolisk syndrom (MetS), da en sådan gennemgang af den videnskabelige litteratur vil kunne bidrage til at opdatere det videnskabelige grundlag for Fødevarestyrelsens anbefaling om indtag af mejeriprodukter.

Vi benyttede i store træk de metoder til at identificere, udvælge og gennemgå litteratur, som blev anvendt i forbindelse med opdateringen af De officielle Kostråd 2005. Her blev lagt størst vægt på konklusioner i vidensopsummeringer, hvor uafhængige organisationer og sundhedsmyndigheder systematisk har indsamlet, analyseret og vurderet eksisterende viden inden for kost og udvikling af livsstilsrelaterede sygdomme og anvendt metoder for vurdering af kausalitet (årsagssammenhæng) som beskrevet af World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Anden litteratur blev anvendt som kvalitetssikring, herunder konsensusrapporter og oversigtsartikler (engelsk reviews).

Vi foretog litteratursøgning i MEDLINE (via PubMed) og EMBASE for at identificere systematiske vidensopsummeringer, konsensusrapporter og systematiske oversigtsartikler inden for områderne kost og udvikling af hjerte-kar-sygdomme, T2D og MetS publiceret i perioden efter det videnskabelige grundlag for De officielle Kostråd 2013. Derudover udførte vi en systematisk oversigt (engelsk systematic review) over kohortestudier af sammenhænge mellem samlet indtag af mejeriprodukter samt undergrupper heraf og udvikling af aterosklerotiske hjerte-kar-sygdomme (IHS, iskæmisk apopleksi og perifer karsygdom) og hæmoragisk apopleksi. Kohortestudierne blev systematisk identificeret, analyseret og vurderet som beskrevet i Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Sammenhænge mellem eksponeringerne:

- mælk

- mælk med *lavt* fedtindhold
- mælk med *højt* fedtindhold
- yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter
- yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *lavt* fedtindhold
- yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *højt* fedtindhold
- ost
- ost med *lavt* fedtindhold
- ost med *højt* fedtindhold
- smør

og udfaldene:

- IHS
- perifer karsygdom
- iskæmisk apopleksi
- hæmoragisk apopleksi

blev undersøgt ved at samle resultaterne fra kohortestudierne i metaanalyser.

Samlet set peger litteraturen omhandlende indtag af mejeriprodukter og udvikling af hjerte-kar-sygdomme, T2D og MetS på, at indtag af mælk, yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter, ost og smør er associeret med lavere risiko, eller at der ikke er sammenhæng. Vi fandt dog i vores systematiske oversigt, at højere indtag af mælk med *højt* fedtindhold er associeret med højere risiko for IHS.

I vores systematiske oversigt gennemgik vi kohortestudier af indtag af mejeriprodukter og risiko for aterosklerotiske hjerte-kar-sygdomme og hæmoragisk apopleksi. Sammenhænge mellem indtag af mælk med *lavt* eller *højt* fedtindhold og indtag af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *lavt* eller *højt* fedtindhold er ikke undersøgt i tidligere systematiske oversigtsartikler. Fremtidige kohortestudier, særligt studier af substitutioner mellem mejeriproduktundergrupper, er berettiget, da effekten af et givet mejeriprodukt afhænger af, hvilken fødevarer eller hvilket mix af andre fødevarer mejeriproduktet erstatter i kosten. Fund fra studier på substitutioner mellem mejeriproduktundergrupper kan bruges direkte i fødevarer baserede kostråd til befolkningen (for eksempel fund fra studier af effekten af at bytte mælk med *højt* fedtindhold ud med mælk med *lavt* fedtindhold). Kun få kohortestudier har specificeret substitutioner. Det betyder, at et givet mejeriprodukt blev sammenlignet med et mix af andre fødevarer i de fleste af de inkluderede studier. Endvidere er studier, der undersøger kønsforskelle, særligt berettiget. Vi fandt, at højere indtag af ost er associeret med lavere risiko for IHS blandt kvinder, men ikke blandt mænd i høj-lav-metaanalyse. I lineær dosis-respons-metaanalyse var højere indtag af ost associeret med lavere risiko for IHS, og der var ikke tegn på forskellige effekter for køn. Endelig er der kun udført få kohortestudier af indtag af mejeriproduktundergrupper og udvikling af undertyper af apopleksi (iskæmisk og hæmoragisk), og der blev ikke identificeret nogen studier af udvikling af perifer karsygdom. Flere studier er berettiget.

Vi identificerede ikke nogen systematiske oversigtsartikler, der har gennemgået litteratur omhandlende:

- indtag af mælk med *lavt* eller *højt* fedtindhold og risiko for MetS
- indtag af yoghurt med *lavt* eller *højt* fedtindhold og risiko for T2D
- indtag af ost med *lavt* eller *højt* fedtindhold og risiko for T2D eller MetS
- indtag af smør og risiko for MetS

Endvidere identificerede vi ikke nogen systematiske vidensopsummeringer omhandlende hjerte-kar-sygdomme, T2D eller MetS.

Summary

In Denmark, the Danish Veterinary and Food Administration (DVFA) is responsible for the official national dietary guidelines. In 2011, DVFA decided to initiate an update of The Official Dietary Guidelines 2005. The work resulted in 10 recommendations, which DVFA launched in 2013 (The Official Dietary Guidelines 2013). One of the 10 recommendations concerns the nutrient saturated fat: "Eat less saturated fat". Another recommendation concerns intake of *low-fat* dairy products: "Choose *low-fat* dairy products". The primary reason why DVFA recommends the population to decrease intake of saturated fat is that intake of saturated fat increases the risk of ischemic heart disease (IHD), mediated partly by the effect on low-density lipoprotein cholesterol in the blood, which is an important risk factor for development of atherosclerotic cardiovascular diseases, among these IHD. The reason why DVFA recommends the population to choose the *low-fat* dairy product variants of dairy products is that the *low-fat* variants have a lower content of saturated fat compared with the *high-fat* variants.

During the last years, however, nutritional research has focused on the effect of intake of whole foods and dietary patterns on health as nutrients, other biologically active components, their mutually interplay as well as the physical structure of the food (for example solid versus liquid) probably all are of importance.

The aim of the current project is therefore to review the scientific literature on intake of dairy products and development of cardiovascular diseases, type 2 diabetes (T2D) and metabolic syndrome (MetS), as such a review of the scientific literature could contribute to update the scientific evidence of DVFA's recommendation of intake of dairy products.

We used similar methods to identify, select and review literature as used when updating The Official Dietary Guidelines 2005. Most emphasis was put on conclusions in systematic expert reports, where independent organizations and health authorities systematically have collected, analysed and evaluated existing knowledge in the area of diet and development of lifestyle-related diseases, and used methods for evaluation of causality as described by World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Other literature was used to ensure quality such as consensus reports and reviews.

MEDLINE (via PubMed) and EMBASE were searched to identify systematic expert reports, consensus reports and systematic reviews in the areas of diet and development of cardiovascular diseases, T2D and MetS published in the period after the scientific evidence of the 2013 guidelines. Furthermore, we conducted a systematic review of cohort studies on the associations between total intake of dairy products and intake of dairy product subgroups and development of atherosclerotic cardiovascular diseases (IHD, ischemic stroke and peripheral artery disease) and hemorrhagic stroke. The cohort studies were systematically identified, analysed and evaluated as described in Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: the PRISMA Statement. Associations between the exposures:

- milk
- *low-fat* milk
- *high-fat* milk

- yoghurt/other soured milk products
- *low-fat* yoghurt/other soured milk products
- *high-fat* yoghurt/other soured milk products
- cheese
- *low-fat* cheese
- *high-fat* cheese
- butter

and the outcomes

- IHD
- peripheral artery disease
- ischemic stroke
- hemorrhagic stroke

were investigated using meta-analysis to combine the results from the cohort studies.

Overall, the literature on intake of dairy products and development of cardiovascular diseases, T2D and MetS suggests that intake of milk, yoghurt/other soured milk products, cheese and butter is associated with lower risk, or that there is no association. In our systematic review, however, we found that higher intake of *high-fat* milk is associated with a higher risk of IHD.

In our systematic review, we reviewed cohort studies on intake of dairy products and risk of atherosclerotic cardiovascular diseases and hemorrhagic stroke. Associations between intake of *low-fat* or *high-fat* milk and intake of *low-fat* or *high-fat* yoghurt/other soured milk products have not been investigated in previous systematic reviews. Future cohort studies, especially studies of substitutions between dairy product subgroups, are warranted as the effect of a given dairy product depends on the replacement food or mix of other foods. Findings from studies on substitutions between dairy product subgroups can be used directly in food-based dietary guidelines for the population (for example the effect of substitution of *high-fat* milk with *low-fat* milk). Only few studies have specified substitutions. This means that a given dairy product was compared with a mix of other foods in most of the included cohort studies. Furthermore, studies which investigate sex-specific differences are especially warranted. In high-low meta-analysis, we found that a higher intake of cheese is associated with lower risk of IHD among women, but not among men. In linear dosis-response meta-analysis, higher intake of cheese was associated with lower risk of IHD and there were no indication of sex-specific differences. Finally, only few cohort studies on intake of dairy product subgroups and development of the subtypes of stroke (ischemic and hemorrhagic) have been conducted, and no studies on peripheral artery disease were identified. More studies are warranted.

We did not identify any systematic reviews which have reviewed the literature on:

- intake of *low-fat* or *high-fat* milk and risk of MetS
- intake of *low-fat* or *high-fat* yoghurt/other soured milk products and risk of T2D
- intake of *low-fat* or *high-fat* cheese and risk of T2D or MetS
- intake of butter and risk of MetS

Furthermore, we did not identify any systematic expert reports on cardiovascular diseases, T2D or MetS.

Forkortelsesliste

CI	Sikkerhedsinterval
E%	Energiprocent
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IHS	Iskæmisk hjertesygdom
LDL	Low-density lipoprotein
MetS	Metabolisk syndrom
RR	Risikoratio
T2D	Type 2 diabetes

1. Baggrund og formål

I Danmark er Fødevarestyrelsen ansvarlig for de officielle nationale kostråd. I 2011 besluttede Fødevarestyrelsen at igangsætte en opdatering af De officielle Kostråd 2005. I den sammenhæng blev der nedsat en arbejdsgruppe, hvis opgave var at opdatere det videnskabelige grundlag for kostrådene [1]. Derudover blev der nedsat en "Formuleringsgruppe", hvis opgave var at formulere de kostråd, der skulle formidles til befolkningen [1]. Arbejdet resulterede i 10 kostråd, som Fødevarestyrelsen lancerede i 2013 (De officielle Kostråd 2013) [2].

Et af de 10 råd fra 2013 vedrører indtag af næringsstoffet mættet fedt: "Spis mindre mættet fedt" [2]. Den primære grund til, at Fødevarestyrelsen i dette råd anbefaler befolkningen at reducere indtag af mættet fedt, er, at mættet fedt øger risiko for iskæmisk hjertesygdom (IHS) [1] medieret af blandt andet effekten på low-density lipoprotein (LDL)-kolesterol i blodet, der er en væsentlig risikofaktor for udvikling af aterosklerotiske hjerte-kar-sygdomme, herunder IHS. Indholdet af forskellige typer af mættede fedtsyrer er dog forskelligt fra fødevarer til fødevarer, og der er videnskabelig dokumentation for, at forskellige typer af mættede fedtsyrer har divergerende effekter på hjerte-kar-sygdomme [3,4].

Et af de andre råd fra 2013 vedrører indtag af magre mejeriprodukter: "Vælg magre mejeriprodukter" [2]. Baggrunden for, at Fødevarestyrelsen i dette råd anbefaler befolkningen at vælge de magre varianter af mejeriprodukter er, først og fremmest, at de magre varianter har et lavere indhold af mættet fedt sammenlignet med de fede varianter [1].

De seneste år har ernæringsforskningen dog fokuseret på effekten af indtag af hele fødevarer og fødevaremønstre på helbredet, da næringsstofferne, andre biologisk aktive stoffer, deres indbyrdes sammenspil samt fødevarens fysiske struktur (for eksempel fast struktur versus flydende) sandsynligvis har betydning [5].

Formålet med projektet er derfor at gennemgå den videnskabelige litteratur omhandlende indtag af mejeriprodukter og udvikling af hjerte-kar-sygdomme, type 2 diabetes (T2D) og metabolisk syndrom (MetS), da en sådan gennemgang af den videnskabelige litteratur vil kunne bidrage til at opdatere det videnskabelige grundlag for Fødevarestyrelsens anbefaling om indtag af mejeriprodukter.

2. Indtag af mejeriprodukter i den danske befolkning

Indtag af mejeriprodukter udgør en væsentlig del af danskeres kost [6]. Tabel 1 viser indtag af mælk og mælkeprodukter samt ost. Tabel 2 viser kostens indhold af mejeriprodukterne. Tabel 3 viser deres bidrag til kostens indhold af makronæringsstoffer og Tabel 4 og 5 viser deres bidrag til kostens indhold af vitaminer og mineraler.

Tabel 1. Indtag af mælk og mælkeprodukter samt ost (g per dag) blandt voksne danskere (18-75 år)¹

Gruppe	Antal	Mælk og mælkeprodukter ²			Ost ³		
		Median	10 percentil	90 percentil	Median	10 percentil	90 percentil
Mænd	1.464	270	57	684	39	12	90
Kvinder	1.552	236	54	521	35	11	77
Alle	3.016	255	54	608	37	12	82

¹ Danskernes kostvaner 2011-2013. Hovedresultater. DTU Fødevareinstituttet, 2015 [6].

² Mælk og mælkeprodukter omfatter alle slags mælk (sødmælk, letmælk, minimælk, skummetmælk, kærnemælk, kakaomælk), syrnede mælkeprodukter og fløde.

³ Ost omfatter alle typer ost, herunder kvark naturel.

Tabel 2. Kostens indhold af mælk og mælkeprodukter samt ost (g per 10 megajoule) blandt voksne danskere (18-75 år)¹

Gruppe	Antal	Mælk og mælkeprodukter ²			Ost ³		
		Median	10 percentil	90 percentil	Median	10 percentil	90 percentil
Mænd	1.464	252	62	602	38	11	76
Kvinder	1.552	295	70	606	42	15	86
Alle	3.016	274	66	604	40	14	81

¹ Danskernes kostvaner 2011-2013. Hovedresultater. DTU Fødevareinstituttet, 2015 [6].

² Mælk og mælkeprodukter omfatter alle slags mælk (sødmælk, letmælk, minimælk, skummetmælk, kærnemælk, kakaomælk), syrnede mælkeprodukter og fløde.

³ Ost omfatter alle typer ost, herunder kvark naturel.

Tabel 3. Mælk og mælkeprodukter samt osts bidrag til kostens samlede indhold af makronæringsstoffer (%) blandt danske børn og voksne (4-75 år) (n = 3.946)¹

	Energi	Fedt	Fedtsyrer			Kulhydrat		Kostfibre	Protein
			SFA	MUFA	PUFA	Tilgængeligt	Tilsat sukker		
Mælk og mælkeprodukter ²	8	8	13	5	1	7	3	1	14
Ost ³	5	9	15	7	2	<0,5	<0,1	<0,1	10

SFA, mættede fedtsyrer; MUFA, monumættede fedtsyrer; PUFA, polyumættede fedtsyrer.

¹ Danskernes kostvaner 2011-2013. Hovedresultater. DTU Fødevareinstituttet, 2015 [6].

² Mælk og mælkeprodukter omfatter alle slags mælk (sødmælk, letmælk, minimælk, skummetmælk, kærnemælk, kakaomælk), syrnede mælkeprodukter og fløde.

³ Ost omfatter alle typer ost, herunder kvark naturel.

Tabel 4. Mælk og mælkeprodukter samt osts bidrag til kostens samlede indhold af mineraler (%) blandt danske børn og voksne (4-75 år) (n = 3.946)¹

	Calcium	Fosfor	Magnesium	Jern	Zink	Jod	Selen	Natrium	Kalium
Mælk og mælkeprodukter ²	37	21	11	2	12	28	10	4	16
Ost ³	22	12	3	1	10	2	6	8	1

¹ Danskernes kostvaner 2011-2013. Hovedresultater. DTU Fødevareinstituttet, 2015 [6].

² Mælk og mælkeprodukter omfatter alle slags mælk (sødmælk, letmælk, minimælk, skummetmælk, kærnemælk, kakaomælk), yoghurt og andre syrnede mælkeprodukter og fløde.

³ Ost omfatter alle typer ost, herunder kvark naturel.

Tabel 5. Mælk og mælkeprodukter og osts bidrag til kostens samlede indhold af vitaminer (%) blandt danske børn og voksne (4-75 år) (n = 3.946)¹

	A-vitamin	D-vitamin	E-vitamin	B1-vitamin	B2-vitamin	Niacin	B6-vitamin	Folat	B12-vitamin	C-vitamin
Mælk og mælkeprodukter ²	5	7	2	10	33	10	10	8	22	3
Ost ³	6	2	3	2	8	7	2	6	8	<0,5

¹ Danskernes kostvaner 2011-2013. Hovedresultater. DTU Fødevareinstituttet, 2015 [6].

² Mælk og mælkeprodukter omfatter alle slags mælk (sødmælk, letmælk, minimælk, skummetmælk, kærnemælk, kakaomælk), yoghurt og andre syrnede mælkeprodukter og fløde.

³ Ost omfatter alle typer ost, herunder kvark naturel.

3. Det videnskabelige grundlag for De officielle Kostråd 2013

Grundlaget for fødevarebaserede kostråd til en befolkning er studier af kostens rolle for udvikling af livsstilsrelaterede sygdomme. I 2011 besluttede Fødevarestyrelsen at igangsætte en opdatering af De officielle Kostråd 2005. I den sammenhæng blev der nedsat en arbejdsgruppe, hvis opgave var at opdatere det videnskabelige grundlag for rådene. Resultaterne er publiceret i rapporten "Evidensgrundlaget for danske råd om kost og fysisk aktivitet" [1].

Den danske arbejdsgruppe tog udgangspunkt i de norske kostråd lanceret af Nasjonalt råd for Ernæring i 2011 og benyttede de metoder, som lå til grund for den norske opdatering af det videnskabelige grundlag for de norske kostråd, dog med visse modificeringer [1]. Resultaterne fra den norske opdatering er publiceret i rapporten "Kostråd for å fremme folkehelsen og forebyggelse af kroniske sykdommer" [7].

Den primære målgruppe for Fødevarestyrelsens officielle nationale kostråd er den generelle befolkning over 3 år.

3.1 Krav til videnskabelig dokumentation

Opdateringen af de norske og danske kostråd blev primært baseret på fødevareforskning, men dokumentation for specifikke næringsstoffers rolle for udvikling af livsstilsrelaterede sygdomme blev også inddraget, hvis en fødevaregruppe udgjorde en væsentlig kilde til næringsstoffet. Der blev lagt størst vægt på studier af livsstilsrelaterede sygdomme og død, men dokumentation for fødevarernes effekt på risikofaktorer blev også benyttet.

Den norske og danske arbejdsgruppe lagde størst vægt på konklusioner i vidensopsummeringer, hvor uafhængige organisationer og sundhedsmyndigheder systematisk har indsamlet, analyseret og vurderet eksisterende viden inden for kost og udvikling af livsstilsrelaterede sygdomme og anvendt metoder for vurdering af kausalitet (årsagssammenhæng) som beskrevet af World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research.

Ifølge World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research skal vurdering af årsagssammenhæng bygge på en samlet vurdering af videnskabelig dokumentation fra flere forskellige typer studier (observerende epidemiologiske studier (især kohortestudier), randomiserede interventionsstudier og dyrestudier), og kun vurderinger der opfylder kravene til evidensniveauerne "overbevisende årsagssammenhæng" og "sandsynlig årsagssammenhæng" skal danne grundlag for kostråd [8,9].

Anden litteratur blev anvendt som kvalitetssikring, herunder konsensusrapporter og oversigtsartikler (engelsk reviews).

3.1.1 Helhedsvurdering

I rapporten "Evidensgrundlaget for danske råd om kost og fysisk aktivitet" [1] blev konklusionerne i vidensopsummeringerne først angivet i matricer for de livsstilsrelaterede sygdomme (evidensniveau x risiko) og dernæst i matricer for fødevarergrupperne (evidensniveau x risiko), herunder "Mælk og mejeriprodukter" og "Planteolier, margariner og smør". Konklusionerne fungerede som grundlag for udformning af kostrådene under hensyn til danskernes aktuelle kostindtag og kostmønstre, de nordiske næringsstofanbefalinger [10] og forekomsten af de livsstilsrelaterede sygdomme.

3.2 Det videnskabelige grundlag for rådet "Vælg magre mejeriprodukter"

I matricen "Mælk og mejeriprodukter" blev følgende konklusioner fra vidensopsummeringer angivet [1]:

- udskiftning af mættede fedtsyrer med polyumættede fedtsyrer er associeret med lavere risiko for total IHS og fatal IHS (*overbevisende årsagssammenhæng*) [11,12]
- en kost med 25-35 energiprocent (E%) total fedt, <7 E% mættet fedt og transfedt og <200 mg kolesterol per dag er associeret med lavere risiko for IHS (*overbevisende årsagssammenhæng*) [13]
- en kost med <30 E% fedt, <10 E% mættet fedt og >15 g kostfiber per 4,2 megajoule (1.000 kilokalorier) er associeret med lavere risiko for T2D (*overbevisende årsagssammenhæng*) [14]
- højere indtag af calcium er associeret med lavere risiko for osteoporotisk brud (*overbevisende årsagssammenhæng*) [15]
- højere indtag af D-vitamin er associeret med lavere risiko for osteoporotisk brud (*overbevisende årsagssammenhæng*) [16]
- højere indtag af mælk er associeret med lavere risiko for kræft i tyk- og endetarm (*sandsynlig årsagssammenhæng*) [8]
- højere indtag af calcium er associeret med højere risiko for kræft i prostata (*sandsynlig årsagssammenhæng*) [8]
- fødevarer med høj energitæthed er associeret med højere risiko for vægtøgning, overvægt og svær overvægt (*sandsynlig årsagssammenhæng*) [8]

Mejeriprodukter bidrager med mange næringsstoffer i danskernes kost, herunder calcium, fosfor, jod, D-vitamin, B-vitaminer og protein (se også Kapitel 2). Men mejeriprodukter bidrager også med mættet fedt (se også Kapitel 2). Ved at vælge de magre varianter af mejeriprodukter frem for de fede varianter kan indtag af mættet fedt reduceres, uden at de øvrige næringsstofbidrag fra mejeriprodukter ændres betydeligt [1].

Kvalitetssikring af matricen

Systematiske oversigtsartikler (engelsk systematic reviews) af kohortestudier viste lavere risiko for hjerte-kar-sygdomme associeret med højere indtag af mælk [17] og lavere risiko for brystkræft associeret med højere samlet indtag af mejeriprodukter, men ingen sammenhæng for indtag af mælk og brystkræft [18]. Herudover viste en oversigtsartikel af kohortestudier lavere risiko for T2D associeret med højere samlet indtag af mejeriprodukter, mejeriprodukter med *lavt* fedtindhold og yoghurt, men ingen sammenhæng mellem mejeriprodukter med *højt* fedtindhold og T2D eller mellem mælk med *højt* fedtindhold og T2D [19]. Endelig viste systematiske oversigtsartikler af randomiserede interventionsstudier ingen effekt på vægt eller kropssammensætning ved øget samlet indtag af mejeriprodukter [20,21].

3.2.1 Smør

I matricen for "Planteolier, margariner og smør" blev følgende konklusioner fra vidensopsummeringer angivet [1]:

- udskiftning af mættede fedtsyrer med polyumættede fedtsyrer er associeret med lavere risiko for total IHS og fatal IHS (*overbevisende årsagssammenhæng*) [11,12]
- en kost med 25-35 E% total fedt, <7 E% mættet fedt og transfedt og <200 mg kolesterol per dag er associeret med lavere risiko for IHS (*overbevisende årsagssammenhæng*) [13]
- en kost med <30 E% fedt, <10 E% mættet fedt og >15 g kostfiber per 4,2 megajoule (1.000 kilokalorier) er associeret med lavere risiko for T2D (*overbevisende årsagssammenhæng*) [14]
- højere indtag af n-6 polyumættede fedtsyrer er associeret med lavere risiko for T2D og komponenter af MetS (*sandsynlig årsagssammenhæng*) [11,12]
- fødevarer med høj energitæthed er associeret med højere risiko for vægtøgning, overvægt og *svær* overvægt (*sandsynlig årsagssammenhæng*) [8]

Planteolier, margariner og smør bidrager primært med energi, fedt, forskellige typer fedtsyrer og fedtopløselige vitaminer [1]. Ved at vælge planteolier, flydende margarine og blød margarine i stedet for smør, smørblandinger og hård margarine kan indtag af mættet fedt reduceres og indtag af umættet fedt øges.

Kvalitetssikring af matricen

Sammenhæng mellem udskiftning af mættet fedt med umættet fedt og lavere risiko for IHS blev understøttet af en systematisk oversigtsartikel af randomiserede interventionsstudier af Hooper et al. 2012 [22] og af en oversigtsartikel af randomiserede interventionsstudier af Ramsden et al. 2010 [23]. Dog indikerede oversigtsartiklen af Ramsden et al. 2010 [23], at udskiftning af mættet fedt med n-6 polyumættede fedtsyrer øger risiko for IHS.

4. Metoder

I nærværende projekt benyttede vi i store træk de metoder til at identificere, udvælge og gennemgå litteratur som den danske arbejdsgruppe anvendte i forbindelse med opdateringen af de danske kostråd [1] (Kapitel 3). Inklusionskriterier, søgestrategi og udvælgelse er beskrevet i Afsnit 4.2. Resultater fra litteratursøgningen og konklusioner i den udvalgte litteratur er beskrevet i Kapitel 5, 6 og 7.

Derudover udførte arbejdsgruppen en systematisk oversigt over kohortestudier af sammenhænge mellem samlet indtag af mejeriprodukter samt undergrupper heraf og udvikling af aterosklerotiske hjerte-kar-sygdomme (IHS, iskæmisk apopleksi og perifer karsygdom) og hæmoragisk apopleksi. Kohortestudierne blev systematisk identificeret, analyseret og vurderet som beskrevet i "Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement" [24,25]. Protokollen for den systematiske oversigt over kohortestudier af sammenhænge mellem mejeriprodukter og aterosklerotiske hjerte-kar-sygdomme er registreret i PROSPERO International prospective register of systematic reviews (registreringsnummer: CRD42019125455), og resultaterne er publiceret i det videnskabelige tidsskrift Scientific Report (doi: 10.1038/s41598-020-79708-x). Inklusionskriterier, søgestrategi og udvælgelse er beskrevet i Afsnit 4.3, og resultater og konklusioner er beskrevet i Kapitel 5. Tilhørende figurer, tabeller og bilag er på engelsk (herunder brug af punktum til at markere decimaler og komma til at markere tusinder). Figurer og tabeller i Afsnit 5.2.1 er taget fra doi: 10.1038/s41598-020-79708-x (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

4.1 Eksponeringer og udfald

Eksponeringerne i nærværende projekt var samlet indtag af mejeriprodukter samt undergrupper heraf:

- mejeriprodukter med *lavt* fedtindhold
- mejeriprodukter med *højt* fedtindhold
- mælk
- mælk med *lavt* fedtindhold (lavere end sødmælk)
- mælk med *højt* fedtindhold (svarende til sødmælk)
- yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter
- yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *lavt* fedtindhold (lavere en sødmælksyoghurt)
- yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *højt* fedtindhold (svarende til sødmælksyoghurt)
- ost
- ost med *lavt* fedtindhold
- ost med *højt* fedtindhold
- smør

og udfaldene var udvikling af:

- hjerte-kar-sygdom

- IHS
- perifer karsygdom
- iskæmisk apopleksi
- hæmoragisk apopleksi
- T2D
- MetS

4.2 Vidensopsummeringer, oversigtsartikler og konsensusrapporter

4.2.1 Søgestrategi hjerte-kar-sygdomme

Inklusionskriterier

population: den generelle voksne befolkning

eksponering: indtag af mejeriprodukter samt undergrupper heraf

udfald: hjerte-kar-sygdomme

litteraturtype: vidensopsummering

Søgestrategi

Vi foretog litteratursøgning i MEDLINE (via PubMed) og EMBASE for at identificere vidensopsummeringer inden for området kost og udvikling af hjerte-kar-sygdomme. Søgestrategien indeholdt kun søgetermer relateret til eksponering og udfald. Litteratur publiceret i perioden fra 1. januar 2012 til og med den 15. februar 2019 blev søgt. Der blev ikke anvendt sprogrestrictioner. Søgestrategien for hjerte-kar-sygdomme er vist i Bilag B.1.

Derudover blev der søgt manuelt efter vidensopsummeringer via følgende uafhængige organisationer og sundhedsmyndigheders hjemmesider:

- Academy of Nutrition and Dietetics
- American Heart Association
- Cochrane
- Food and Agriculture Organization of the United Nations
- National Health Service
- U.S. Department of Agriculture
- U.S. Department of Health and Human Services
- World Health Organization

Udvælgelse

Titler på og resuméer af litteraturen identificeret via litteratursøgningen blev screenet mod inklusionskriterierne. Den litteratur, der blev identificeret via titler og resuméer, blev hentet, og hele teksten blev screenet mod inklusionskriterierne. Kun litteratur publiceret i perioden efter det videnskabelige grundlag for De officielle Kostråd 2013 blev udvalgt.

4.2.2 Søgestrategi T2D og MetS

Inklusionskriterier

population: den generelle voksne befolkning
eksponering: indtag af mejeriprodukter samt undergrupper heraf
udfald: T2D, MetS
litteratortype: vidensopsummering, systematisk oversigtsartikel, konsensusrapport

Søgestrategi

Vi foretog litteratursøgning i MEDLINE (via PubMed) og EMBASE for at identificere vidensopsummeringer inden for områderne kost og udvikling af T2D og MetS samt oversigtsartikler og konsensusrapporter af sammenhænge mellem mejeriprodukter og udvikling af T2D og MetS. Søgestrategien indeholdt kun søgetermer relateret til eksponering og udfald. Litteratur publiceret i perioden fra 1. januar 2012 til og med den 15. februar 2019 blev søgt. Der blev ikke anvendt sprogestriktioner. Søgestrategien for T2D er vist i Bilag B.2 og søgestrategien for MetS er vist i Bilag B.3.

Derudover blev der søgt manuelt efter vidensopsummeringer via følgende uafhængige organisationer og sundhedsmyndigheders hjemmesider:

- Academy of Nutrition and Dietetics
- American Diabetes Association
- American Heart Association
- Cochrane
- Dietitians of Canada
- European Association for the Study of Diabetes
- Food and Agriculture Organization of the United Nations
- National Health Service
- U.S. Department of Agriculture
- U.S. Department of Health and Human Services
- World Health Organization

Udvælgelse

Titler på og resuméer af litteraturen identificeret via litteratursøgningen blev screenet mod inklusionskriterierne. Den litteratur, der blev identificeret via titler og resuméer, blev hentet, og hele teksten blev screenet mod inklusionskriterierne. Kun litteratur publiceret i perioden efter det videnskabelige grundlag for De officielle Kostråd 2013 blev udvalgt.

4.3 Systematisk oversigt over kohortestudier

4.3.1 Søgestrategi aterosklerotiske hjerte-kar-sygdomme og hæmorrhagisk apopleksi

Inklusionskriterier

population: den generelle voksne befolkning
eksponering: indtag af mejeriprodukter samt undergrupper heraf
udfald: total IHS, total iskæmisk apopleksi, total hæmorrhagisk apopleksi, perifer karsygdom
studiedesign: kohortestudie

Søgestrategi

Vi foretog litteratursøgning i MEDLINE (via PubMed) og EMBASE for at identificere kohortestudier af sammenhænge mellem mejeriprodukter og udvikling af hjerte-kar-sygdomme. Søgestrategien indeholdt kun søgetermer relateret til eksponering og udfald. Studier publiceret til og med den 15. august 2019 blev søgt. Derudover blev referencelister i de inkluderede kohortestudier og i tidligere oversigtsartikler af mejeriprodukter og hjerte-kar-sygdomme søgt. Der blev ikke anvendt sprogrestrictioner. Søgestrategien er vist i Bilag B.1.

Udvælgelse

Titler på og resuméer af studierne identificeret via litteratursøgningen blev screenet mod inklusionskriterierne af to personer uafhængig af hinanden. De studier, der blev identificeret via titler og resuméer, blev hentet, og hele teksten blev screenet mod inklusionskriterierne af de samme to personer uafhængig af hinanden. Ved uoverensstemmelse blev studierne diskuteret.

4.3.2 Kvalitativ datasyntese

Data på karakteristika for studierne blev udtrukket af en person og kontrolleret af en anden person [herunder førsteforfatters efternavn, publikationsår, kohortenavn, studieoprindelse, rekrutteringsperiode, køn, alder ved indgang i kohorten, antal deltagere, længde af opfølgningstid, bortfald under opfølgning, eksponering, kostundersøgelsesmetode, udfald, identifikation af sygdomstilfælde, antal sygdomstilfælde, eksklusionskriterier og estimer for sammenhænge mellem eksponering og udfald med tilhørende sikkerhedsintervaller (CI) og justeringsvariable (confoundere)]. Kohortestudiernes interne validitet (metodologiske kvalitet) blev vurderet ved at vurdere selektionsproblemer, informationsproblemer og confounding i studierne.

Sammenhænge mellem eksponeringerne samlet indtag af mejeriprodukter, mejeriprodukter med *lavt* fedtindhold, mejeriprodukter med *højt* fedtindhold og udfaldene aterosklerotiske hjerte-kar-sygdomme og hæmorrhagisk apopleksi blev undersøgt ved at præsentere resultaterne fra kohortestudierne på grafisk form i et **forest plot**. I kohortestudier af sammenhænge mellem eksponering og udfald kan forskellige effektmål som for eksempel **risikoratio (RR)**, oddsratio, rateratio og hazard ratio anvendes til at beskrive sammenhængene. Disse effektmål blev alle

behandlet som RR. Der er tale om matematisk forskellige effektmål, men de udtrykker sammenlignelige aspekter. Studierne er præsenteret således, at de udgør den lodrette akse i plottet. RR udgør plottets vandrette akse. Ud for hvert studie er der en gren (den horisontale linje) med et punkt, hvis placering angiver studiets RR. Grenen angiver tilhørende 95% CI. Stammen i træet (den vertikale stiplede linje) svarer til $RR = 1$. En $RR > 1$ antyder højere risiko (direkte sammenhæng) og en $RR < 1$ antyder lavere risiko (invers sammenhæng). En RR på 1 antyder ingen sammenhæng. Er $RR = 1$ indeholdt i 95% CI, er data forenelige med ingen sammenhæng.

4.3.3 Kvantitativ datasyntese

Sammenhænge mellem eksponeringerne:

- mælk
- mælk med *lavt* fedtindhold
- mælk med *højt* fedtindhold
- yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter
- yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *lavt* fedtindhold
- yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *højt* fedtindhold
- ost
- ost med *lavt* fedtindhold
- ost med *højt* fedtindhold
- smør

og udfaldene:

- aterosklerotiske hjerte-kar-sygdomme
- hæmorrhagisk apopleksi

blev undersøgt ved at samle resultaterne fra kohortestudierne i metaanalyser. I en metaanalyse beregner man et vægtet gennemsnit af effektestimaterne fra de inkluderede studier, som kvantificerer sammenhængen mellem eksponeringen og udfaldet via et fælles effektestimater. Princippet for vægtning er, at hvert studie får tildelt en relativ vægt i gennemsnitsberegningen. Studiet med størst information indgår med størst vægt. Da en stor standard error er udtryk for stor usikkerhed på estimatet og en lille standard error er udtryk for lille usikkerhed, kan vægtene beregnes ud fra standard error. Desuden tester man, om det fælles effektestimater, for eksempel RR, er statistisk signifikant. Med statistisk signifikans menes, at en hypotese om ingen sammenhæng (nulhypotese), der svarer til $RR = 1$, må forkastes, hvis det foreliggende effektestimater er meget lidt sandsynligt, hvis nulhypotesen er sand. Vi valgte et signifikansniveau på 5%, som er det niveau, man typisk vil vælge. Vi benyttede en **random effects model** [26], som modellerer både den tilfældige usikkerhed på effektestimaterne fra de inkluderede studier og variationen i effektestimaterne mellem de forskellige studier (studie-til-studie variationen), der for eksempel kan skyldes, at studiepopulationerne afviger fra hinanden. Usikkerheden på det fælles effektestimater afspejler således både tilfældig usikkerhed og usikkerhed, der skyldes studie-til-studie variation. Den modellerede usikkerhed er kvantificeret via et 95% CI.

I forbindelse med overvejelser vedrørende studie-til-studie variation blev det undersøgt, om effektestimaterne fra de inkluderede studier er homogene, eller om der er tegn på forskellige effekter i de inkluderede studier (**heterogenitet**). Til dette blev der benyttet et statistisk test for heterogenitet, der tester, om andelen af den samlede usikkerhed i studierne fra studie-til-studie variationen er statistisk signifikant. Endvidere blev det beregnet, hvor stor en andel studie-til-studie variationen udgjorde ud af den samlede usikkerhed i studierne (I^2). Hvis der er tegn på heterogenitet, skal det fælles effektestimater fortolkes i sammenhæng med studie-til-studie variationen. Vi udførte **undergruppeanalyser** efter køn (mand, kvinde), kontinent (Asien, Europa, Nordamerika) og længde af opfølgningstid (<10 år, ≥10 år) med henblik på at undersøge, om der er tegn på forskellige effekter i disse undergrupper, og dermed forklare eventuel heterogenitet observeret i de primære analyser.

Der blev udført to typer metaanalyser. En analyse, hvor højeste eksponeringskategori blev sammenlignet med laveste eksponeringskategori (benævnt **høj-lav-metaanalyse**) og en analyse, hvor eksponeringsgrad [mængde (dosis)] blev sammenlignet (benævnt **lineær dosis-respons-metaanalyse**). I sidstnævnte analyse blev mængden i de undersøgte eksponeringskategorier udregnet i studierne og opgjort på en sammenlignelig skala mellem studierne. Begge typer metaanalyser giver et estimat af sammenhæng mellem indtag af mejeriprodukter og udvikling af hjerte-kar-sygdomme, men udtrykker noget forskelligt. RR fra høj-lav-metaanalysen udtrykker, om personer med et højt indtag af et givet mejeriprodukt (for eksempel mælk) har højere eller lavere risiko for udvikling af hjerte-kar-sygdomme sammenlignet med personer, der har et lavere indtag af det givne mejeriprodukt. RR fra dosis-respons-metaanalysen udtrykker, hvor meget risikoen er højere eller lavere for personer med et givet højere indtag af et givet mejeriprodukt. For mælk var portionsstørrelsen 200 g per dag, for yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter 100 g per dag, for ost 20 g per dag og for smør 6 g per dag. Men fælles for de fleste studier af sammenhænge mellem kost og sygdomsrisiko er, at de kontrollerer for total energiindtag i de statistiske analyser. Det betyder, at personer med samme energiindtag, men med forskellig kostsammensætning, sammenlignes. Sagt med andre ord, hvis en person har et højere indtag af for eksempel mælk sammenlignet med en anden person, har den anden person et højere indtag af andre fødevarer. Fortolkningen af RR er derfor sygdomsrisiko associeret med et højere indtag af mælk i stedet for indtag af andre ikke specificerede fødevarer.

Dosis-respons-metaanalyserne blev udført via log-lineær regression, som er baseret på log-lineære effektestimater, hvilket betyder at $\log(\text{risk})$ for det udfald (respons), der bliver undersøgt, modelleres som en retlinet funktion af dosis. Det antages derfor, at effekten af for eksempel indtag af mælk på risiko for hjerte-kar-sygdomme afhænger log-lineært af mængden af mælk. Det blev undersøgt, om det var en rimelig antagelse, ved at udføre spline regression (en mere generel model) og teste statistisk, om denne model kunne reduceres til lineær dosis-respons modellen. Ingen af de udførte tests for non-linearitet var statistisk signifikante. Det skal dog nævnes, at på grund af få studier generelt var det ikke muligt at undersøge, om det var en rimelig antagelse for alle kombinationerne af eksponeringer og udfald, og på grund af få studier i de udførte analyser var der begrænset statistisk styrke til at påvise mulig non-linearitet.

Konsekvenserne af lav metodologisk kvalitet blev undersøgt i **sensitivitetsanalyser**, hvor kohortestudier, der blev vurderet til høj *risiko for bias* på baggrund af lav metodologisk kvalitet, blev ekskluderet. Et studie blev vurderet til lav risiko for bias generelt, hvis ≤ 2 af de 8 spørgsmål

vedrørende intern validitet fastslog risiko for bias/uvist. Som supplement til random effects modellen blev der desuden benyttet en **fixed effects model** [26], som modellerer den tilfældige usikkerhed på effektestimaterne fra de inkluderede studier, men ikke studie-til-studie variation. Det antages derfor, at effekten af eksponeringen er den samme i alle de inkluderede studier. Typisk giver det mindre (modelleret) usikkerhed og dermed et smallere CI sammenlignet med random effects modellen. Imidlertid kan studie-til-studie variation være reel, og en random effects model vil være mere passende at benytte. For at undersøge om studie-til-studie variationen var reel, blev resultaterne fra random effects og fixed effects metaanalyserne sammenlignet. Hvis de to metoder ikke viste samme resultat, i termer af statistisk signifikans, blev det tolket, sammen med en statistisk signifikant I^2 , som et udtryk for nødvendigheden af en random effects tilgang.

Publikationsbias er et generelt problem i metaanalyser, da publikation af et studie kan afhænge af, hvad studiet finder. Der er risiko for, at studier, der viser en effekt, har større sandsynlighed for at blive publiceret end studier, der ikke viser en effekt. Det er især i mindre studier, at resultaterne kan påvirke sandsynligheden for publikation. Til vurdering af publikationsbias blev der anvendt et funnel plot, som viser sammenhæng mellem effekt og størrelse på studiet (kvantificeret via standard error) og et statistisk test for publikationsbias (**Egger's test**). Hvis der var tegn på publikationsbias, blev den mulige konsekvens af publikationsbias beskrevet. I nogle tilfælde vil man forvente, at eventuelle manglende studier understøtter en given konklusion på metaanalysen, mens man i andre tilfælde vil forvente, at eventuelle manglende studier gør en given konklusion ugyldig.

RR med tilhørende 95% CI blev anvendt til at beskrive sammenhæng mellem eksponering og udfald i metaanalyserne. Resultaterne fra metaanalyserne er præsenteret på grafisk form i et forest plot. De inkluderede studier er præsenteret således, at de udgør den lodrette akse i plottet. RR udgør plottets vandrette akse. Stammen i træet (den vertikale fuldt optrukne linje) svarer til ingen sammenhæng mellem eksponering og udfald ($RR = 1$). Ud for hvert studie er der en gren (den horisontale linje) med en boks, hvis placering angiver studiets RR. Grenen angiver tilhørende 95% CI. Størrelsen på boksen er proportional med den vægt, som studiet indgår i metaanalysen med. Hvis grenen overlapper træets stamme, er data forenelige med nulhypotesen. Under studierne er RR med tilhørende 95% CI fra metaanalysen angivet med en diamant (benævnt **total**). Som for grenene, er data forenelige med nulhypotesen, hvis diamanten overlapper træets stamme. Den vertikale stiplede linje, der går gennem centrum af diamanten, angiver RR fra metaanalysen. Under total er statistisk test for heterogenitet angivet samt I^2 .

Alle analyser blev udført i R, version 3.6.1. P-værdier under 0.1 blev angivet med et betydende ciffer og CI blev afrundet til to betydende cifre.

5. Mejeriprodukter og hjerte-kar-sygdomme

5.1 Vidensopsummeringer

I alt blev 3470 studier identificeret via MEDLINE (via PubMed) og EMBASE. Titler på og resuméer af studierne blev screenet mod inklusionskriterierne, og 1 studie blev hentet og hele teksten screenet mod inklusionskriterierne, hvilket resulterede i udvælgelse af 0 systematiske vidensopsummeringer. Der blev ikke identificeret nogen systematiske vidensopsummeringer via manuel søgning.

5.2 Systematisk oversigt over kohortestudier

I alt blev der udvalgt 34 kohortestudier af sammenhænge mellem samlet indtag af mejeriprodukter samt undergrupper heraf og udvikling af aterosklerotiske hjerte-kar-sygdomme eller hæmorrhagisk apopleksi udvalgt [27–60]. Resultater på samme eksponering(er) og samme udfald fra nogle af studierne var publiceret flere gange (først efter 14 år [27] og så efter 26 år [57], først efter 14 år [45] og så efter 22 år [47], først hele kohorten [39] og så en subpopulation [50]). De studier med færrest eksponeringer [45,57] eller, hvis samme eksponeringer, så antal sygdomstilfælde [50] blev efterfølgende ekskluderet, hvilket resulterede i 31 inkluderede kohortestudier [27–44,46–49,51–56,58–60] (Bilag C), hvoraf 18 studier [27,29,31,32,34–36,38–42,44,46,48,53,54,59] blev inkluderet i kvantitativ datasyntese. Key et al. 2019 [41] undersøgte sammenhænge mellem indtag af mælk, yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter og ost og risiko for IHS i European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Resultater for indtag af nogle af mejeriproduktundergrupperne og risiko for IHS var publiceret tidligere i to [30,59] af de i Key et al. 2019 [41] inkluderede EPIC kohorter, hvorfor resultater for disse sammenhænge blev udeladt i kvantitativ datasyntese. I Bilag C er identifikation og udvælgelse af kohortestudierne præsenteret på grafisk form.

På grund af få studier, var det ikke muligt at udføre de primære analyser for flere af kombinationerne af eksponeringer og udfald. Af samme grund var det heller ikke muligt at udføre undergruppeanalyser eller sensitivitetanalyser for alle kombinationerne. Nogle studier indgik i høj-lav-metaanalyse, lineær dosis-respons-metaanalyse og non-lineær-metaanalyse, mens andre studier kun indgik i høj-lav-metaanalyse, lineær dosis-respons-metaanalyse og/eller non-lineær-metaanalyse på grund af manglende data. Endelig, også på grund af få studier, var det ikke muligt at udføre Egger's test for publikationsbias for alle kombinationerne. Bilag D er en oversigt over, hvilke primære analyser og undergruppeanalyser der kunne udføres, samt for hvilke analyser det var muligt at udføre Egger's test.

5.2.1 Aterosklerotiske hjerte-kar-sygdomme

Blandt de 31 inkluderede kohortestudier [27–44,46–49,51–56,58–60] (Bilag C) undersøgte 21 studier [27–42,55,56,58–60] sammenhænge mellem mejeriprodukter og udvikling af IHS, og 12 studier [36,39,43,44,46–49,51–54] undersøgte sammenhænge mellem mejeriprodukter og udvikling af iskæmisk apopleksi. Der blev ikke identificeret nogen studier på udvikling af perifer karsygdom.

IHS

Tabel 6 viser de 21 inkluderede kohortestudiers karakteristika. Studierne var forskellige i termer af studiepopulation (kontinent og køn), rekrutteringsperiode og længde af opfølgningstid. Vurdering af studiernes metodologiske kvalitet er præsenteret i Bilag E.1. De fleste studier blev vurderet til lav risiko for bias generelt.

Tabel 6. Characteristics of cohort studies on dairy intake and risk of coronary heart disease

First author's last name	Publication year	Cohort name	Study origin	Recruitment year/period	Sex	Age at entry (year)	Sample size	Follow-up (year)	Number of events	Exposure	Exposure (data synthesis)
Hu	1999	NHS	US	1980	Women	34-59	80,082	14	939	Low-fat dairy (skim milk, low-fat milk, yogurt and cottage cheese)	Low-fat dairy products
										High-fat dairy (whole milk, hard or cream cheese, ice cream and butter)	High-fat dairy products
Al-Delaimy	2003	HPFS	US	1986	Men	40-75	39,800	12	1,458	Dairy	Total dairy products
Elwood	2004	Caerphilly	United Kingdom	1979-83	Men	45-59	2,403	20-24	493	Milk	Milk
Buckland	2009	EPIC (the 5 Spanish centers)	Spain	1992-96	Men	29-69	15,335	10.4	480	Dairy products (low-fat and high-fat milk, yogurt, cheese, cream desserts, and dairy and nondairy creams)	Total dairy products
					Women						
Holmberg	2009	n/a	Sweden	1990-91	Men	50.2±6.0 ¹	1,752	12	138	Chose mostly low fat dairy (semi-skimmed (1.5% fat), skim milk (0.5% fat) and seldom or never cream)	Not included
										Chose mostly low fat milk (semi-skimmed (1.5% fat) and skim milk (0.5% fat))	Not included
										Chose mostly butter	Not included
Martínez-González	2011	SUN	Spain	1999-2005	Combined	38 ¹	13,609	4.9	68	Dairy	Total dairy products
Sonestedt	2011	Malmö Diet and Cancer	Sweden	1991-96	Combined	44-74	26,445	12	1,344	Total dairy (milk, cheese (10% fat), cream and butter (including the milk-based spread Bregott))	Total dairy products
Dilis	2012	EPIC-Greece	Greece	1994-99	Men	20-86	9,740	10	426	Dairy foods	Total dairy products
					Women						
Avalos	2013	Rancho Bernardo	US	1984-87	Men	50-93	751	20	222	Non-fat milk	Low-fat milk
										Whole milk	High-fat milk
										Yogurt	Yogurt/other soured milk products
										Cheese	Cheese
										Low-fat cheese	Low-fat cheese
										Butter	Butter
	Women	1,008	229	Non-fat milk	Low-fat milk						
				Whole milk	High-fat milk						
				Yogurt	Yogurt/other soured milk products						
				Cheese	Cheese						
				Low-fat cheese	Low-fat cheese						
				Butter	Butter						
Dalmeijer	2013	EPIC-NL	Netherlands	1993-97	Combined	49.0±11.9 ¹	33,625	13	1,648	Total dairy intake (all dairy food products except for butter and ice cream)	Total dairy products
										Low-fat dairy (milk and milk products with <2 g/100 g fat (skimmed or semi-skimmed milk products) and cheese with <20 g/100 g fat)	Low-fat dairy products
										High-fat dairy (milk and milk products with ≥2 g/100 g fat (whole milk products) and cheese with ≥20	High-fat dairy products

Tabel 6. Continued

Patterson	2013	Swedish Mammography Cohort	Sweden	1997	Women	48-83	33,636	11.6	1,392	Total dairy foods (all milk, cultured milk and yogurt, all cheese, pancakes, cream and all crème fraîche)	Total dairy products
										Milk (full-fat ($\geq 3.0\%$ fat), semiskimmed ($\leq 1.5\%$ fat), skimmed (0.5% fat) and pancakes)	Milk
										Low-fat milk (skimmed (0.5% fat) and semiskimmed ($\leq 1.5\%$ fat))	Low-fat milk
										Full-fat milk ($\geq 3.0\%$ fat)	High-fat milk
										Cultured milk and yogurt (full-fat ($\geq 3.0\%$ fat) and low-fat ($\leq 1.5\%$ fat))	Yogurt/other soured milk products
										Low-fat cultured milk and yogurt ($\leq 1.5\%$ fat)	Low-fat yogurt/other soured milk products
										Full-fat cultured milk and yogurt ($\geq 3.0\%$ fat)	High-fat yogurt/other soured milk products
										Cheese (full-fat ($> 17\%$ fat), low-fat ($\leq 17\%$ fat) and cottage cheese and quark)	Cheese
										Low-fat cheese (low-fat varieties (10-17%))	Low-fat cheese
										Full-fat cheese ($> 17\%$ fat)	High-fat cheese
										Butter ²	Not included
Soedamah-Muthu	2013	Whitehall II	United Kingdom	1997-99	Combined	56.1 \pm 6.1 ¹	4,255	10.8	323	Total dairy (all dairy products, except butter and ice cream)	Total dairy products
										Low-fat dairy (cottage cheese, semi-skimmed, skimmed milk and milk-based hot drinks)	Low-fat dairy products
										High-fat dairy (full-fat cheese, yogurt, milk puddings and whole and Channel Islands milk)	High-fat dairy products
										Total milk (whole-fat and low-fat)	Milk
										Yogurt	Yogurt/other soured milk products
										Cheese	Cheese
Haring	2014	ARIC	US	1987-89	Combined	45-64	12,066	22	1,147	Dairy	Total dairy products
										Low-fat dairy	Low-fat dairy products
										High-fat dairy	High-fat dairy products
										Low-fat dairy for high fat dairy	Low-fat dairy products for high-fat dairy products
										Low-fat dairy for processed meat	Not included
										Low-fat dairy for red meat	Not included
										Low-fat dairy for poultry	Not included
										Fish/seafood for low-fat dairy	Not included
										Eggs for low-fat dairy	Not included
										Nuts for low-fat dairy	Not included
										Legumes for low-fat dairy	Not included
										High-fat dairy for processed meat	Not included
										High-fat dairy for red meat	Not included
										High-fat dairy for poultry	Not included
										Fish/seafood for high-fat dairy	Not included
										Eggs for high-fat dairy	Not included
										Nuts for high-fat dairy	Not included
										Legumes for high-fat dairy	Not included
Bergholdt	2015	CGPS	Denmark	2003 (ongoing)	Combined	20-100	70,709	5.4	2,777	Milk (whole milk, semi-skimmed milk and skimmed milk)	Milk

Tabel 6. Continued

First author's last name	Publication year	Cohort name	Study origin	Recruitment year/period	Sex	Age at entry (year)	Sample size	Follow-up (year)	Number of events	Exposure	Exposure (data synthesis)	
Praagman	2015	Rotterdam Study	Netherlands	1990-93	Combined	>55	4,235	13.3	567	Total dairy (milk, buttermilk, yogurt, coffee creamer, curd, pudding, porridge, custard, whipped cream, ice cream and cheese)	Total dairy products	
										Low-fat dairy (milk and milk products with a fat content <2/100 g and cheese with a fat content <20/100 g)	Low-fat dairy products	
										High-fat dairy (milk and milk products with a fat content ≥2/100 g and cheese with a fat content ≥20/100 g)	High-fat dairy products	
										Yogurt	Yogurt/other soured milk products	
											Cheese (all types of cheese except of curd)	Cheese
Liu	2017	WHI	US	1994-98	Women	50-79	71,410	13.2	4,229	Butter	Butter	
										Stick margarine for butter	Not included	
										Tub margarine for butter	Not included	
										Low-fat margarine for butter	Not included	
											Margarine for butter	Not included
Dehghan	2018	PURE	21 countries in five continents ³	2003-18	Combined	35-70	136,384	9.1	2,594	Total dairy (milk, yoghurt, various types of cheese and yoghurt drink)	Total dairy products	
Koskinen	2018	KIHD	Finland	1984-89	Men	42-60	1,981	20.1	472	Total dairy products (fermented and non-fermented dairy products)	Total dairy products	
										Cheese (all fermented cheese products like Blue, Edam, Gouda and Swiss cheese)	Cheese	
										Low-fat milk (semi-skimmed milk and skimmed milk) (≤1.9% fat)	Low-fat milk	
										High-fat milk (farm milk, whole milk and cream milk)	High-fat milk	
											Butter	Butter
Johansson	2019	NSHDS	Sweden	1986-2016	Men	25-75	48,341	14.2	3,102	Fermented milk (0.5 and 3% fat)	Yogurt/other soured milk products	
										Cheese (10-15% fat and ≥28% fat)	Cheese	
					Women	50,231	1,193	Non-fermented milk (0.5%, 1.5% and 3.0% fat)	Milk			
								Butter (pure butter and a mixed spread with 70% Butter (pure butter and a mixed spread with 70% Fermented milk (0.5 and ≥3% fat)	Butter			
					Combined ⁴	98,572	3,037	Cheese (10-15% and ≥28% fat)	Yogurt/other soured milk products			
								Non-fermented milk (0.5%, 1.5% and 3.0% fat)	Cheese			
								Butter (pure butter and a mixed spread with 70% Butter (pure butter and a mixed spread with 70% Low-fat fermented milk (0.5% fat)	Milk			
								Low-fat fermented milk (0.5% fat)	Butter			
								High-fat fermented milk (≥3% fat)	Low-fat yogurt/other soured milk products			
								High-fat fermented milk (≥3% fat)	High-fat yogurt/other soured milk products			
											Low-fat cheese	
											High-fat cheese	
											Low-fat milk	
											High-fat milk	

Tabel 6. Continued

First author's last name	Publication year	Cohort name	Study origin	Recruitment year/period	Sex	Age at entry (year)	Sample size	Follow-up (year)	Number of events	Exposure	Exposure (data synthesis)
Key	2019	EPIC	9 European countries ⁵	1992-2000	Combined	Men 52.7±10.3 and women 51.3±9.8 ¹	409,885	12.6	7,198	Milk (plain milk including buttermilk, excluding milk-based beverages)	Milk
										Milk for red and processed meat	Not included
					Yogurt				Yogurt/other soured milk products		
					Yogurt for red and processed meat				Not included		
Men	106,751	4,608	Cheese	Not included							
			Cheese for red and processed meat	Cheese							
Women	303,134	2,590	Milk (plain milk including buttermilk, excluding milk-based beverages)	Not included							
			Yogurt	Milk							
			Cheese	Yogurt/other soured milk products							
			Milk (plain milk including buttermilk, excluding milk-based beverages)	Cheese							
Women	303,134	2,590	Yogurt	Yogurt/other soured milk products							
			Cheese	Cheese							
Talaei	2019	Isfahan Cohort Study	Iran	2001	Combined	≥35	5,432	10.9	564	Whole milk	High-fat milk

ARIC, indicates Atherosclerosis Risk in Communities; CGPS, Copenhagen General Population Study; EPIC, European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition; EPIC-NL, European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Netherlands; HPFS, Health Professionals Follow-up Study; KIH, Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study; NHS, Nurses' Health Study; NSHDS, Northern Sweden Health and Disease Study; PURE, Prospective Urban Rural Epidemiology; SUN, Seguimiento Universidad de Navarra; WHI, Women's Health Initiative.

¹ Mean or mean±SD.

² No data available on the quantity of butter.

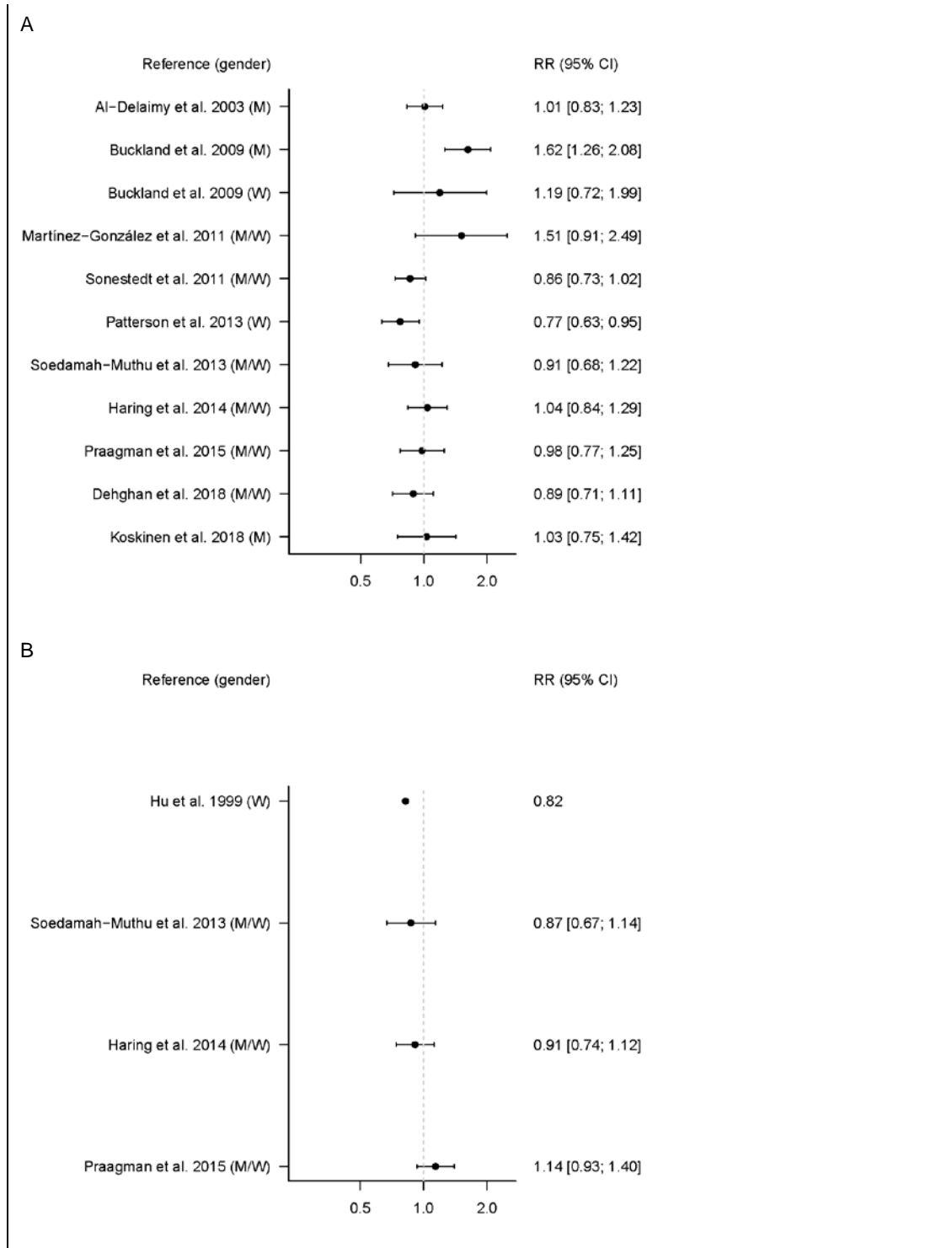
³ Argentina, Bangladesh, Brazil, Canada, Chile, China, Colombia, India, Iran, Malaysia, occupied Palestinian territory, Pakistan, Philippines, Poland, South Africa, Saudi Arabia, Sweden, Tanzania, Turkey, United Arab Emirates and Zimbabwe.

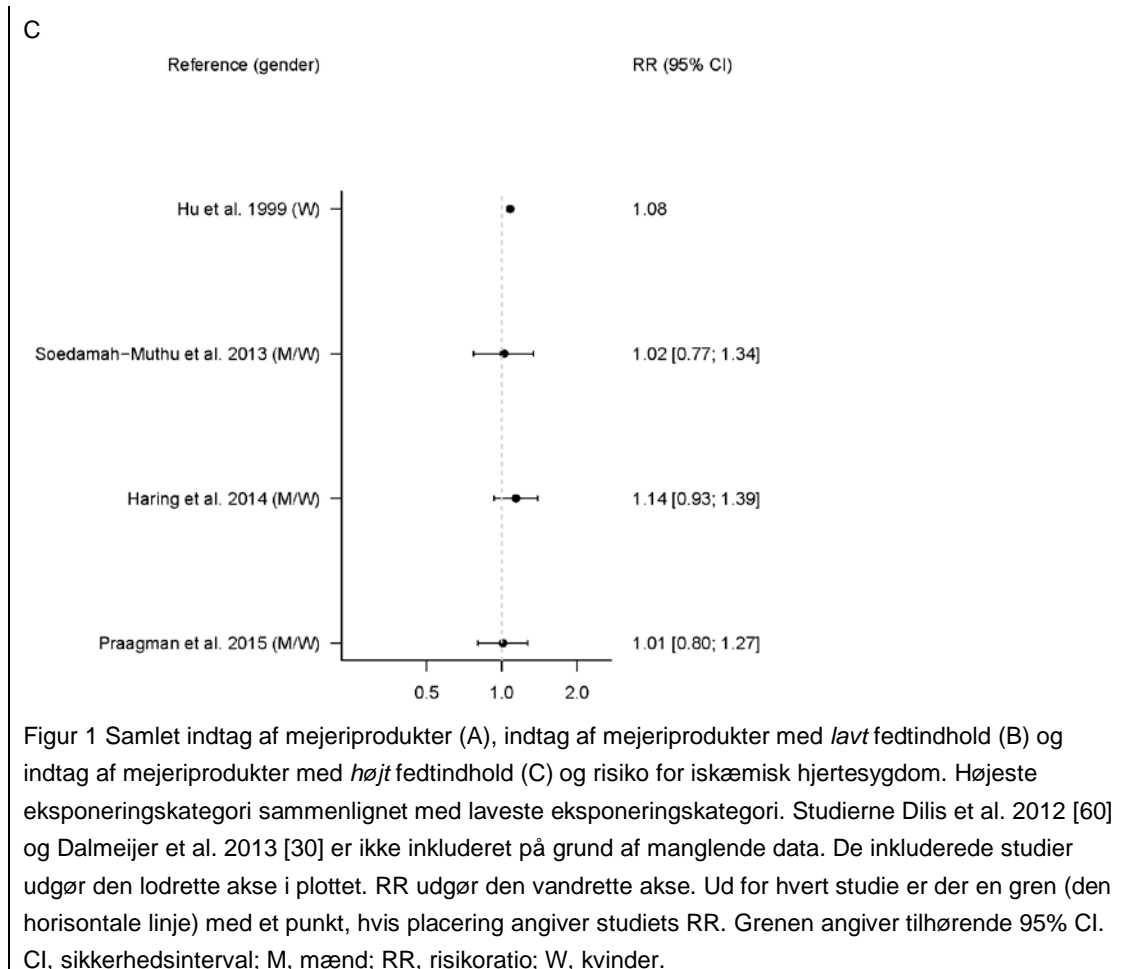
⁴ Among consumers of low or high fat variants of fermented milk, non-fermented milk or cheese.

⁵ Denmark, France, Greece, Italy, Netherlands, Norway, Spain, Sweden and United Kingdom.

Samlet indtag af mejeriprodukter, mejeriprodukter med lavt fedtindhold og mejeriprodukter med højt fedtindhold

Samlet set indikerede studierne ikke sammenhæng mellem samlet indtag af mejeriprodukter, indtag af mejeriprodukter med *lavt* fedtindhold eller indtag af mejeriprodukter med *højt* fedtindhold og risiko for IHS (Figur 1).





Mælk

I høj-lav-metanalysen af indtag af mælk og risiko for IHS blev 6 studier med 619.460 deltagere og 16.478 IHS tilfælde inkluderet (samlet indtagsinterval 0-710 g per dag). Højeste kategori sammenlignet med laveste kategori af indtag af mælk var ikke associeret med risiko for IHS (RR 1,02; 95% CI 0,92 til 1,13, $I^2 = 67\%$, $p_{\text{heterogenitet}} < 0,01$) (Figur 2). I høj-lav-metanalysen af indtag af mælk med *lavt* fedtindhold og risiko for IHS blev 5 studier inkluderet (5.263 IHS tilfælde, samlet indtagsinterval 0-678 g per dag) og i høj-lav-metaanalysen af indtag af mælk med *højt* fedtindhold og risiko for IHS blev 6 studier inkluderet (5.762 IHS tilfælde, samlet indtagsinterval 0-645 g per dag). Indtag af mælk med *lavt* fedtindhold var ikke associeret med risiko for IHS (RR 1,05; 95% CI 0,92 til 1,20, $I^2 = 59\%$, $p_{\text{heterogenitet}} = 0,03$), hvorimod højeste kategori sammenlignet med laveste kategori af indtag af mælk med *højt* fedtindhold var associeret med højere risiko for IHS (RR 1,16; 95% CI 1,01 til 1,33, $I^2 = 53\%$, $p_{\text{heterogenitet}} = 0,04$) (Figur 2). Vi observerede ikke heterogenitet i undergruppeanalyser (data ikke vist).

I overensstemmelse med fundene fra høj-lav-metaanalysen af mælk og IHS fandt vi ikke sammenhænge mellem indtag af mælk eller mælk med *lavt* fedtindhold og risiko for IHS i lineær dosis-respons-metaanalyse. For hver portion (200 g) højere indtag af mælk per dag var RR 1,02 (95% CI 1,00 til 1,04, $I^2 = 0\%$, $p_{\text{heterogenitet}} = 0,52$, n studier = 5) og for hver portion (200 g) højere indtag af mælk med *lavt* fedtindhold per dag var RR 1,05 (95% CI 0,96 til 1,13, $I^2 = 24\%$, $p_{\text{heterogenitet}} = 0,27$, n studier = 3) (Figur 3). Ligeledes i overensstemmelse med fundene fra høj-

lav-metaanalysen var højere indtag af mælk med *højt* fedtindhold associeret med højere risiko for IHS (RR 1,08 (95% CI 1,00 til 1,16, $I^2 = 0\%$, $p_{\text{heterogenitet}} = 0,94$, n studier = 4) for hver portion (200 g) højere indtag af mælk med *højt* fedtindhold per dag) i lineær dosis-respons-metaanalyse (Figur 3). Vi observerede ikke heterogenitet i undergruppeanalyser (data ikke vist).

Yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter

I høj-lav-metaanalysen af indtag af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter og risiko for IHS blev 6 studier med 552.342 deltagere og 14.226 IHS tilfælde inkluderet (samlet indtagsinterval 0-440 g per dag). I høj-lav-metaanalysen af indtag af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *lavt* fedtindhold og risiko for IHS blev 2 studier inkluderet (4.429 IHS tilfælde, samlet indtagsinterval 0-200 g per dag) og i høj-lav-metaanalysen af indtag af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *højt* fedtindhold og risiko for IHS blev 2 studier inkluderet (5.254 IHS tilfælde, samlet indtagsinterval 0-200 g per dag). Vi fandt ikke sammenhæng for indtag af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter og risiko for IHS [RR 0,99 (95% CI 0,91 til 1,08, $I^2 = 49\%$, $p_{\text{heterogenitet}} = 0,06$)] (Figur 2). Vi observerede heterogenitet i undergruppeanalyser efter kontinent ($I^2 = 49\%$, $p_{\text{heterogenitet}} = 0,05$), men hverken blandt studierne fra Europa eller blandt studierne fra Nordamerika blev der fundet sammenhæng mellem indtag af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter og risiko for IHS [henholdsvis RR 0,96 (95% CI 0,89 til 1,04, $I^2 = 42\%$, $p_{\text{heterogenitet}} = 0,12$) og RR 1,25 (95% CI 0,97 til 1,61, $I^2 = 0\%$, $p_{\text{heterogenitet}} = 0,71$)] (Bilag F.1). Vi observerede ikke heterogenitet i undergruppeanalyser efter køn (data ikke vist). Vi fandt ikke sammenhænge for indtag af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter uanset fedtindhold og risiko for IHS (Figur 2). Der var ikke studier til at udføre undergruppeanalyser af indtag af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *lavt* eller *højt* fedtindhold og risiko for IHS.

I overensstemmelse med fundene fra høj-lav metaanalysen af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter og IHS fandt vi ikke sammenhæng mellem indtag af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter og risiko for IHS i lineær dosis-respons-metaanalyse (RR 0,98 (95% CI 0,93 til 1,03, $I^2 = 42\%$, $p_{\text{heterogenitet}} = 0,11$, n studier = 5) for hver portion (100 g) højere indtag af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter per dag) (Figur 3). Vi observerede heterogenitet i undergruppeanalyser efter kontinent ($I^2 = 42\%$, $p_{\text{heterogenitet}} = 0,05$), men hverken blandt studierne fra Europa eller blandt studierne fra Nordamerika blev der fundet sammenhæng mellem indtag af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter og risiko for IHS (henholdsvis RR 0,97 (95% CI 0,93 til 1,01, $I^2 = 35\%$, $p_{\text{heterogenitet}} = 0,19$) for hver portion (100 g) højere indtag af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter per dag og RR 1,20 (95% CI 0,98 til 1,48, $I^2 = 0\%$, $p_{\text{heterogenitet}} = 0,71$) for hver portion (100 g) højere indtag af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter per dag) (Bilag F.1). Vi observerede ikke heterogenitet i undergruppeanalyser efter køn (data ikke vist). Der var ikke studier til at udføre dosis-respons-metaanalyse for indtag af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *lavt* eller *højt* fedtindhold og risiko for IHS.

Ost

I høj-lav-metaanalysen af indtag ost og risiko for IHS blev 7 studier med 554.323 deltagere og 14.698 IHS tilfælde inkluderet (samlet indtagsinterval 0-120 g per dag). Højeste kategori sammenlignet med laveste kategori af indtag af ost var associeret med lavere risiko for IHS [RR 0,91 (95% CI 0,84 til 0,99, $I^2 = 37\%$, $p_{\text{heterogenitet}} = 0,12$)] (Figur 2). Vi observerede heterogenitet i undergruppeanalyser efter køn ($I^2 = 50\%$, $p_{\text{heterogenitet}} = 0,03$) (Bilag F.2). Blandt mænd var der ingen sammenhæng mellem indtag af ost og risiko for IHS (RR 1,03; 95% CI 0,93 til 1,13, $I^2 = 0\%$, $p_{\text{heterogenitet}} = 0,74$), hvorimod blandt kvinder var højeste kategori sammenlignet med laveste

kategori af indtag af ost associeret med lavere risiko for IHS (RR 0,82; 95% CI 0,69 til 0,97, $I^2 = 33\%$, $p_{\text{heterogenitet}} = 0,23$) (Bilag F.2). Vi observerede ikke heterogenitet i undergruppeanalyser efter kontinent (data ikke vist). I høj-lav-metaanalysen af indtag af ost med *lavt* fedtindhold og risiko for IHS blev 3 studier inkluderet (5.081 IHS tilfælde, samlet indtagsinterval 0-54 g per dag) og i høj-lav-metaanalysen af indtag af ost med *højt* fedtindhold og risiko for IHS blev 2 studier inkluderet (5.065 IHS tilfælde, samlet indtagsinterval 0-80 g per dag). Hverken indtag af ost med *lavt* fedtindhold eller ost med *højt* fedtindhold var associeret med risiko for IHS [henholdsvis RR 1,17 (95% CI 0,85 til 1,61, $I^2 = 85\%$, $p_{\text{heterogenitet}} < 0,01$) og RR 0,94 (95% CI 0,77 til 1,14, $I^2 = 71\%$, $p_{\text{heterogenitet}} = 0,06$)] (Figur 2). Vi observerede ikke heterogenitet i undergruppeanalyser for indtag af ost med *lavt* fedtindhold og risiko for IHS (data ikke vist). Der var ikke studier til at udføre undergruppeanalyser for indtag af ost med *højt* fedtindhold og risiko for IHS.

I overensstemmelse med fundene fra høj-lav-metaanalysen af ost og IHS, fandt vi lavere risiko for IHS associeret med højere indtag af ost i lineær dosis-respons-metaanalyse. For hver portion (20 g) højere indtag af ost per dag var der 4% lavere risiko for IHS (RR 0,96; 95% CI 0,93 til 0,98, $I^2 = 3\%$, $p_{\text{heterogenitet}} = 0,41$, n studier = 6) (Figur 3). Vi observerede ikke heterogenitet i undergruppeanalyser efter køn (Bilag F.2) eller kontinent (data ikke vist). Ligeledes i overensstemmelse med fundene fra høj-lav-metaanalyse fandt vi ikke sammenhæng mellem indtag af ost med *lavt* fedtindhold og risiko for IHS i lineær dosis-respons-metaanalyse (RR 1,24 (95% CI 0,76 til 2,04, $I^2 = 90\%$, $p_{\text{heterogenitet}} < 0,01$, n studier = 2) for hver portion (20 g) højere indtag per dag) (Figur 3). Vi observerede ikke heterogenitet i undergruppeanalyser. Der var ikke studier til at udføre dosis-respons-metaanalyse for indtag af ost med *højt* fedtindhold og risiko for IHS.

Smør

I høj-lav-metaanalysen af indtag af smør og risiko for IHS blev 4 studier med 128.757 deltagere og 6.562 IHS tilfælde inkluderet (samlet indtagsinterval 0-63 g per dag). Der blev ikke fundet sammenhæng mellem indtag af smør og risiko for IHS (Figur 2) og vi observerede ikke heterogenitet i undergruppeanalyser (data ikke vist).

I overensstemmelse med fundene fra høj-lav metaanalysen af smør og IHS, fandt vi ikke sammenhæng mellem indtag af smør og risiko for IHS i lineær dosis-respons-metaanalyse (Figur 3) og vi observerede ikke heterogenitet i undergruppeanalyser (data ikke vist).

Sensitivitetsanalyser

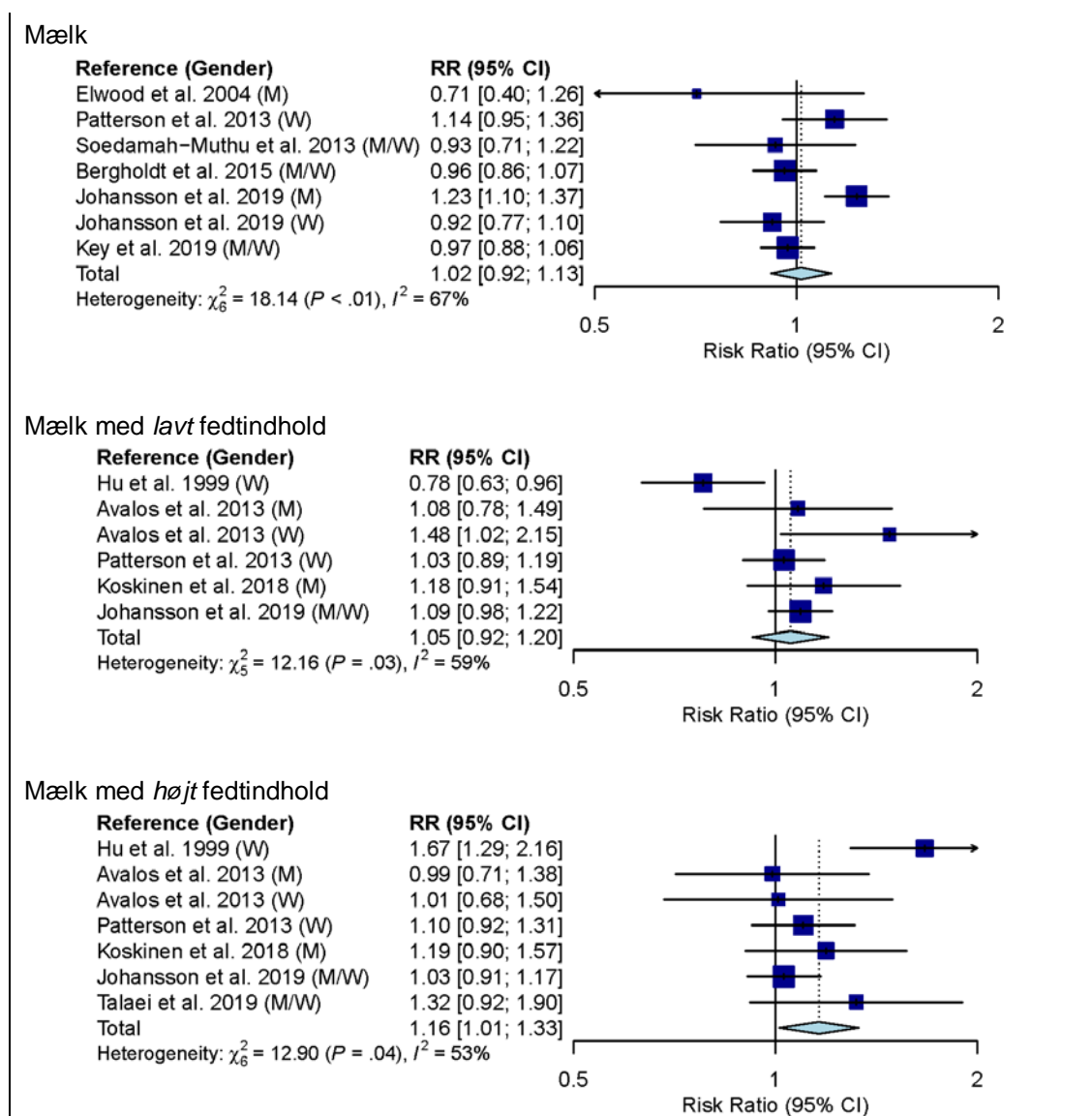
Et enkelt studie [42], der undersøgte sammenhængen mellem indtag af mælk med *højt* fedtindhold og risiko for IHS, blev vurderet til høj risiko for bias. Efter eksklusion af dette studie i analyserne af mælk med *højt* fedtindhold og IHS fandt vi ikke sammenhænge mellem mælk med *højt* fedtindhold og IHS i hverken høj-lav-metaanalyse eller i lineær dosis-respons-metaanalyse (henholdsvis RR 1,15 (95% CI 0,99 til 1,33, $I^2 = 59\%$, $p_{\text{heterogenitet}} = 0,03$, n studier = 5) for højeste kategori sammenlignet med laveste kategori af indtag af mælk med *højt* fedtindhold og RR 1,07 (95% CI 0,99 til 1,15, $I^2 = 0\%$, $p_{\text{heterogenitet}} = 0,98$, n studier = 3) for hver portion (200 g) højere indtag af mælk med *højt* fedtindhold per dag) (Bilag G).

I høj-lav-metaanalysen af indtag af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter og risiko for IHS var resultaterne fra fixed effects metaanalyse ikke de samme som resultaterne fra random effects metaanalyse (henholdsvis RR 0,95 (95% CI 0,90 til 0,99, n studier = 6) for højeste kategori

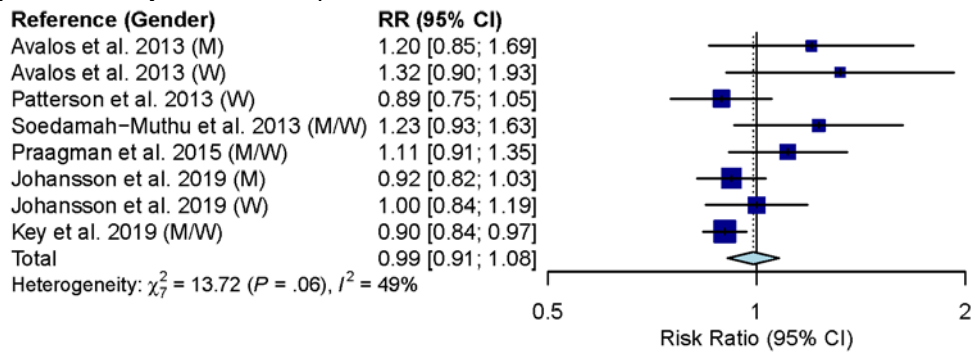
sammenlignet med laveste kategori af indtag af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter og RR 0,99 (95% CI 0,91 til 1,08, n studier = 6) for højeste kategori sammenlignet med laveste kategori af indtag af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter). $I^2 = 49\%$, $p_{\text{heterogenitet}} = 0,06$. Øvrige resultater fra fixed effects metaanalyserne viste det samme som resultaterne fra random effects metaanalyserne (data ikke vist).

Publikationsbias

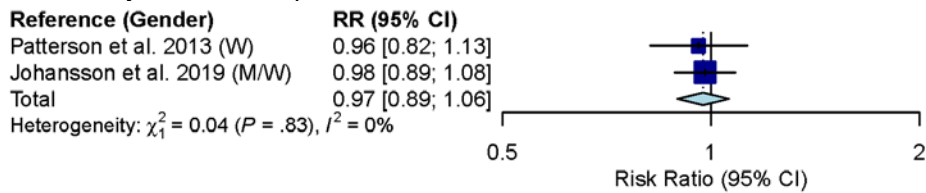
Funnel plot indikerede mangel på symmetri for mindre studier i høj-lav-metaanalysen af indtag af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter og risiko for IHS ($p_{\text{Egger}} < 0,001$) (Bilag H). Der blev ikke påvist publikationsbias for øvrige eksponeringer og IHS (data ikke vist).



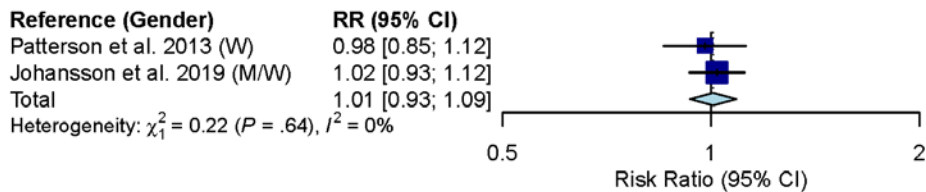
Yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter



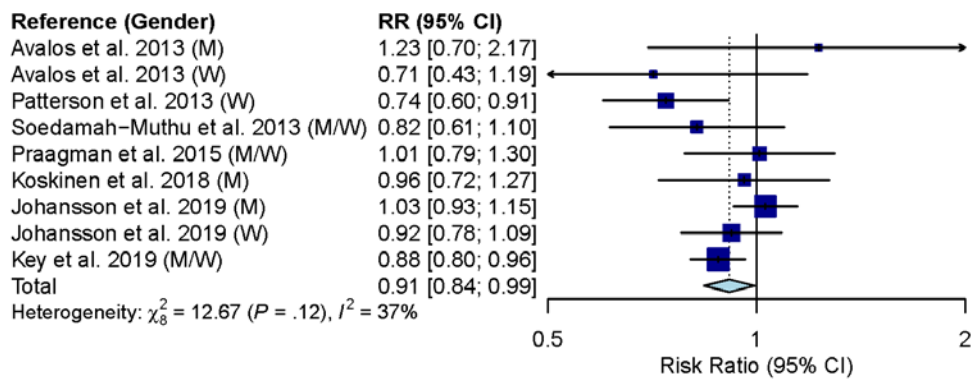
Yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *lavt* fedtindhold



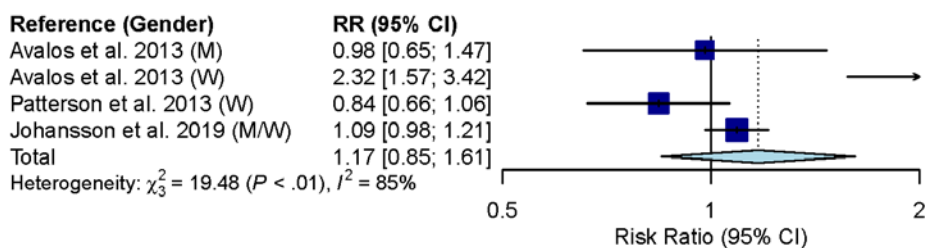
Yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *højt* fedtindhold



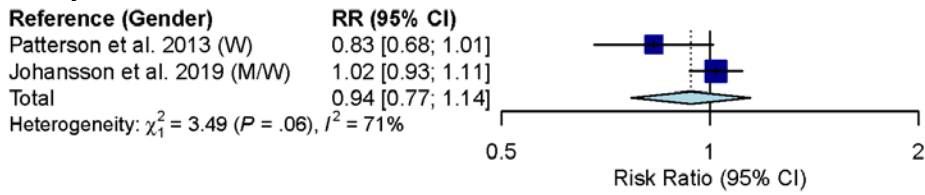
Ost



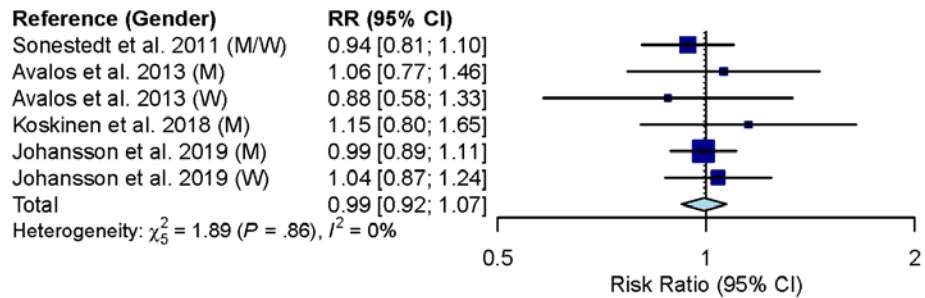
Ost med *lavt* fedtindhold



Ost med højt fedtindhold

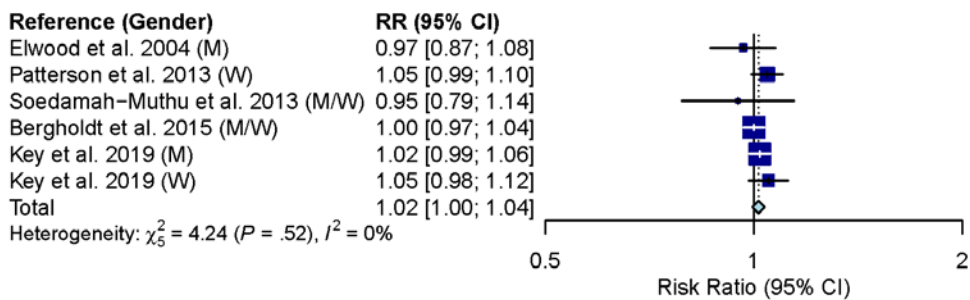


Smør

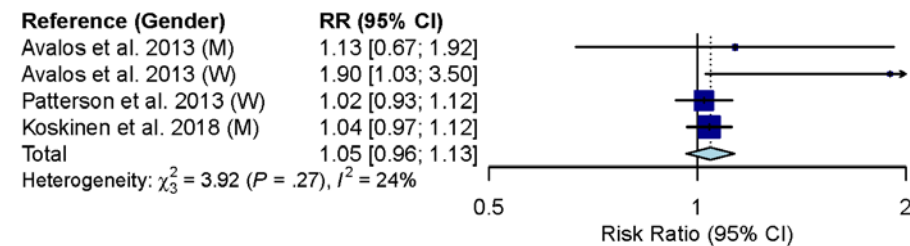


Figur 2 Indtag af mejeriproduktundergrupper og risiko for iskæmisk hjertesygdom (høj-lav-metaanalyse). Studierne udgør den lodrette akse i plottet. RR udgør den vandrette akse. Ud for hvert studie er der en gren (den horisontale linje) med en boks, hvis placering angiver studiets RR. Grenen angiver tilhørende 95% CI. Under studierne er RR med tilhørende 95% CI fra metaanalysen angivet med en diamant (benævnt total). Under total er statistisk test for heterogenitet angivet samt I^2 . CI, sikkerhedsinterval; M, mænd; RR, risikoratio; W, kvinder.

Mælk



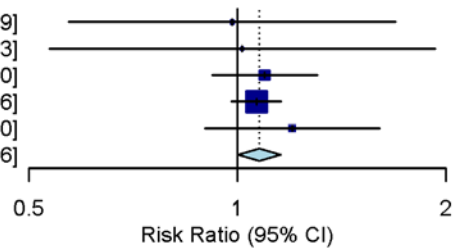
Mælk med lavt fedtindhold



Mælk med høj fedtindhold

Reference (Gender)	RR (95% CI)
Avalos et al. 2013 (M)	0.98 [0.57; 1.69]
Avalos et al. 2013 (W)	1.02 [0.54; 1.93]
Patterson et al. 2013 (W)	1.10 [0.92; 1.30]
Koskinen et al. 2018 (M)	1.07 [0.98; 1.16]
Talaei et al. 2019 (M/W)	1.20 [0.90; 1.60]
Total	1.08 [1.00; 1.16]

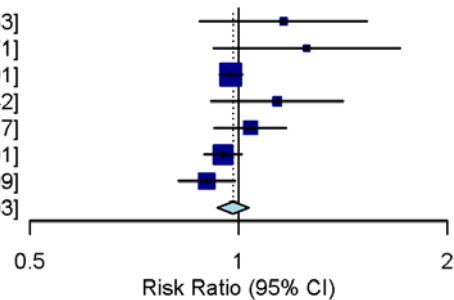
Heterogeneity: $\chi^2_4 = 0.77$ ($P = .94$), $I^2 = 0\%$



Yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter

Reference (Gender)	RR (95% CI)
Avalos et al. 2013 (M)	1.16 [0.88; 1.53]
Avalos et al. 2013 (W)	1.25 [0.92; 1.71]
Patterson et al. 2013 (W)	0.98 [0.94; 1.01]
Soedamah-Muthu et al. 2013 (M/W)	1.14 [0.91; 1.42]
Praagman et al. 2015 (M/W)	1.04 [0.92; 1.17]
Key et al. 2019 (M)	0.95 [0.89; 1.01]
Key et al. 2019 (W)	0.90 [0.82; 0.99]
Total	0.98 [0.93; 1.03]

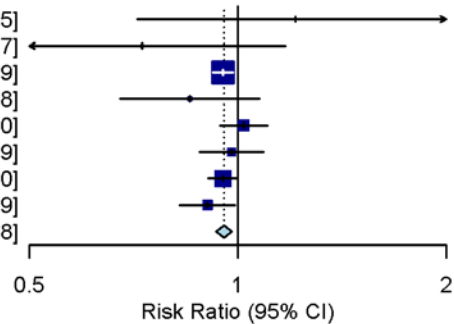
Heterogeneity: $\chi^2_6 = 10.43$ ($P = .11$), $I^2 = 42\%$



Ost

Reference (Gender)	RR (95% CI)
Avalos et al. 2013 (M)	1.21 [0.72; 2.05]
Avalos et al. 2013 (W)	0.73 [0.45; 1.17]
Patterson et al. 2013 (W)	0.95 [0.92; 0.99]
Soedamah-Muthu et al. 2013 (M/W)	0.85 [0.68; 1.08]
Praagman et al. 2015 (M/W)	1.02 [0.94; 1.10]
Koskinen et al. 2018 (M)	0.98 [0.88; 1.09]
Key et al. 2019 (M)	0.95 [0.91; 1.00]
Key et al. 2019 (W)	0.90 [0.82; 0.99]
Total	0.96 [0.93; 0.98]

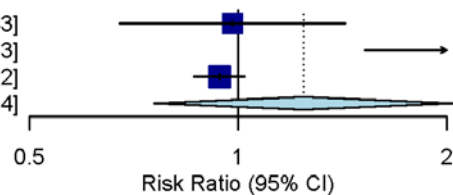
Heterogeneity: $\chi^2_7 = 7.22$ ($P = .41$), $I^2 = 3\%$



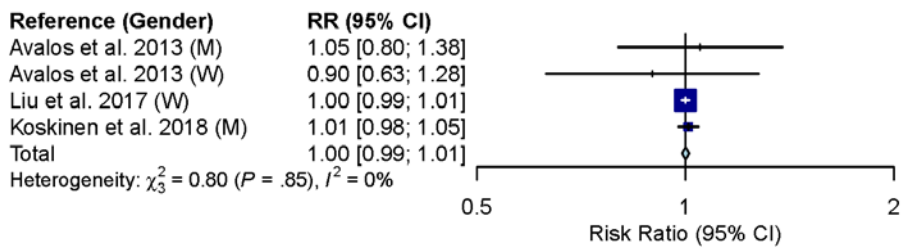
Ost med lavt fedtindhold

Reference (Gender)	RR (95% CI)
Avalos et al. 2013 (M)	0.98 [0.67; 1.43]
Avalos et al. 2013 (W)	2.18 [1.52; 3.13]
Patterson et al. 2013 (W)	0.94 [0.86; 1.02]
Total	1.24 [0.76; 2.04]

Heterogeneity: $\chi^2_2 = 19.93$ ($P < .01$), $I^2 = 90\%$



Smør



Figur 3 Indtag af mejeriproduktundergrupper og risiko for iskæmisk hjertesygdom (per 1 portion højere indtag/dag) (lineær dosis-respons-metaanalyse). For mælk var portionsstørrelsen 200 g/dag, for yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter 100 g/d, for ost 20 g/dag og for smør 6 g/dag. Studierne udgør den lodrette akse i plottet. RR udgør den vandrette akse. Ud for hvert studie er der en gren (den horisontale linje) med en boks, hvis placering angiver studiets RR. Grenen angiver tilhørende 95% CI. Under studierne er RR med tilhørende 95% CI fra metaanalysen angivet med en diamant (benævnt total). Under total er statistisk test for heterogenitet angivet samt I^2 . CI, sikkerhedsinterval; M, mænd; RR, risikoratio; W, kvinder.

Iskæmisk apopleksi

Tabel 7 viser de 12 inkluderede kohortestudiers karakteristika. Studierne var forskellige i termer af studiepopulation (kontinent og køn), rekrutteringsperiode og længde af opfølgningstid.

Vurdering af studierne metodologiske kvalitet er præsenteret i Bilag E.2. De fleste studier blev vurderet til lav risiko for bias generelt.

Tabel 7. Characteristics of cohort studies on dairy intake and risk of ischemic stroke

First author's last name	Publication year	Cohort name	Study origin	Recruitment year/period	Sex	Age at entry (year)	Sample size	Follow-up (year)	Number of events	Exposure	Exposure (data synthesis)
Abbott	1996	Honolulu Heart	US	1965-68	Men	55-68	3,150	22	229	Milk	Milk
Iso	1999	NHS	US	1980	Women	34-59	85,764	14	347	Milk Yogurt Hard cheese	Milk Yogurt/other soured milk products Cheese
Elwood	2004	Caerphilly	United Kingdom	1979-83	Men	45-59	2,403	20-24	185	Milk	Milk
Larsson	2009	ATBC	Finland	1985-88	Men	50-69	26,556 smokers	13.6	2,702	Total dairy Low-fat milk Whole milk Yogurt Cheese Butter	Total dairy products Low-fat milk High-fat milk Yogurt/other soured milk products Cheese Butter
Bernstein	2012	HPFS	US	1986	Men	40-75	43,150	22	829	Low-fat dairy (skim milk (1%), low-fat milk (2%), yogurt, cottage and ricotta cheeses, low-fat cheese and sherbet)	Low-fat dairy products
		NHS		1980	Women	34-59	84,010	26	1,383	Whole-fat dairy (whole milk, ice cream, hard cheese, full-fat cheese, cream, sour cream, cream cheese and butter) Low-fat dairy (skim milk (1%), low-fat milk (2%), yogurt, cottage and ricotta cheeses, low-fat cheese and sherbet) Whole-fat dairy (whole milk, ice cream, hard cheese, full-fat cheese, cream, sour cream, cream cheese and butter)	High-fat dairy products Low-fat dairy products High-fat dairy products
Larsson	2012	Cohort of Swedish Men and Swedish Mammography Cohort	Sweden	1997	Combined	45-83	74,961	10.2	3,159	Total dairy (low-fat milk (0.5% fat), medium-fat milk (1.5% fat), full-fat milk (3% fat), milk in pancakes, low-fat sour milk and yogurt (0.5% fat), full-fat sour milk and yogurt (3% fat), cottage cheese (4% fat), low-fat cheese (10%-17% fat), full-fat cheese (28% fat), ice cream, cream and crème fraîche) Low-fat dairy (low-fat milk (0.5% fat), medium-fat milk (1.5% fat), low-fat sour milk and yogurt (0.5% fat), cottage cheese (4% fat) and low-fat cheese (10%-17% fat)) Full-fat dairy (full-fat milk (3% fat), full-fat sour milk and yogurt (3% fat), full-fat cheese (28% fat), ice cream, cream and crème fraîche) Milk (low-fat milk (0.5% fat), medium-fat milk (1.5% fat), full-fat milk (3% fat) and milk in pancakes) Sour milk and yogurt (low-fat sour milk and yogurt (0.5% fat) and full-fat sour milk and yogurt (3% fat)) Cheese (low-fat cheese (10%-17% fat) and full-fat cheese (28% fat))	Total dairy products Low-fat dairy products High-fat dairy products Milk Yogurt/other soured milk products Cheese

Tabel 7. Continued

First author's last name	Publication year	Cohort name	Study origin	Recruitment year/period	Sex	Age at entry (year)	Sample size	Follow-up (year)	Number of events	Exposure	Exposure (data synthesis)
Yaemsiri	2012	WHI	US	1994-98	Women	50-79	87,025	7.6	1,049	Dairy	Total dairy products
Lin	2013	CVDFACTS	Taiwan	1990-93	Combined	45.5±14.2 ¹	2,061	12.0	97	Dairy (milk of any kind, cheese and yogurt)	Total dairy products
Haring	2015	ARIC	US	1987-89	Combined	45-64	11,601	22.7	598	Dairy Low-fat dairy High-fat dairy	Total dairy products Low-fat dairy products High-fat dairy products
Liu	2017	WHI	US	1994-98	Women	50-79	71,410	13.2	1,550	Butter Stick margarine for butter Tub margarine for butter Low-fat margarine for butter Margarine for butter	Butter Not included Not included Not included Not included
Laursen	2018	Diet, Cancer and Health	Denmark	1993-97	Combined	50-64	55,211 without a cancer diagnosis	13.4	1,870	Low-fat milk (skimmed milk (0.3% fat) and semi-skimmed milk (1.5% fat)) for whole-fat milk (3.5% fat) Low-fat milk (skimmed milk (0.3% fat) and semi-skimmed milk (1.5% fat)) for buttermilk (0.5% fat) Whole-fat milk (3.5% fat) for buttermilk (0.5% fat) Semi-skimmed fermented milk (yoghurt-type products with 1.5% fat) for whole-fat fermented milk (yoghurt-type products with 3.5% fat) Semi-skimmed fermented milk (yoghurt-type products with 1.5% fat) for low-fat milk (skimmed milk (0.3% fat) and semi-skimmed milk (1.5% fat)) Semi-skimmed fermented milk (yoghurt-type products with 1.5% fat) for whole-fat milk (3.5% fat) Semi-skimmed fermented milk (yoghurt-type products with 1.5% fat) for buttermilk (0.5% fat) Whole-fat fermented milk (yoghurt-type products with 3.5% fat) for low-fat milk (skimmed milk (0.3% fat) and semi-skimmed milk (1.5% fat)) Whole-fat fermented milk (yoghurt-type products with 3.5% fat) for whole-fat milk (3.5% fat) Whole-fat fermented milk (yoghurt-type products with 3.5% fat) for buttermilk (0.5% fat) Cheese (semi-hard cheese, soft matured cheese, blue cheese, cottage cheese and cream cheese) for low-fat milk (skimmed milk (0.3% fat) and semi-skimmed milk (1.5% fat)) Cheese (semi-hard cheese, soft matured cheese, blue cheese, cottage cheese and cream cheese) for whole-fat milk (3.5% fat) Cheese (semi-hard cheese, soft matured cheese, blue cheese, cottage cheese and cream cheese) for buttermilk (0.5% fat)	Low-fat milk for high-fat milk Not included Not included Low-fat yogurt/other soured milk products for high-fat yogurt/other soured milk products Low-fat yogurt/other soured milk products for low-fat milk Low-fat yogurt/other soured milk products for high-fat milk Not included High-fat yogurt/other soured milk products for low-fat milk High-fat yogurt/other soured milk products for high-fat milk Not included Cheese for low-fat milk Cheese for high-fat milk Not included

Tabel 7. Continued

First author's last name	Publication year	Cohort name	Study origin	Recruitment year/period	Sex	Age at entry (year)	Sample size	Follow-up (year)	Number of events	Exposure	Exposure (data synthesis)
										Cheese (semi-hard cheese, soft matured cheese, blue cheese, cottage cheese and cream cheese) for semi-skimmed fermented milk (yoghurt-type products with 1.5% fat)	Cheese for low-fat yogurt/other soured milk products
										Cheese (semi-hard cheese, soft matured cheese, blue cheese, cottage cheese and cream cheese) for whole-fat fermented milk (yoghurt-type products)	Cheese for high-fat yogurt/other soured milk products
										Cheese (semi-hard cheese, soft matured cheese, blue cheese, cottage cheese and cream cheese)	Cheese for butter
Laursen	2019	EPIC-NL	Netherlands	1993-1997	Combined	51.4 (31.1, 63.4) ²	36,886	15.2	503	Low-fat yogurt (skimmed and semi-skimmed regular and drink yogurt, <2% fat, curd) for whole-fat yogurt (regular and drink yogurt, ≥3% fat)	Low-fat yogurt/other soured milk products for high-fat yogurt/other soured milk products
										Low-fat yogurt (skimmed and semi-skimmed regular and drink yogurt, <2% fat, curd) for low-fat milk (skimmed and semi-skimmed milk, <2% fat)	Low-fat yogurt/other soured milk products for low-fat milk
										Low-fat yogurt (skimmed and semi-skimmed regular and drink yogurt, <2% fat, curd) for whole-fat milk (whole-fat, raw and powdered milk, ≥3% fat)	Low-fat yogurt/other soured milk products for high-fat milk
										Low-fat yogurt (skimmed and semi-skimmed regular and drink yogurt, <2% fat, curd) for buttermilk	Not included
										Low-fat yogurt (skimmed and semi-skimmed regular and drink yogurt, <2% fat, curd) for cheese	Cheese for low-fat yogurt/other soured milk products
										Low-fat yogurt (skimmed and semi-skimmed regular and drink yogurt, <2% fat, curd) for butter	Low-fat yogurt/other soured milk products for butter
										Whole-fat yogurt (regular and drink yogurt, ≥3% fat) for low-fat milk (skimmed and semi-skimmed milk, <2% fat)	High-fat yogurt/other soured milk products for low-fat milk
										Whole-fat yogurt (regular and drink yogurt, ≥3% fat) for whole-fat milk (whole-fat, raw and powdered milk, ≥3% fat)	High-fat yogurt/other soured milk products for high-fat milk
										Whole-fat yogurt (regular and drink yogurt, ≥3% fat) for buttermilk	Not included
										Whole-fat yogurt (regular and drink yogurt, ≥3% fat) for cheese	Cheese for high-fat yogurt/other soured milk products
										Whole-fat yogurt (regular and drink yogurt, ≥3% fat) for butter	High-fat yogurt/other soured milk products for milk
										Low-fat milk (skimmed and semi-skimmed milk, <2% fat) for whole-fat milk (whole-fat, raw and powdered milk, ≥3% fat)	Low-fat milk for high-fat milk
										Low-fat milk (skimmed and semi-skimmed milk, <2% fat) for buttermilk	Not included
										Low-fat milk (skimmed and semi-skimmed milk, <2% fat) for cheese	Cheese for low-fat milk
										Low-fat milk (skimmed and semi-skimmed milk, <2% fat) for butter	Low-fat milk for butter

Tabel 7. Continued

First author's last name	Publication year	Cohort name	Study origin	Recruitment year/period	Sex	Age at entry (year)	Sample size	Follow-up (year)	Number of events	Exposure	Exposure (data synthesis)
										Whole-fat milk (whole-fat, raw and powdered milk, $\geq 3\%$ fat) for buttermilk	Not included
										Whole-fat milk (whole-fat, raw and powdered milk, $\geq 3\%$ fat) for cheese	Cheese for high-fat milk
										Whole-fat milk (whole-fat, raw and powdered milk, $\geq 3\%$ fat) for butter	High-fat milk for butter
										Buttermilk for cheese	Not included
										Buttermilk for butter	Not included
										Cheese for butter	Cheese for butter

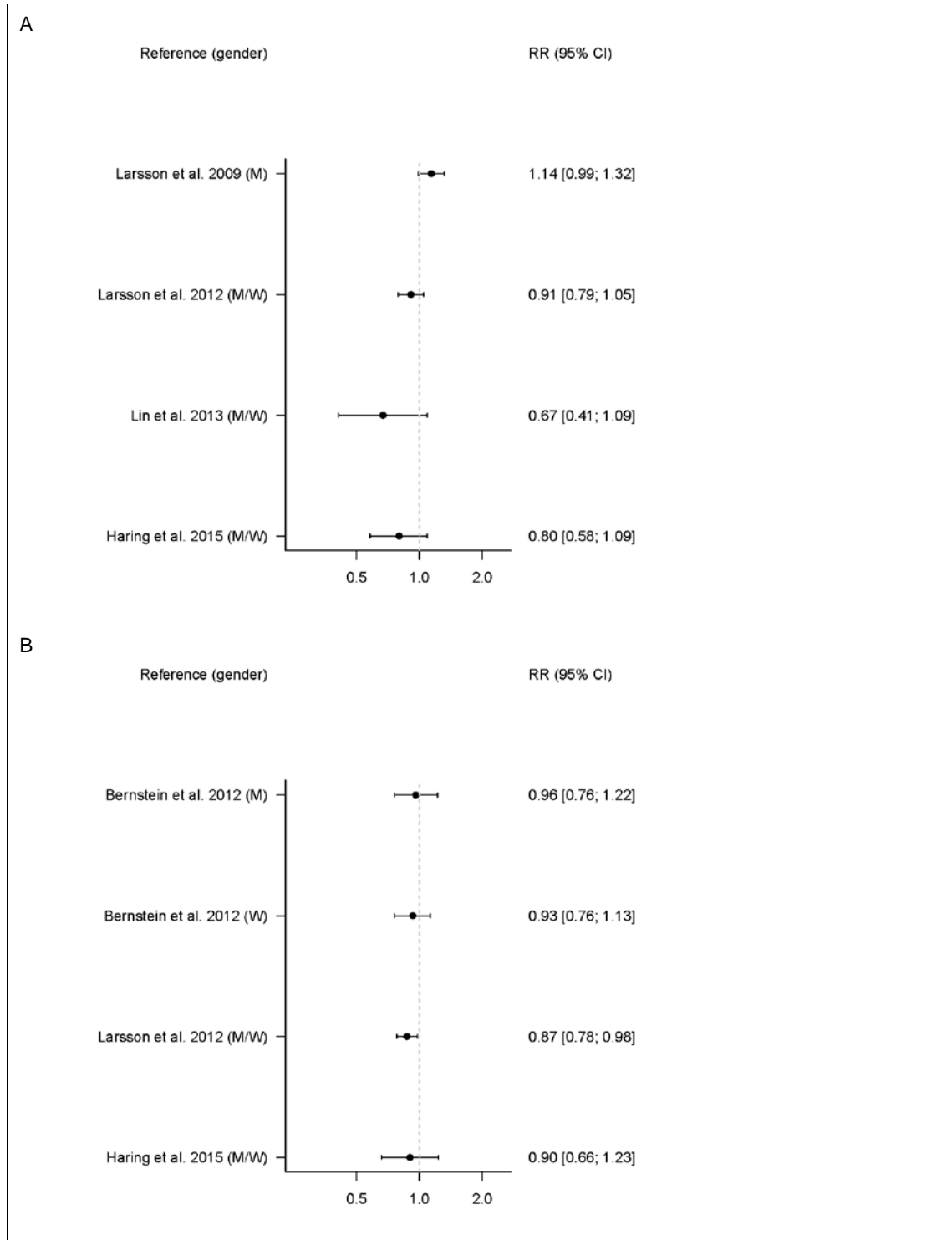
ARIC, indicates Atherosclerosis Risk in Communities; ATBC, Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention; CVDFACTS, CardioVascular Disease risk FACTor Twotownship Study; EPIC-NL, European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Netherlands; HPFS, Health Professionals Follow-up Study; NHS, Nurses' Health Study; WHI, Women's Health Initiative.

¹ Mean \pm SD.

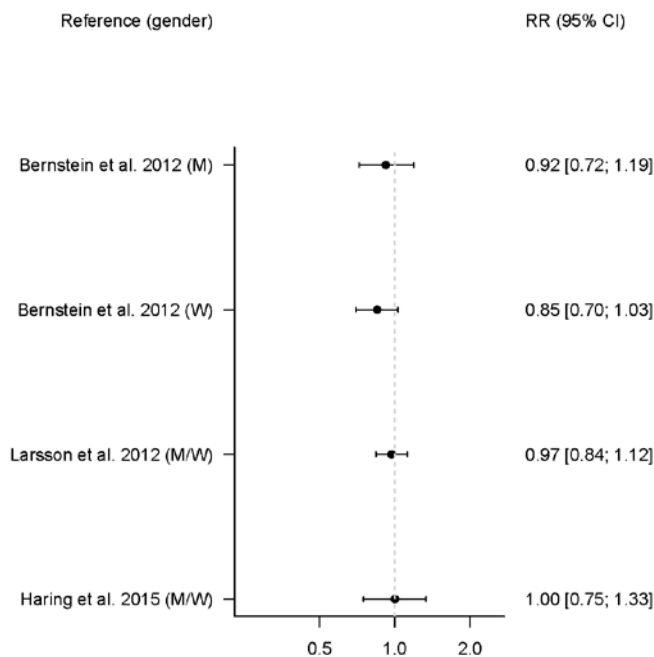
² Median and 80% central range.

Samlet indtag af mejeriprodukter, mejeriprodukter med lavt fedtindhold og mejeriprodukter med højt fedtindhold

Samlet set indikerede studierne ikke sammenhæng mellem samlet indtag af mejeriprodukter, indtag af mejeriprodukter med *lavt* fedtindhold eller indtag af mejeriprodukter med *højt* fedtindhold og risiko for iskæmisk apopleksi (Figur 4).



C



Figur 4 Samlet indtag af mejeriprodukter (A), indtag af mejeriprodukter med *lavt* fedtindhold (B) og indtag af mejeriprodukter med *højt* fedtindhold (C) og risiko for iskæmisk apopleksi. Højeste eksponeringskategori sammenlignet med laveste eksponeringskategori. Studiet Yaemsiri et al. 2012 [49] er ikke inkluderet på grund af manglende data. De inkluderede studier udgør den lodrette akse i plottet. RR udgør den vandrette akse. Ud for hvert studie er der en gren (den horisontale linje) med et punkt, hvis placering angiver studiets RR. Grenen angiver tilhørende 95% CI. CI, sikkerhedsinterval; M, mænd; RR, risikoratio; W, kvinder.

Mælk

I høj-lav-metaanalysen af indtag af mælk og risiko for iskæmisk apopleksi blev 3 studier med 163.128 deltagere og 3.691 iskæmisk apopleksi sygdomstilfælde inkluderet (samlet indtagsinterval 0-710 g per dag). Højeste kategori sammenlignet med laveste kategori af indtag af mælk var associeret med lavere risiko for iskæmisk apopleksi (RR 0,88; 95% CI 0,79 til 0,98, $I^2 = 0\%$, $p_{\text{heterogenitet}} = 0,52$) (Figur 5). Vi observerede ikke heterogenitet i undergruppeanalyser (data ikke vist).

Der var ikke sammenhæng mellem indtag af mælk og risiko for iskæmisk apopleksi i lineær dosis-respons-metaanalyse (RR 0,96 (95% CI 0,91 til 1,01, $I^2 = 16\%$, $p_{\text{heterogenitet}} = 0,31$, n studier = 3) for hver portion (200 g) højere indtag af mælk per dag) (Figur 6). Vi observerede ikke heterogenitet i undergruppeanalyser (data ikke vist).

Der var ikke studier til at udføre hverken høj-lav- eller lineær dosis-respons-metaanalyse for indtag af mælk med *lavt* eller *højt* fedtindhold og risiko for iskæmisk apopleksi.

Yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter

I høj-lav-metaanalysen af indtag af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter og risiko for iskæmisk apopleksi blev 3 studier med 187,281 deltagere og 6,208 iskæmisk apopleksi sygdomstilfælde inkluderet (samlet indtagsinterval 0-400 g per dag). Højeste kategori

sammenlignet med laveste kategori af indtag af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter var ikke associeret med risiko for iskæmisk apopleksi (Figur 5). Vi observerede ikke heterogenitet i undergruppeanalyser (data ikke vist).

I overensstemmelse med fundene for høj-lav-metaanalysen af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter og iskæmisk apopleksi fandt vi ikke sammenhæng mellem indtag af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter og risiko for iskæmisk apopleksi i lineær dosis-respons-metaanalyse (Figur 6). Der var ikke studier til at udføre undergruppeanalyser.

Der var ikke studier til at udføre hverken høj-lav- eller lineær dosis-respons-metaanalyse for indtag af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *lavt* eller *højt* fedtindhold og risiko for iskæmisk apopleksi.

Ost

I høj-lav-metaanalysen af indtag af ost og risiko for iskæmisk apopleksi blev 3 studier med 187.281 deltagere og 6.208 iskæmisk apopleksi sygdomstilfælde inkluderet (samlet indtaksinterval 0-100 g per dag). Højeste kategori sammenlignet med laveste kategori af indtag af ost var ikke associeret med risiko for iskæmisk apopleksi [RR 0,89 (95% CI 0,78 til 1,01, $I^2 = 37\%$, $p_{\text{heterogenitet}} = 0,20$)] (Figur 5). Vi observerede ikke heterogenitet i undergruppeanalyser (data ikke vist).

I overensstemmelse med fundene fra høj-lav metaanalysen af ost og iskæmisk apopleksi fandt vi ikke sammenhæng mellem indtag af ost og risiko for iskæmisk apopleksi i lineær dosis-respons-metaanalyse (RR for iskæmisk apopleksi associeret med indtag af ost var 0,96 (95% CI 0,91 til 1,01, $I^2 = 67\%$, $p_{\text{heterogenitet}} = 0,05$, n studier = 3) for hver portion (20 g) højere indtag af ost per dag) (Figur 6). Vi observerede ikke heterogenitet i undergruppeanalyser (data ikke vist).

Der var ikke studier til at udføre hverken høj-lav- eller lineær dosis-respons-metaanalyse for indtag af ost med *lavt* eller *højt* fedtindhold og risiko for iskæmisk apopleksi.

Smør

Der var ikke data til at udføre høj-lav-metaanalyse af indtag af smør og risiko for iskæmisk apopleksi. I lineær dosis-respons-metaanalyse af indtag af smør og risiko for iskæmisk apopleksi var der ingen sammenhæng (RR 1,00 (95% CI 0,99 til 1,01, $I^2 = 0\%$, $p_{\text{heterogenitet}} = 1,00$, n studier = 2) for hver portion (6 g) højere indtag af smør per dag) (Figur 6). Der var ikke studier til at udføre undergruppeanalyser.

Sensitivitetsanalyser

Ingen af de inkluderede studier blev vurderet til høj risiko for bias, hvorfor sensitivitetsanalyser ikke var relevant.

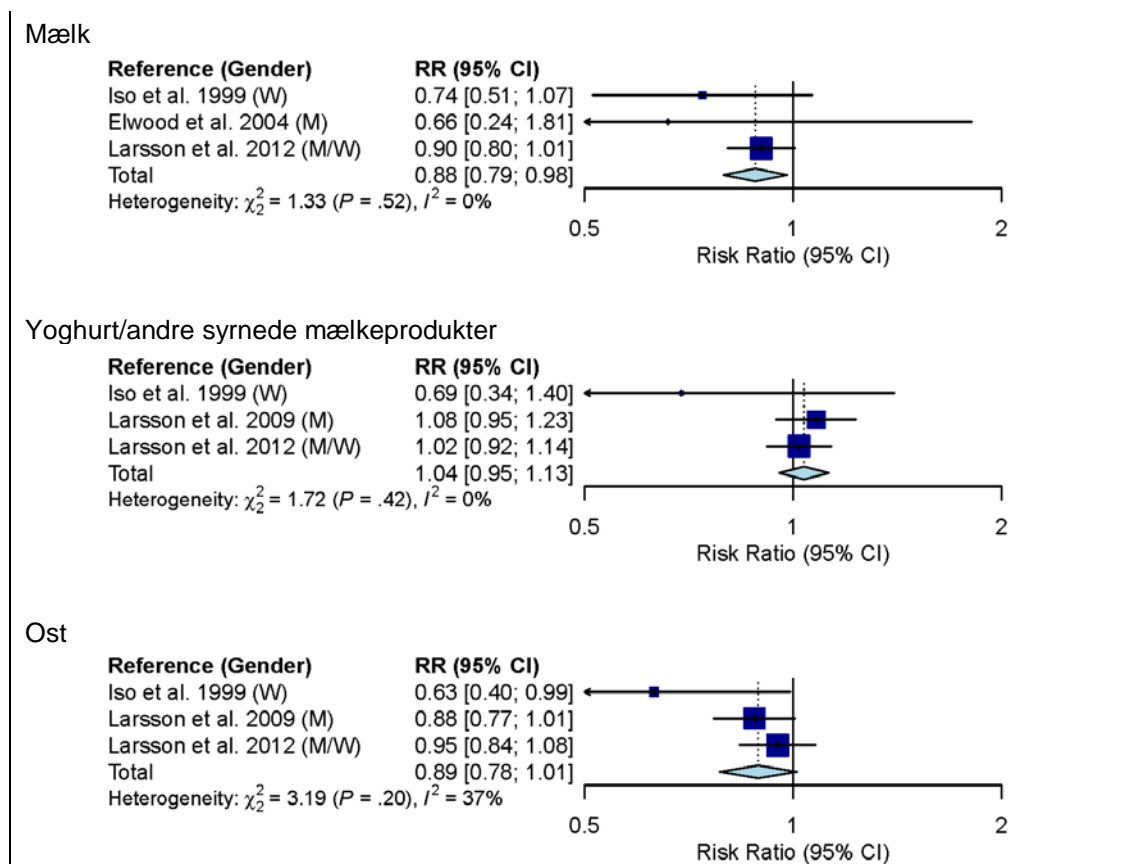
I lineær dosis-respons metaanalyse af indtag af mælk og risiko for iskæmisk apopleksi var resultaterne ikke de samme (henholdsvis RR 0,97 (95% CI 0,94 til 1,00, n studier = 3) for hver portion (200 g) højere indtag af mælk per dag og RR 0,96 (95% CI 0,91 til 1,01, n studier = 3) for hver portion (200 g) højere indtag af mælk per dag). $I^2 = 16\%$, $p_{\text{heterogenitet}} = 0,31$. Endvidere i høj-lav-metaanalyse af indtag af ost og risiko for iskæmisk apopleksi var resultaterne fra fixed effects metaanalyse ikke de samme som resultaterne fra random effects metaanalyse

[henholdsvis RR 0,90 (95% CI 0,83 til 0,99, n studier = 3) for højeste kategori sammenlignet med laveste kategori af indtag af ost og RR 0,89 (95% CI 0,78 til 1,01, n studier = 3) for højeste kategori sammenlignet med laveste kategori af indtag af ost]. $I^2 = 37\%$, $p_{\text{heterogenitet}} = 0,20$.

Ligeledes i lineær dosis-respons metaanalyse af indtag af ost og risiko for iskæmisk apopleksi var resultaterne ikke de samme (henholdsvis RR 0,98 (95% CI 0,96 til 1,00, n studier = 3) for hver portion (20 g) højere indtag af ost per dag og RR 0,96 (95% CI 0,91 til 1,01, n studier = 3) for hver portion (20 g) højere indtag af ost per dag). $I^2 = 67\%$, $p_{\text{heterogenitet}} = 0,05$. Øvrige resultater fra fixed effects metaanalyserne viste det samme som resultaterne fra random effects metaanalyserne (data ikke vist).

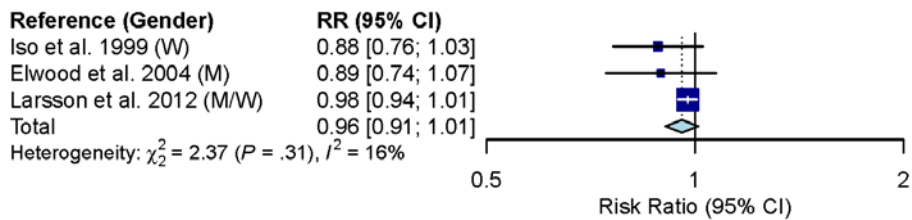
Publikationsbias

Der blev ikke påvist publikationsbias (data ikke vist).

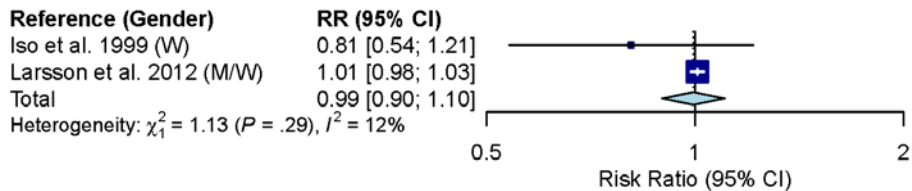


Figur 5 Indtag af mejeriproduktundergrupper og risiko for iskæmisk apopleksi (høj-lav-metaanalyse). Studiet Abbott et al. 1996 [43] er ikke inkluderet på grund af manglende data. De inkluderede studier udgør den lodrette akse i plottet. RR udgør den vandrette akse. Ud for hvert studie er der en gren (den horisontale linje) med en boks, hvis placering angiver studiets RR. Grenen angiver tilhørende 95% CI. Under studierne er RR med tilhørende 95% CI fra metaanalysen angivet med en diamant (benævnt total). Under total er statistisk test for heterogenitet angivet samt I^2 . CI, sikkerhedsinterval; M, mænd; RR, risikoratio; W, kvinder.

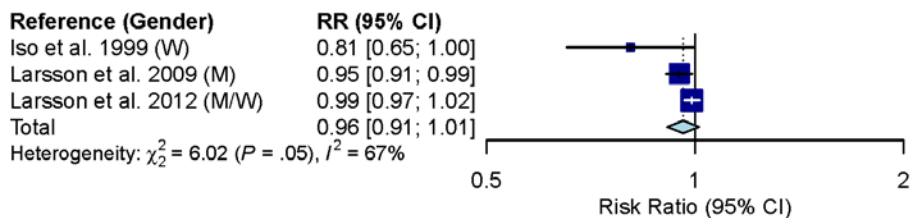
Mælk



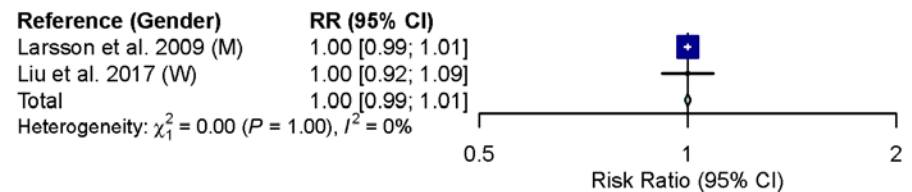
Yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter



Ost



Smør



Figur 6 Indtag af mejeriproduktundergrupper og risiko for iskæmisk apopleksi (per 1 portion højere indtag/dag) (lineær dosis-respons-metaanalyse). Studiet Abbott et al. 1996 [43] er ikke inkluderet på grund af manglende data. For mælk var portionsstørrelsen 200 g/dag, for yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter 100 g/d, for ost 20 g/dag og for smør 6 g/dag. De inkluderede studier udgør den lodrette akse i plottet. RR udgør den vandrette akse. Ud for hvert studie er der en gren (den horisontale linje) med en boks, hvis placering angiver studiets RR. Grenen angiver tilhørende 95% CI. Under studierne er RR med tilhørende 95% CI fra metaanalysen angivet med en diamant (benævnt total). Under total er statistisk test for heterogenitet angivet samt I^2 . CI, sikkerhedsinterval; M, mænd; RR, risikoratio; W, kvinder.

Udbytning mellem mejeriproduktundergrupper

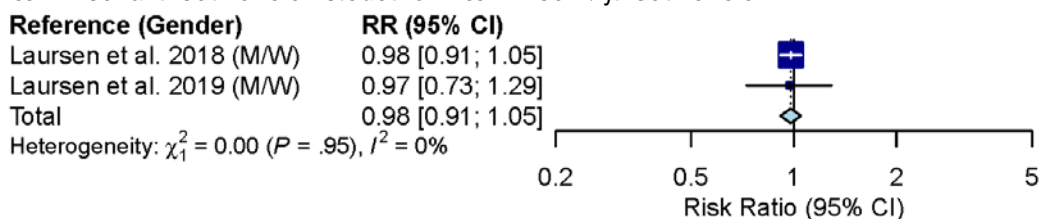
Sammenhænge mellem udbytning mellem mejeriproduktundergrupper og risiko for iskæmisk apopleksi blev undersøgt i 2 studier (lineær dosis-respons-metaanalyse). Vi observerede ikke nogen sammenhænge, men heterogenitet i flere af metaanalyserne (Figur 7). Der var ikke studier til at udføre undergruppeanalyser.

Det ene [54] af de 2 [53,54] studier blev vurderet til høj risiko for bias. Men eftersom metaanalyserne kun inkluderede 2 studier, var der ikke data til at udføre sensitivitetsanalyser.

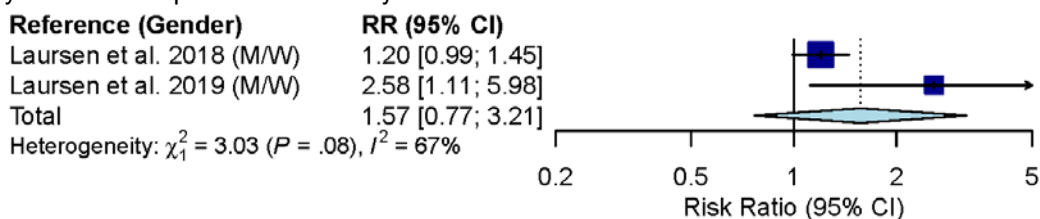
I modsætning til resultaterne fra random effects metaanalyse viste resultaterne fra fixed effects metaanalyse, at indtag af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *højt* fedtindhold i stedet for indtag af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *lavt* fedtindhold, ost eller mælk uanset fedtindhold var associeret med lavere risiko for iskæmisk apopleksi (Bilag I).

Der var ikke nok studier til at vurdere publikationsbias.

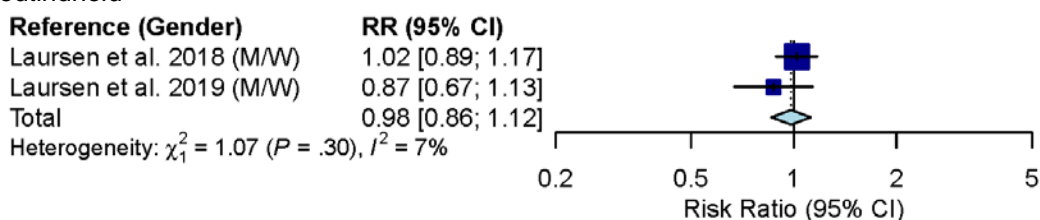
Mælk med *lavt* fedtindhold i stedet for mælk med *højt* fedtindhold



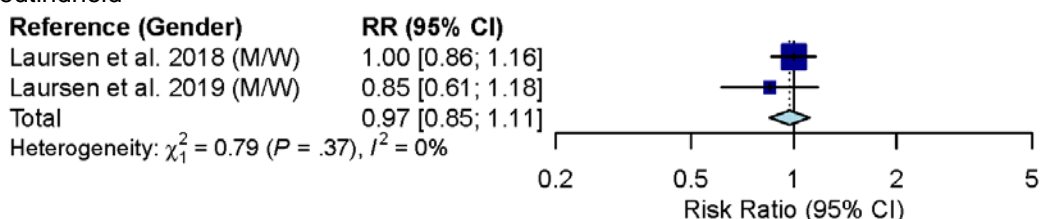
Yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *lavt* fedtindhold i stedet for yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *højt* fedtindhold



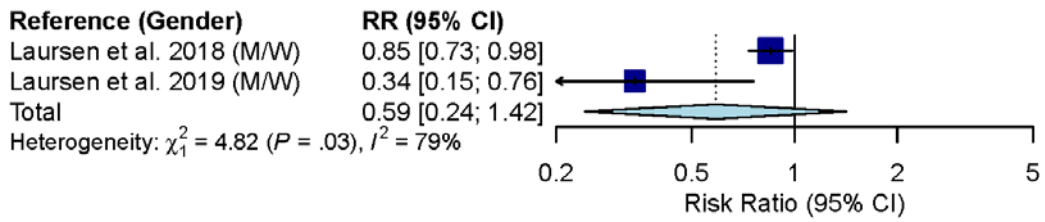
Yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *lavt* fedtindhold i stedet for mælk med *lavt* fedtindhold



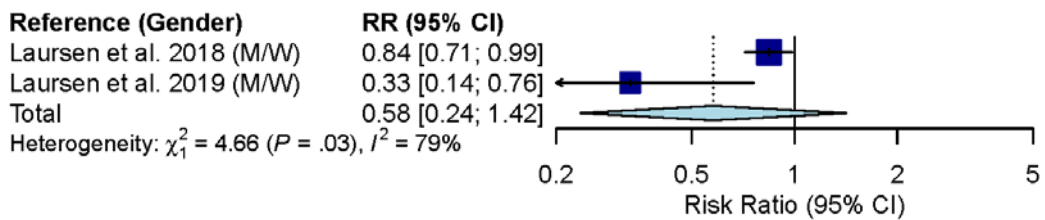
Yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *lavt* fedtindhold i stedet for mælk med *højt* fedtindhold



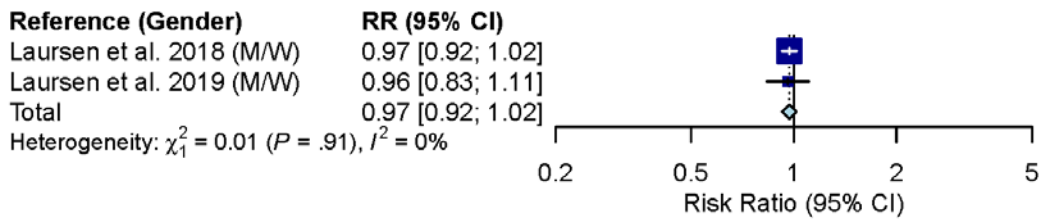
Yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *højt* fedtindhold i stedet for mælk med *lavt* fedtindhold



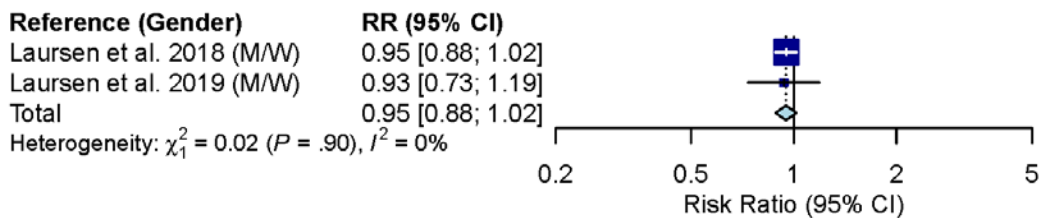
Yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *højt* fedtindhold i stedet for mælk med *højt* fedtindhold



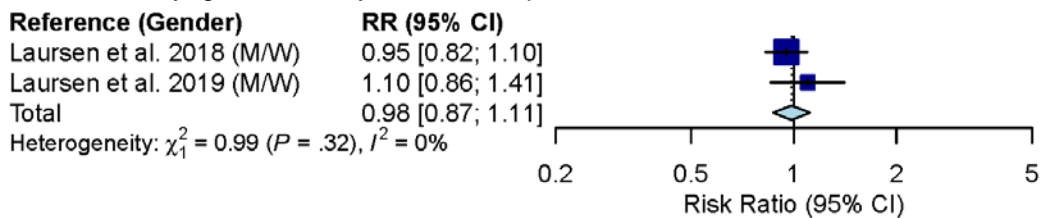
Ost i stedet for mælk med *lavt* fedtindhold



Ost i stedet for mælk med *højt* fedtindhold



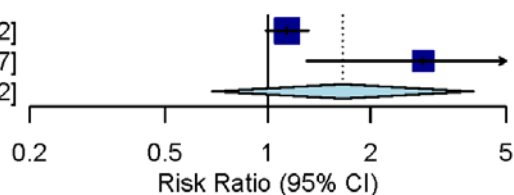
Ost i stedet for yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *lavt* fedtindhold



Ost i stedet for yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med højt fedtindhold

Reference (Gender)	RR (95% CI)
Laursen et al. 2018 (M/W)	1.14 [0.99; 1.32]
Laursen et al. 2019 (M/W)	2.86 [1.30; 6.27]
Total	1.66 [0.68; 4.02]

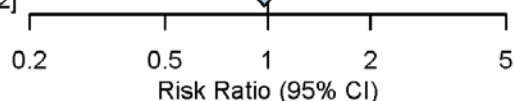
Heterogeneity: $\chi^2_1 = 5.08$ ($P = .02$), $I^2 = 80\%$



Ost i stedet for smør

Reference (Gender)	RR (95% CI)
Laursen et al. 2018 (M/W)	0.97 [0.93; 1.02]
Laursen et al. 2019 (M/W)	1.02 [0.91; 1.14]
Total	0.98 [0.94; 1.02]

Heterogeneity: $\chi^2_1 = 0.65$ ($P = .42$), $I^2 = 0\%$



Figur 7 Udbytning mellem mejeriproduktundergrupper og risiko for iskæmisk apopleksi (per 1 portion/dag) (lineær dosis-respons-metaanalyse). For mælk og yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter var portionsstørrelsen 200 g/dag, for ost 20 g/dag og for smør 6 g/dag. Studierne udgør den lodrette akse i plottet. RR udgør den vandrette akse. Ud for hvert studie er der en gren (den horisontale linje) med en boks, hvis placering angiver studiets RR. Grenen angiver tilhørende 95% CI. Under studierne er RR med tilhørende 95% CI fra metaanalysen angivet med en diamant (benævnt total). Under total er statistisk test for heterogenitet angivet samt P . CI, sikkerhedsinterval; M, mænd; RR, risikoratio; W, kvinder.

5.2.2 Hæmorrhagisk apopleksi

Blandt de 31 inkluderede kohortestudier [27–44,46–49,51–56,58–60] (Bilag C) undersøgte 6 studier [46–48,52–54] sammenhænge mellem mejeriprodukter og udvikling af hæmorrhagisk apopleksi.

Tabel 8 viser de 6 inkluderede kohortestudiers karakteristika. Studierne var forskellige i termer af studiepopulation (kontinent), rekrutteringsperiode og længde af opfølgningstid. Vurdering af studiernes metodologiske kvalitet er præsenteret i Bilag E.3. De fleste studier blev vurderet til lav risiko for bias generelt.

Tabel 8. Characteristics of cohort studies on dairy intake and risk of hemorrhagic stroke

First author's last name	Publication year	Cohort name	Study origin	Recruitment year/period	Sex	Age at entry (year)	Sample size	Follow-up (year)	Number of events	Exposure	Exposure (data synthesis)
Larsson	2009	ATBC	Finland	1985-88	Men	50-69	26,556 smokers	13.6	383	Total dairy Low-fat milk Whole milk Yogurt Cheese Butter	Total dairy products Low-fat milk High-fat milk Yogurt/other soured milk products Cheese Butter
Bernstein	2012	HPFS	US	1986	Men	40-75	43,150	22	165	Low-fat dairy (skim milk (1%), low-fat milk (2%), yogurt, cottage and ricotta cheeses, low-fat cheese and sherbet)	Low-fat dairy products
		NHS		1980	Women	34-59	84,010	26	235	Whole-fat dairy (whole milk, ice cream, hard cheese, full-fat cheese, cream, sour cream, cream cheese and butter) Low-fat dairy (skim milk (1%), low-fat milk (2%), yogurt, cottage and ricotta cheeses, low-fat cheese and sherbet) Whole-fat dairy (whole milk, ice cream, hard cheese, full-fat cheese, cream, sour cream, cream cheese and butter)	High-fat dairy products Low-fat dairy products High-fat dairy products
Larsson	2012	Cohort of Swedish Men and Swedish Mammography Cohort	Sweden	1997	Combined	45-83	74,961	10.2	583	Total dairy (low-fat milk (0.5% fat), medium-fat milk (1.5% fat), full-fat milk (3% fat), milk in pancakes, low-fat sour milk and yogurt (0.5% fat), full-fat sour milk and yogurt (3% fat), cottage cheese (4% fat), low-fat cheese (10%-17% fat), full-fat cheese (28% fat), ice cream, cream and crème fraîche) Low-fat dairy (low-fat milk (0.5% fat), medium-fat milk (1.5% fat), low-fat sour milk and yogurt (0.5% fat), cottage cheese (4% fat) and low-fat cheese (10%-17% fat)) Full-fat dairy (full-fat milk (3% fat), full-fat sour milk and yogurt (3% fat), full-fat cheese (28% fat), ice cream, cream and crème fraîche) Milk (low-fat milk (0.5% fat), medium-fat milk (1.5% fat), full-fat milk (3% fat) and milk in pancakes) Sour milk and yogurt (low-fat sour milk and yogurt (0.5% fat) and full-fat sour milk and yogurt (3% fat)) Cheese (low-fat cheese (10%-17% fat) and full-fat cheese (28% fat))	Total dairy products Low-fat dairy products High-fat dairy products Milk Yogurt/other soured milk products Cheese
Haring	2015	ARIC	US	1987-89	Combined	45-64	11,601	22.7	114	Dairy Low-fat dairy High-fat dairy	Total dairy products Low-fat dairy products High-fat dairy products

Tabel 8. Continued

First author's last name	Publication year	Cohort name	Study origin	Recruitment year/period	Sex	Age at entry (year)	Sample size	Follow-up (year)	Number of events	Exposure	Exposure (data synthesis)
Laursen	2018	Diet, Cancer and Health	Denmark	1993-97	Combined	50-64	55,211 without a cancer diagnosis	13.4	273	<p>Low-fat milk (skimmed milk (0.3% fat) and semi-skimmed milk (1.5% fat)) for whole-fat milk (3.5% fat)</p> <p>Low-fat milk (skimmed milk (0.3% fat) and semi-skimmed milk (1.5% fat)) for buttermilk (0.5% fat)</p> <p>Whole-fat milk (3.5% fat) for buttermilk (0.5% fat)</p> <p>Semi-skimmed fermented milk (yoghurt-type products with 1.5% fat) for whole-fat fermented milk (yoghurt-type products with 3.5% fat)</p> <p>Semi-skimmed fermented milk (yoghurt-type products with 1.5% fat) for low-fat milk (skimmed milk (0.3% fat) and semi-skimmed milk (1.5% fat))</p> <p>Semi-skimmed fermented milk (yoghurt-type products with 1.5% fat) for whole-fat milk (3.5% fat)</p> <p>Semi-skimmed fermented milk (yoghurt-type products with 1.5% fat) for buttermilk (0.5% fat)</p> <p>Whole-fat fermented milk (yoghurt-type products with 3.5% fat) for low-fat milk (skimmed milk (0.3% fat) and semi-skimmed milk (1.5% fat))</p> <p>Whole-fat fermented milk (yoghurt-type products with 3.5% fat) for whole-fat milk (3.5% fat)</p> <p>Whole-fat fermented milk (yoghurt-type products with 3.5% fat) for buttermilk (0.5% fat)</p> <p>Cheese (semi-hard cheese, soft matured cheese, blue cheese, cottage cheese and cream cheese) for low-fat milk (skimmed milk (0.3% fat) and semi-skimmed milk (1.5% fat))</p> <p>Cheese (semi-hard cheese, soft matured cheese, blue cheese, cottage cheese and cream cheese) for whole-fat milk (3.5% fat)</p> <p>Cheese (semi-hard cheese, soft matured cheese, blue cheese, cottage cheese and cream cheese) for buttermilk (0.5% fat)</p> <p>Cheese (semi-hard cheese, soft matured cheese, blue cheese, cottage cheese and cream cheese) for semi-skimmed fermented milk (yoghurt-type products with 1.5% fat)</p> <p>Cheese (semi-hard cheese, soft matured cheese, blue cheese, cottage cheese and cream cheese) for whole-fat fermented milk (yoghurt-type products with 3.5% fat)</p> <p>Cheese (semi-hard cheese, soft matured cheese, blue cheese, cottage cheese and cream cheese)</p>	<p>Low-fat milk for high-fat milk</p> <p>Not included</p> <p>Not included</p> <p>Low-fat yogurt/other soured milk products for high-fat yogurt/other soured milk products</p> <p>Low-fat yogurt/other soured milk products for low-fat milk</p> <p>Low-fat yogurt/other soured milk products for high-fat milk</p> <p>Not included</p> <p>High-fat yogurt/other soured milk products for low-fat milk</p> <p>High-fat yogurt/other soured milk products for high-fat milk</p> <p>Not included</p> <p>Cheese for low-fat milk</p> <p>Cheese for high-fat milk</p> <p>Not included</p> <p>Cheese for low-fat yogurt/other soured milk products</p> <p>Cheese for high-fat yogurt/other soured milk products</p> <p>Cheese for butter</p>

Tabel 8. Continued

First author's last name	Publication year	Cohort name	Study origin	Recruitment year/period	Sex	Age at entry (year)	Sample size	Follow-up (year)	Number of events	Exposure	Exposure (data synthesis)
Laursen	2019	EPIC-NL	Netherlands	1993-1997	Combined	51.4 (31.1-63.4) ¹	36,886	15.2	244	<p>Low-fat yogurt (skimmed and semi-skimmed regular and drink yogurt, <2% fat, curd) for whole-fat yogurt (regular and drink yogurt, ≥3% fat)</p> <p>Low-fat yogurt (skimmed and semi-skimmed regular and drink yogurt, <2% fat, curd) for low-fat milk (skimmed and semi-skimmed milk, <2% fat)</p> <p>Low-fat yogurt (skimmed and semi-skimmed regular and drink yogurt, <2% fat, curd) for whole-fat milk (whole-fat, raw and powdered milk, ≥3% fat)</p> <p>Low-fat yogurt (skimmed and semi-skimmed regular and drink yogurt, <2% fat, curd) for buttermilk</p> <p>Low-fat yogurt (skimmed and semi-skimmed regular and drink yogurt, <2% fat, curd) for cheese</p> <p>Low-fat yogurt (skimmed and semi-skimmed regular and drink yogurt, <2% fat, curd) for butter</p> <p>Whole-fat yogurt (regular and drink yogurt, ≥3% fat) for low-fat milk (skimmed and semi-skimmed milk, <2% fat)</p> <p>Whole-fat yogurt (regular and drink yogurt, ≥3% fat) for whole-fat milk (whole-fat, raw and powdered milk, ≥3% fat)</p> <p>Whole-fat yogurt (regular and drink yogurt, ≥3% fat) for buttermilk</p> <p>Whole-fat yogurt (regular and drink yogurt, ≥3% fat) for cheese</p> <p>Whole-fat yogurt (regular and drink yogurt, ≥3% fat) for butter</p> <p>Low-fat milk (skimmed and semi-skimmed milk, <2% fat) for whole-fat milk (whole-fat, raw and powdered milk, ≥3% fat)</p> <p>Low-fat milk (skimmed and semi-skimmed milk, <2% fat) for buttermilk</p> <p>Low-fat milk (skimmed and semi-skimmed milk, <2% fat) for cheese</p> <p>Low-fat milk (skimmed and semi-skimmed milk, <2% fat) for butter</p> <p>Whole-fat milk (whole-fat, raw and powdered milk, ≥3% fat) for buttermilk</p> <p>Whole-fat milk (whole-fat, raw and powdered milk, ≥3% fat) for cheese</p> <p>Whole-fat milk (whole-fat, raw and powdered milk, ≥3% fat) for butter</p>	<p>Low-fat yogurt/other soured milk products for high-fat yogurt/other soured milk products</p> <p>Low-fat yogurt/other soured milk products for low-fat milk</p> <p>Low-fat yogurt/other soured milk products for high-fat milk</p> <p>Not included</p> <p>Cheese for low-fat yogurt/other soured milk products</p> <p>Low-fat yogurt/other soured milk products for butter</p> <p>High-fat yogurt/other soured milk products for low-fat milk</p> <p>High-fat yogurt/other soured milk products for high-fat milk</p> <p>Not included</p> <p>Cheese for high-fat yogurt/other soured milk products</p> <p>High-fat yogurt/other soured milk products for Low-fat milk for high-fat milk</p> <p>Not included</p> <p>Cheese for low-fat milk</p> <p>Low-fat milk for butter</p> <p>Not included</p> <p>Cheese for high-fat milk</p> <p>High-fat milk for butter</p>

Tabel 8. Continued

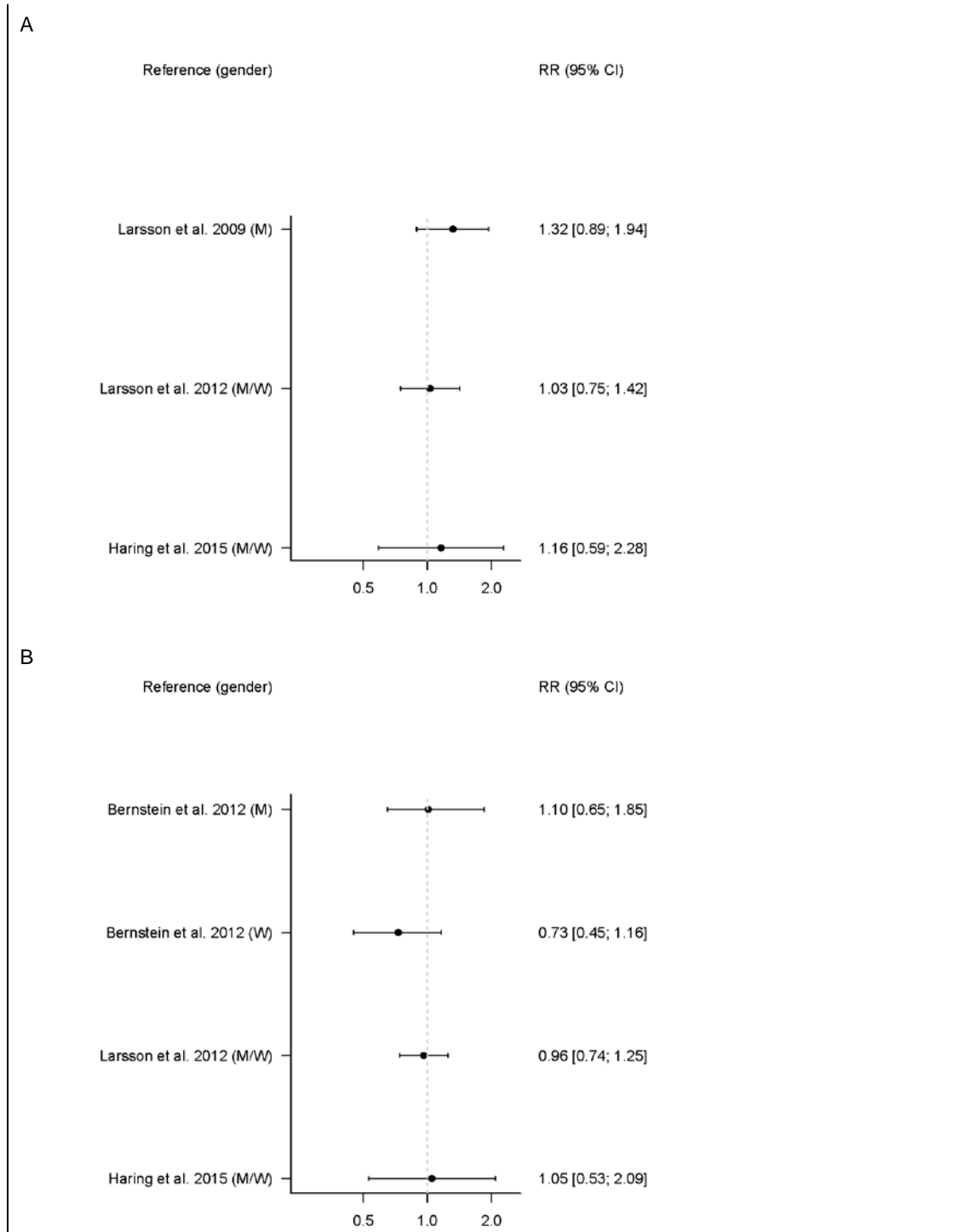
First author's last name	Publication year	Cohort name	Study origin	Recruitment year/period	Sex	Age at entry (year)	Sample size	Follow-up (year)	Number of events	Exposure	Exposure (data synthesis)
										Buttermilk for cheese	Not included
										Buttermilk for butter	Not included
										Cheese for butter	Cheese for butter

ARIC, indicates Atherosclerosis Risk in Communities; ATBC, Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention; EPIC-NL, European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Netherlands; HPFS, Health Professionals Follow-up Study; NHS, Nurses' Health Study.

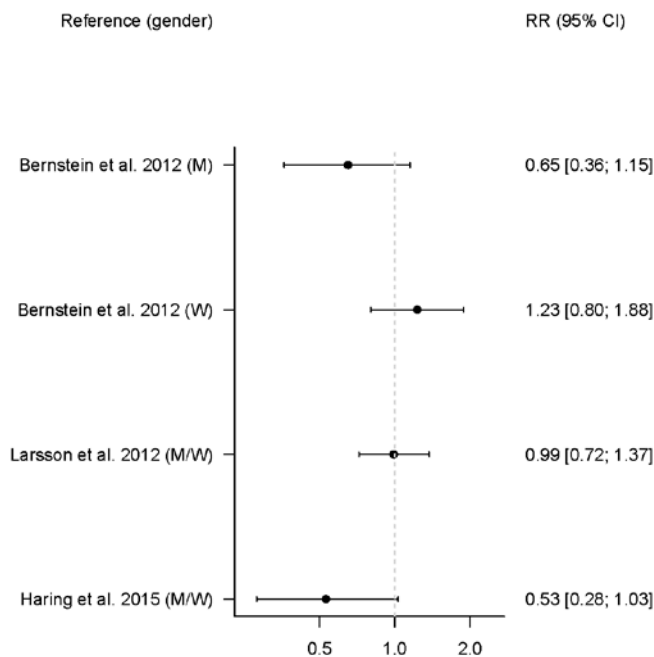
¹ Median and 80% central range.

Samlet indtag af mejeriprodukter, mejeriprodukter med lavt fedtindhold og mejeriprodukter med højt fedtindhold

Samlet set indikerede studierne ikke sammenhæng mellem samlet indtag af mejeriprodukter, indtag af mejeriprodukter med *lavt* fedtindhold eller indtag af mejeriprodukter med *højt* fedtindhold og risiko for hæmorrhagisk apopleksi (Figur 8).



C



Figur 8 Samlet indtag af mejeriprodukter (A), indtag af mejeriprodukter med *lavt* fedtindhold (B) og indtag af mejeriprodukter med *højt* fedtindhold (C) og risiko for hæmoragisk apopleksi. Højeste eksponeringskategori sammenlignet med laveste eksponeringskategori. Studierne udgør den lodrette akse i plottet. RR udgør den vandrette akse. De inkluderede studier udgør den lodrette akse i plottet. RR udgør den vandrette akse. Ud for hvert studie er der en gren (den horisontale linje) med et punkt, hvis placering angiver studiets RR. Grenen angiver tilhørende 95% CI. CI, sikkerhedsinterval; M, mænd; RR, risikoratio; W, kvinder.

Mælk

Der var ikke studier til at udføre hverken høj-lav- eller lineær dosis-respons-metaanalyse for indtag af mælk, mælk med *lavt* fedtindhold eller mælk med *højt* fedtindhold og risiko for hæmoragisk apopleksi.

Yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter

I høj-lav-metaanalysen af indtag af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter og risiko for hæmoragisk apopleksi blev 2 studier med 101.517 deltagere og 966 hæmoragisk apopleksi sygdomstilfælde inkluderet (samlet indtagsinterval 0-400 g per dag). Højeste kategori sammenlignet med laveste kategori af indtag af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter var ikke associeret med risiko for hæmoragisk apopleksi (Figur 9). Der var ikke studier til at udføre undergruppeanalyser.

Der var ikke studier til at udføre lineær dosis-respons-metaanalyse for indtag af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter og risiko for hæmoragisk apopleksi.

Der var ikke studier til at udføre hverken høj-lav- eller lineær dosis-respons-metaanalyse for indtag af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *lavt* eller *højt* fedtindhold og risiko for hæmoragisk apopleksi.

Ost

I høj-lav-metaanalysen af indtag af ost og risiko for h emoragisk apopleksi blev 2 studier med 101.517 deltagere og 966 h emoragisk apopleksi sygdomstilfælde inkluderet (samlet indtagsinterval 3-100 g per dag). Højeste kategori sammenlignet med laveste kategori af indtag af ost var ikke associeret med risiko for h emoragisk apopleksi (Figur 9). Der var ikke studier til at udføre undergruppeanalyser.

I overensstemmelse med fundene for høj-lav-metaanalysen af ost og h emoragisk apopleksi fandt vi ikke sammenhæng mellem indtag af ost og h emoragisk apopleksi for hver portion (20 g) højere indtag af ost per dag i lineær dosis-respons-metaanalyse (Figur 10). Der var ikke studier til at udføre undergruppeanalyser.

Der var ikke studier til at udføre hverken høj-lav- eller lineær dosis-respons-metaanalyse for indtag af ost med *lavt* eller *højt* fedtindhold og risiko for h emoragisk apopleksi

Smør

Der var ikke studier til at udføre hverken høj-lav- eller lineær dosis-respons-metaanalyse for indtag af smør og risiko for h emoragisk apopleksi.

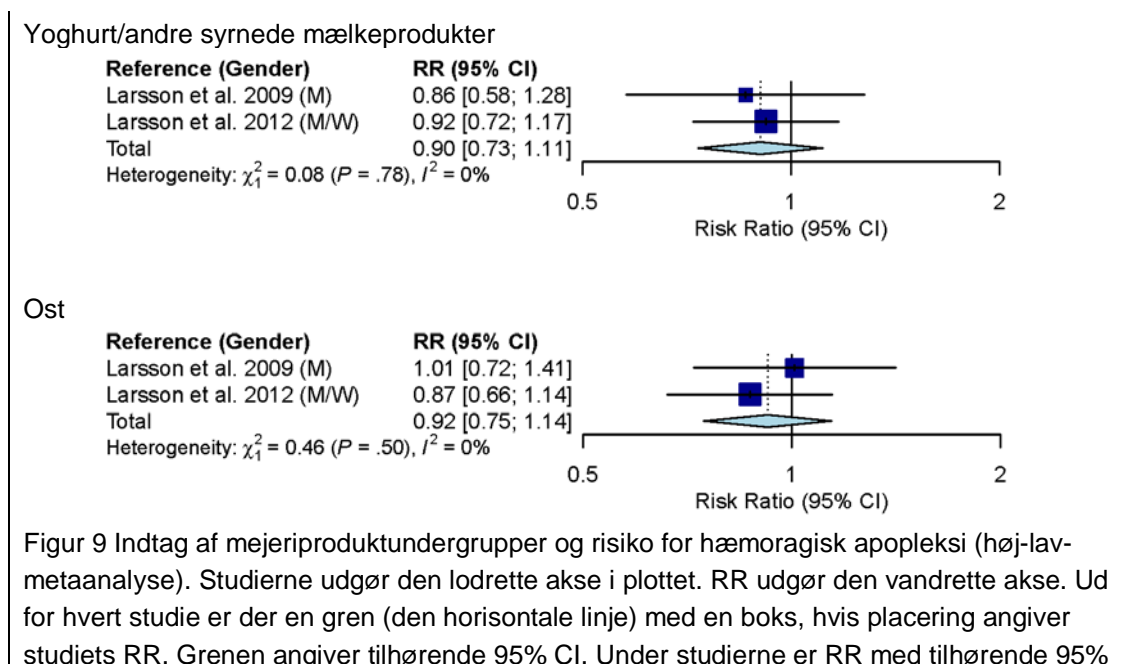
Sensitivitetsanalyser

Ingen af de inkluderede studier blev vurderet til høj risiko for bias, hvorfor sensitivitetsanalyser ikke var relevant.

Resultaterne fra fixed effects metaanalyserne viste det samme som resultaterne fra random effects metaanalyserne (data ikke vist).

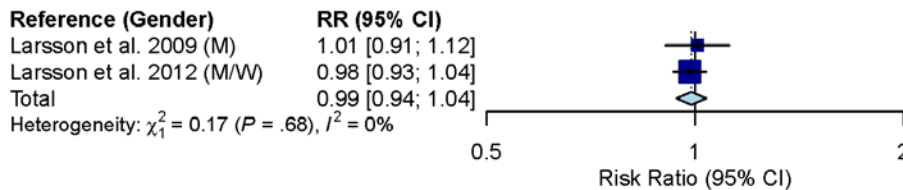
Publikationsbias

Der var ikke nok studier til at vurdere publikationsbias.



CI fra metaanalysen angivet med en diamant (benævnt total). Under total er statistisk test for heterogenitet angivet samt I^2 . CI, sikkerhedsinterval; M, mænd; RR, risikoratio; W, kvinder.

Ost



Figur 10 Indtag af ost og risiko for hæmragisk apopleksi (per 1 portion højere indtag/dag) (lineær dosis-respons-metaanalyse). For ost var portionsstørrelsen 20 g/dag. Studierne udgør den lodrette akse i plottet. RR udgør den vandrette akse. Ud for hvert studie er der en gren (den horisontale linje) med en boks, hvis placering angiver studiets RR. Grenen angiver tilhørende 95% CI. Under studierne er RR med tilhørende 95% CI fra metaanalysen angivet med en diamant (benævnt total). Under total er statistisk test for heterogenitet angivet samt I^2 . CI, sikkerhedsinterval; M, mænd; RR, risikoratio; W, kvinder.

Udbytning mellem mejeriproduktundergrupper

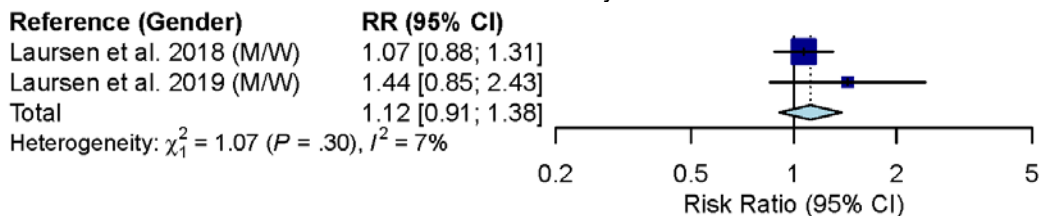
Sammenhænge mellem udbytning mellem mejeriproduktundergrupper og risiko for hæmragisk apopleksi blev undersøgt i 2 studier (lineær dosis-respons-metaanalyse). Vi fandt ikke nogen sammenhæng (Figur 11). Der var ikke studier til at udføre undergruppeanalyser.

Det ene [54] af de 2 [53,54] studier blev vurderet til høj risiko for bias. Men eftersom metaanalyserne kun inkluderede 2 studier, var der ikke data til at udføre sensitivitetsanalyser.

Resultaterne fra fixed effects metaanalyserne viste det samme som resultaterne fra random effects metaanalyserne (data ikke vist).

Der var ikke nok studier til at vurdere publikationsbias.

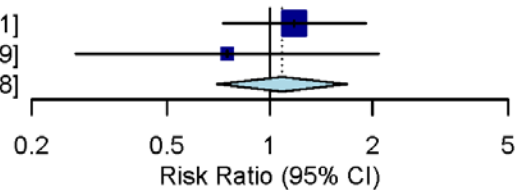
Mælk med lavt fedtindhold i stedet for mælk med højt fedtindhold



Yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *lavt* fedtindhold *i stedet for* yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *højt* fedtindhold

Reference (Gender)	RR (95% CI)
Laursen et al. 2018 (M/W)	1.18 [0.73; 1.91]
Laursen et al. 2019 (M/W)	0.75 [0.27; 2.09]
Total	1.09 [0.70; 1.68]

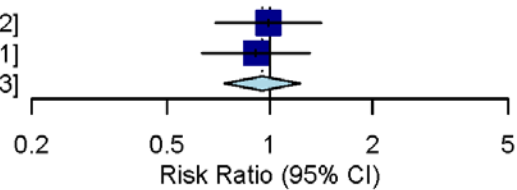
Heterogeneity: $\chi^2_1 = 0.62$ ($P = .43$), $I^2 = 0\%$



Yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *lavt* fedtindhold *i stedet for* mælk med *lavt* fedtindhold

Reference (Gender)	RR (95% CI)
Laursen et al. 2018 (M/W)	0.99 [0.69; 1.42]
Laursen et al. 2019 (M/W)	0.91 [0.63; 1.31]
Total	0.95 [0.74; 1.23]

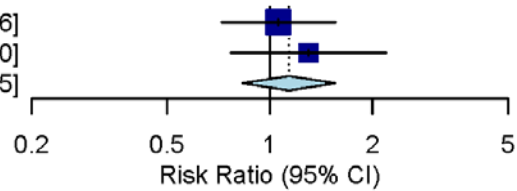
Heterogeneity: $\chi^2_1 = 0.10$ ($P = .75$), $I^2 = 0\%$



Yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *lavt* fedtindhold *i stedet for* mælk med *højt* fedtindhold

Reference (Gender)	RR (95% CI)
Laursen et al. 2018 (M/W)	1.06 [0.72; 1.56]
Laursen et al. 2019 (M/W)	1.30 [0.77; 2.20]
Total	1.14 [0.83; 1.55]

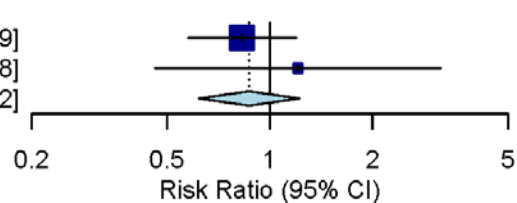
Heterogeneity: $\chi^2_1 = 0.38$ ($P = .54$), $I^2 = 0\%$



Yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *højt* fedtindhold *i stedet for* mælk med *lavt* fedtindhold

Reference (Gender)	RR (95% CI)
Laursen et al. 2018 (M/W)	0.83 [0.58; 1.19]
Laursen et al. 2019 (M/W)	1.21 [0.46; 3.18]
Total	0.87 [0.62; 1.22]

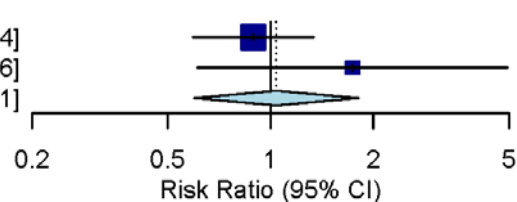
Heterogeneity: $\chi^2_1 = 0.51$ ($P = .47$), $I^2 = 0\%$



Yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *højt* fedtindhold *i stedet for* mælk med *højt* fedtindhold

Reference (Gender)	RR (95% CI)
Laursen et al. 2018 (M/W)	0.89 [0.59; 1.34]
Laursen et al. 2019 (M/W)	1.74 [0.61; 4.96]
Total	1.04 [0.60; 1.81]

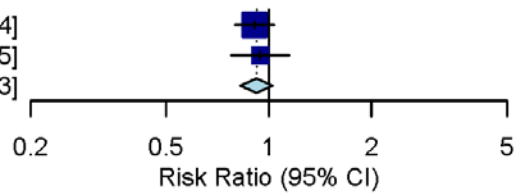
Heterogeneity: $\chi^2_1 = 1.36$ ($P = .24$), $I^2 = 27\%$



Ost i stedet for mælk med *lavt* fedtindhold

Reference (Gender)	RR (95% CI)
Laursen et al. 2018 (M/W)	0.91 [0.80; 1.04]
Laursen et al. 2019 (M/W)	0.94 [0.77; 1.15]
Total	0.92 [0.82; 1.03]

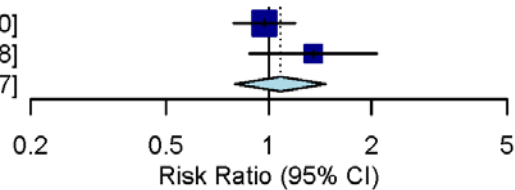
Heterogeneity: $\chi^2_1 = 0.09$ ($P = .77$), $I^2 = 0\%$



Ost i stedet for mælk med *højt* fedtindhold

Reference (Gender)	RR (95% CI)
Laursen et al. 2018 (M/W)	0.97 [0.79; 1.20]
Laursen et al. 2019 (M/W)	1.35 [0.88; 2.08]
Total	1.08 [0.80; 1.47]

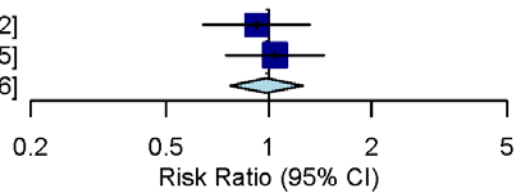
Heterogeneity: $\chi^2_1 = 1.83$ ($P = .18$), $I^2 = 45\%$



Ost i stedet for yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *lavt* fedtindhold

Reference (Gender)	RR (95% CI)
Laursen et al. 2018 (M/W)	0.92 [0.64; 1.32]
Laursen et al. 2019 (M/W)	1.04 [0.75; 1.45]
Total	0.98 [0.77; 1.26]

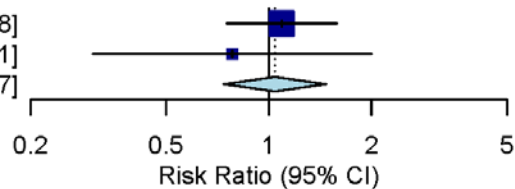
Heterogeneity: $\chi^2_1 = 0.25$ ($P = .62$), $I^2 = 0\%$



Ost i stedet for yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *højt* fedtindhold

Reference (Gender)	RR (95% CI)
Laursen et al. 2018 (M/W)	1.09 [0.75; 1.58]
Laursen et al. 2019 (M/W)	0.78 [0.30; 2.01]
Total	1.04 [0.74; 1.47]

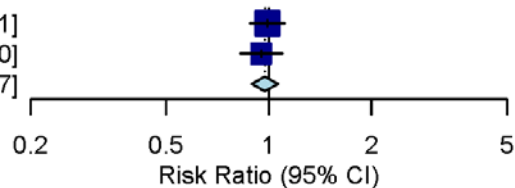
Heterogeneity: $\chi^2_1 = 0.41$ ($P = .52$), $I^2 = 0\%$



Ost i stedet for smør

Reference (Gender)	RR (95% CI)
Laursen et al. 2018 (M/W)	0.99 [0.88; 1.11]
Laursen et al. 2019 (M/W)	0.95 [0.82; 1.10]
Total	0.97 [0.89; 1.07]

Heterogeneity: $\chi^2_1 = 0.19$ ($P = .66$), $I^2 = 0\%$



Figur 11 Udbytning mellem mejeriproduktundergrupper og risiko for hæmoragisk apopleksi (per 1 portion/dag) (lineær dosis-respons-metaanalyse). For mælk og yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter var portionsstørrelsen 200 g/dag, for ost 20 g/dag og for smør 6 g/dag. Studierne udgør den lodrette akse i plottet. RR udgør den vandrette akse. Ud for hvert studie er der en gren (den horisontale linje) med en boks, hvis placering angiver studiets RR. Grenen angiver tilhørende 95% CI. Under studierne er RR med tilhørende 95% CI fra metaanalysen angivet med en diamant (benævnt total). Under total er statistisk test for heterogenitet angivet samt I^2 . CI, sikkerhedsinterval; M, mænd; RR, risikoratio; W, kvinder.

5.3 Diskussion

Vi fandt, at højere indtag af mælk med *højt* fedtindhold er associeret med højere risiko for IHS i både høj-lav-metaanalyse og lineær dosis-respons-metaanalyse. Vi observerede dog heterogenitet i høj-lav-metaanalysen, som hverken kunne forklares af forskellige effekter for køn eller kontinent. Der blev ikke observeret tegn på forskellige effekter i de inkluderede studier i lineær dosis-respons-analysen. Endvidere fandt vi, at højere indtag af ost er associeret med lavere risiko for IHS blandt kvinder, men ikke blandt mænd i høj-lav-metaanalyse. I lineær dosis-respons-metaanalyse var højere indtag af ost associeret med lavere risiko for IHS, og der var ikke tegn på forskellige effekter for køn. Vi fandt ikke sammenhænge mellem indtag af mælk, mælk med *lavt* fedtindhold, yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter, yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter uanset fedtindhold eller smør og risiko for IHS. Analyserne af indtag af ost med *lavt* eller *højt* fedtindhold og risiko for IHS viste heller ikke nogen sammenhænge, men de var behæftet med betydelig statistisk usikkerhed.

Højere indtag af mælk var associeret med lavere risiko for iskæmisk apopleksi i høj-lav-metaanalyse, men ikke i lineær dosis-respons-metaanalyse. Dog var retningen på associationen den samme i lineær dosis-respons-metaanalyse. Vi fandt ikke sammenhænge mellem indtag af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter, ost eller smør og risiko for iskæmisk apopleksi. Der var ikke studier til at undersøge sammenhænge mellem indtag af mælk med *lavt* eller *højt* fedtindhold, yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *lavt* eller *højt* fedtindhold eller ost med *lavt* eller *højt* fedtindhold og risiko for iskæmisk apopleksi.

Indtag af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter eller ost var ikke associeret med risiko for hæmoragisk apopleksi. Der var ikke studier til at undersøge sammenhænge mellem indtag af mælk, *mælk* med *lavt* eller *højt* fedtindhold, yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *lavt* eller *højt* fedtindhold, ost med *lavt* eller *højt* fedtindhold eller smør og risiko for hæmoragisk apopleksi.

Vi udførte ikke metaanalyse af sammenhænge mellem samlet indtag af mejeriprodukter eller mejeriprodukter med *lavt* eller *højt* fedtindhold og aterosklerotiske hjerte-kar-sygdomme eller hæmoragisk apopleksi, da mejeriprodukter er en heterogen fødevarergruppe. Ikke kun i forhold til næringsstofsammensætning, andre biologisk aktive stoffer og fysisk struktur, men også i forhold til portionsstørrelser. Det sidste har stor betydning ved sammenligning af personer med forskellig kostsammensætning i de statistiske analyser, da det samme antal portioner dækker over meget forskellige mængder og omvendt. Samlet set indikerede studierne dog ikke sammenhæng mellem samlet indtag af mejeriprodukter, indtag af mejeriprodukter med *lavt* fedtindhold eller indtag af mejeriprodukter med *højt* fedtindhold og risiko for aterosklerotiske hjerte-kar-sygdomme eller hæmoragisk apopleksi.

5.3.1 Styrker og begrænsninger

I vores systematiske oversigt gennemgik vi kohortestudier af både samlet indtag af mejeriprodukter og undergrupper heraf. Sammenhænge mellem indtag af mælk med *lavt* eller *højt* fedtindhold og indtag af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *lavt* eller *højt* fedtindhold er ikke undersøgt i tidligere systematiske oversigtsartikler. Endvidere gennemgik vi studier af undertyper af apopleksi (iskæmisk og hæmoragisk), i modsætning til tidligere

systematiske oversigtsartikler [61–66] (bortset fra 1 systematisk oversigtsartikel [67]), da årsagerne til de to sygdomme er forskellige. Hypertension er den væsentligste årsag til hæmoragisk apopleksi, hvorimod forhøjet LDL-kolesterol i blodet er en af de væsentligste årsager til udvikling af aterosklerose (herunder IHS, iskæmisk apopleksi og perifer karsygdom). Mejeriprodukter er en væsentlig kilde til mættet fedt i danskernes kost (se Kapitel 2), og det er velkendt, at mættet fedt generelt øger LDL-kolesterol i blodet sammenlignet med indtag af kulhydrater og umættet fedt [3,4]. Indholdet af forskellige typer af mættede fedtsyrer er dog forskelligt fra fødevarer til fødevarer, og der er videnskabelig dokumentation for, at forskellige typer af mættede fedtsyrer har divergerende effekter på hjerte-kar-sygdomme [3,4]. På grund af få studier var det dog ikke muligt at udføre analyser for flere af kombinationerne af indtag af mejeriproduktundergrupper og iskæmisk apopleksi og hæmoragisk apopleksi.

Endvidere på grund af få studier generelt var det for flere af de primære analyser ikke muligt at udføre undergruppeanalyser med henblik på at undersøge, om der var tegn på forskellige effekter i disse undergrupper, og dermed forklare eventuel heterogenitet observeret i den primære analyse. For eksempel var det kun muligt at udføre undergruppeanalyser efter længde af opfølgningstid for indtag af mælk og risiko for IHS. Ligeledes på grund af få studier generelt var der begrænset statistisk styrke til at påvise mulig heterogenitet i flere af de primære analyser. For eksempel fandt vi ikke tegn på heterogenitet i høj-lav metaanalysen af indtag af ost og risiko for IHS ($I^2 = 37\%$, $p_{\text{heterogenitet}} = 0,12$). Men i undergruppeanalyser efter køn fandt vi, at højere indtag af ost var associeret med lavere risiko for IHS blandt kvinder, men ikke blandt mænd.

Vi undersøgte konsekvenserne af lav metodologisk kvalitet i sensitivitetsanalyser, hvor studier, der blev vurderet til høj risiko for bias på baggrund af lav metodologisk kvalitet, blev ekskluderet. Kun 2 studier [42,54] ud af de 31 studier [27–44,46–49,51–56,58–60] blev vurderet til høj risiko for bias. Efter eksklusion af studiet af Talaei et al. 2019 [42], hvor sammenhængen mellem indtag af mælk med højt fedtindhold og risiko for IHS blev undersøgt, var sammenhængen mellem højere indtag af mælk med *højt* fedtindhold og højere risiko for IHS ikke længere statistisk signifikant i hverken høj-lav-metaanalyse eller i lineær dosis-respons-metaanalyse. Men retningen på associationerne var den samme som i de primære analyser. Det var ikke muligt at undersøge konsekvenserne af lav metodologisk kvalitet i metaanalyserne, hvor studiet af Laursen et al. 2019 [54] indgik, da der kun indgik to studier i disse analyser.

Desuden skal det nævnes, at på grund af få studier generelt var det ikke muligt at udføre Egger's test for publikationsbias i flere af de primære analyser. Ligeledes på grund af få studier generelt var der begrænset statistisk styrke til at påvise mulig publikationsbias. Et eksempel er analyserne af indtag af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter og risiko for IHS, hvor funnel plots indikerede mangel på symmetri for mindre studier i både høj-lav- og lineær dosis-respons-metaanalyse, men hvor publikationsbias kun blev påvist i høj-lav-metaanalyse. Plottene indikerede, at mindre studier, der peger i retning af en invers sammenhæng, ikke bliver publiceret. Eftersom alle store studier generelt bliver publiceret, og det fælles effektestimater pegede i retning af en invers sammenhæng i både høj-lav- og lineær dosis-respons-metaanalyse, indikerer det, at sammenhængen er undervurderet. Der blev ikke påvist publikationsbias i andre af de primære analyser, men eftersom der generelt var begrænset statistisk styrke til at påvise mulig publikationsbias, kan bias ikke udelukkes.

Endelig skal det nævnes, at nærværende oversigt og metaanalyse er baseret på kohortestudier, hvorfor residual confounding ikke kan udelukkes. De fleste studier kontrollerede dog for etablerede risikofaktorer for IHS og iskæmisk apopleksi.

5.3.2 Aterosklerotiske hjerte-kar-sygdomme

Guo et al. 2017 [65] udførte en systematisk oversigt og metaanalyse af kohortestudier af indtag af mælk, yoghurt og ost og risiko for IHS og fandt ingen sammenhænge. Gennemgangen af kohortestudierne af indtag af mælk og risiko for IHS blev efterfølgende opdateret af Soedamah-Muthu & de Goede 2018 [68] med 1 kohortestudie [42]. Forfatterne fandt, i overensstemmelse med deres tidligere oversigt, ingen sammenhæng. Ligeledes fandt vi ingen sammenhæng mellem indtag af mælk eller yoghurtprodukter/andre syrnede mælkeprodukter og IHS. Men vi observerede en invers sammenhæng mellem indtag af ost og risiko for IHS, hvilket er i overensstemmelse med en systematisk oversigt og metaanalyse af kohortestudier af sammenhæng mellem indtag af ost og IHS af Chen et al. 2017 [64]. Endvidere i en systematisk oversigt over randomiserede interventionsstudier blev effekten af indtag af ost sammenlignet med indtag af smør og andre mejeriprodukter på LDL-kolesterol undersøgt [69]. Forfatterne konkluderede, at indtag af fast ost sammenlignet med indtag af smør reducerede LDL-kolesterol, og at det kan skyldes effekter af calcium, forskellige typer af mættede fedtsyrer og/eller fødevarematricerne [69]. Vi fandt ingen sammenhæng mellem indtag af smør og risiko for IHS, hvilket er i overensstemmelse med fundene fra en tidligere systematisk oversigt og metaanalyse af Pimpin et al. 2016 [63]. Men i et nyt studie [70] af substitutioner mellem mejeriprodukter og risiko for IHS, publiceret efter endt litteratursøgning, blev der ikke observeret en sammenhæng mellem udbytning af smør med ost. Resultaterne i oversigten af Chen et al. 2017 [64] pegede i retning af en kønsspecifik effekt af ost på risiko for IHS i overensstemmelse med vores fund. Der var en invers sammenhæng blandt kvinder, men ikke blandt mænd [64]. Forskellen var dog ikke statistisk signifikant. Chen et al. 2017 [64] gennemgik også kohortestudier af sammenhængen mellem indtag af ost med *lavt* fedtindhold og indtag af ost med *højt* fedtindhold og risiko for IHS og fandt ingen sammenhænge, hvilket også er i overensstemmelse med vores fund. Det skal dog nævnes, at der er få studier, der har rapporteret sammenhænge efter fedtindhold i ost. Oversigten af Chen et al. 2017 [64] inkluderede 2 studier [29,31] af ost med *lavt* fedtindhold og 1 studie [31] af ost med *højt* fedtindhold. Vi inkluderede henholdsvis 3 [29,31,40] og 2 studier [31,40] (høj-lav-metaanalyse). de Goede et al. 2015 [69] identificerede 3 randomiserede interventionsstudier, der har undersøgt effekten af indtag af fedtmodificeret ost (lavere indhold af mættet fedt) sammenlignet med indtag af regulær ost på LDL-kolesterol. 2 af de 3 studier indikerede en positiv effekt. Desuden identificerede de Goede et al. 2015 [69] 2 randomiserede interventionsstudier, der har undersøgt effekten af indtag af ost sammenlignet med indtag af mælk på LDL-kolesterol. Resultaterne indikerede en positiv effekt. Studiet af Kvist et al. 2019 [70] viste, at udbytning af mælk med ost var associeret med lavere risiko for IHS.

Det skal nævnes, at Guo et al. 2017 [65], Chen et al. 2017 [64] og Pimpin et al. 2016 [63] både inkluderede kohortestudier, hvor udfaldet var total IHS, og kohortestudier, hvor udfaldet var fatal IHS, i deres oversigter. Vi, derimod, inkluderede kun kohortestudier, hvor udfaldet var total IHS, da studier på total IHS og studier på fatal IHS konceptuelt omhandler noget forskelligt. Studier af IHS uden hensyn til, hvordan det går patienterne, er studier af ætiologi. Studier af fatal IHS er studier af ætiologi og prognose (overlevelse med IHS). I undergruppeanalyser efter udfald fandt

Chen et al. 2017 [64] en invers sammenhæng mellem indtag af ost og risiko for IHS, men ingen sammenhæng mellem indtag af ost og risiko for fatal IHS ($p_{\text{heterogenitet}} = 0,16$).

Vi gennemgik også kohortestudier af sammenhænge mellem indtag af mælk med *lavt* fedtindhold og indtag af mælk med *højt* fedtindhold og risiko for IHS og fandt ingen sammenhæng for mælk med *lavt* fedtindhold og risiko for IHS, men en direkte sammenhæng for mælk med *højt* fedtindhold. Endvidere gennemgik vi kohortestudier af sammenhængen mellem indtag af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *lavt* fedtindhold og indtag af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *højt* fedtindhold og risiko for IHS og fandt ingen sammenhænge. Ligesom for ost var der få studier, der rapporterede sammenhænge efter fedtindhold i yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter.

Få kohortestudier har rapporteret sammenhænge for indtag af mejeriproduktundergrupper og risiko for iskæmisk apopleksi. de Goede et al. 2016 [67] udførte en systematisk oversigt og metaanalyse af kohortestudier af indtag af mælk og risiko for apopleksi. I undergruppeanalyser efter undertyper af apopleksi (iskæmisk og hæmoragisk) fandt de ikke sammenhæng mellem indtag af mælk og risiko for iskæmisk apopleksi. Dog pegede resultaterne i retning af en invers sammenhæng i overensstemmelse med vores fund. de Goede et al. 2016 [67] inkluderede både kohortestudier, hvor udfaldet var total iskæmisk apopleksi [44,46,48], og kohortestudier, hvor udfaldet var fatal iskæmisk apopleksi [71]. Vi, derimod, inkluderede kun kohortestudier, hvor udfaldet var total iskæmisk apopleksi [39,44,48]. Larsson et al. 2009 [46] rapporterede sammenhænge efter fedtindhold og var derfor ikke inkluderet i vores metaanalyse af samlet indtag af mælk. Vi gennemgik også kohortestudier af sammenhænge mellem indtag af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter og ost og risiko for iskæmisk apopleksi og fandt ingen sammenhænge.

I de fleste studier var der kontrolleret for total energiindtag i de statistiske analyser, hvilket forebygger confounding. Det betyder samtidig, at personer med samme energiindtag, men med forskellig kostsammensætning, blev sammenlignet. Fortolkningen af resultaterne er derfor risiko for aterosklerotiske hjerte-kar-sygdomme eller hæmoragisk apopleksi associeret med et højere indtag af et givet mejeriprodukt i stedet for indtag af andre ikke specificerede fødevarer. Disse andre fødevarer er hver især forbundet med enten højere, lavere eller ingen risiko for udvikling af sygdom. Det er derfor vigtigt at specificere udbytningen mellem fødevarer i de statistiske analyser. To studier [53,54] undersøgte udbytninger mellem mejeriproduktundergrupper og risiko for iskæmisk apopleksi. Studierne konkluderede hver især, at indtag af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *højt* fedtindhold i stedet for indtag af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *lavt* fedtindhold, ost eller mælk uanset fedtindhold var associeret med lavere risiko for iskæmisk apopleksi. Men random effects metaanalyserne viste ikke statistisk signifikante sammenhænge mellem udbytning mellem disse mejeriproduktundergrupper og iskæmisk apopleksi. Det skyldes den samlede usikkerhed i studierne [53,54], og at studiet af Laursen et al. 2018 [53] blev vægtet højere end studiet af Laursen et al. 2019 [54]. Sagt med andre ord var effekterne i de to studier så forskellige, at de indikerer en betydelig studie-til-studie variation, der gør, at random effects modellen ikke kan udelukke, at et hypotetisk tredje studie, hvor effektestimatet vil være behæftet med denne betydelige usikkerhed, vil vise statistisk insignifikans. Til sammenligning viste fixed effects metaanalyserne statistisk signifikante sammenhænge i overensstemmelse med resultaterne fra hver af de to studier. Det skyldes, at fixed effects modellen antager, at effekten af eksponeringen er den samme i begge

studier, hvorfor det fælles effektestimater blev mere præcist bestemt (smallere CI) sammenlignet med random effects modellen. Det skal dog understreges, at generelt var tests for heterogenitet statistisk signifikante eller grænsesignifikante, hvorfor fixed effects modellen ikke er velegnet til at beskrive sammenhænge, da det indikerer, at en væsentlig andel af usikkerheden i random effects modellen skyldes studie-til-studie variation.

5.3.3 Hæmoragisk apopleksi

Få kohortestudier har rapporteret sammenhænge for indtag af mejeriproduktundergrupper og risiko for hæmoragisk apopleksi. de Goede et al. 2016 [67] observerede ikke nogen sammenhæng mellem indtag af mælk og risiko for hæmoragisk apopleksi i deres systematiske oversigt. Dog pegede resultaterne i retning af en invers sammenhæng. de Goede et al. 2016 [67] inkluderede både kohortestudier, hvor udfaldet var total hæmoragisk apopleksi [46,48], og kohortestudier, hvor udfaldet var fatal hæmoragisk apopleksi [71]. Vi udførte ikke metaanalyse af indtag af mælk og risiko for hæmoragisk apopleksi, da vi kun identificerede 1 studie [48] på total hæmoragisk apopleksi. Larsson et al. 2009 [46] rapporterede sammenhænge efter fedtindhold. Vi udførte, derimod, metaanalyse af indtag af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter og ost og risiko for total hæmoragisk apopleksi, baseret på studierne af Larson et al. 2009 [46] og Larsson et al. 2012 [48], og fandt ingen sammenhænge. Endvidere fandt vi ingen sammenhænge mellem udbytninger mellem mejeriproduktundergrupper og risiko for hæmoragisk apopleksi.

5.4 Delkonklusion

Vi identificerede ikke nogen systematiske vidensopsummeringer publiceret i perioden efter det videnskabelige grundlag for De officielle Kostråd 2013.

I vores systematiske oversigt fandt vi ikke sammenhænge mellem indtag af **mælk** eller mælk med *lavt* fedtindhold og risiko for IHS, men vi fandt, at højere indtag af mælk med *højt* fedtindhold er associeret med højere risiko for IHS. Endvidere fandt vi, at højere indtag af mælk er associeret med lavere risiko for iskæmisk apopleksi. Der var ikke studier til at undersøge sammenhænge mellem indtag af mælk med *lavt* eller *højt* fedtindhold og udvikling af iskæmisk apopleksi, og der var ikke studier til at undersøge sammenhænge mellem hverken indtag af mælk eller indtag af mælk med *lavt* eller *højt* fedtindhold og risiko for hæmoragisk apopleksi.

Vi observerede hverken sammenhænge mellem indtag af **yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter** eller indtag af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter uanset fedtindhold og risiko for IHS. Ligeledes observerede vi ikke sammenhænge mellem indtag af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter og risiko for iskæmisk eller hæmoragisk apopleksi. Der var ikke studier til at undersøge sammenhænge mellem indtag af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *lavt* eller *højt* fedtindhold og risiko for iskæmisk eller hæmoragisk apopleksi.

Vi fandt, at højere indtag af **ost** er associeret med lavere risiko for IHS blandt kvinder, men ikke blandt mænd i høj-lav-metaanalyse. I lineær dosis-respons-metaanalyse var højere indtag af ost associeret med lavere risiko for IHS, og der var ikke tegn på forskellige effekter for køn. Vi fandt ikke sammenhænge mellem indtag af ost med *lavt* eller *højt* fedtindhold og risiko for IHS.

Endvidere fandt vi ikke sammenhænge mellem indtag af ost og risiko for iskæmisk eller hæmoragisk apopleksi. Der var ikke studier til at undersøge sammenhænge mellem indtag af ost med *lavt* eller *højt* fedtindhold og risiko for iskæmisk eller hæmoragisk apopleksi.

Indtag af **smør** var ikke associeret med risiko for IHS eller iskæmisk apopleksi. Der var ikke studier til at undersøge sammenhæng mellem indtag af smør og risiko for hæmoragisk apopleksi.

Vi udførte ikke metaanalyse af sammenhænge mellem samlet indtag af mejeriprodukter eller mejeriprodukter med *lavt* eller *højt* fedtindhold og aterosklerotiske hjerte-kar-sygdomme eller hæmoragisk apopleksi, da mejeriprodukter er en heterogen fødevaregruppe. Samlet set indikerede studierne dog ikke sammenhæng mellem samlet indtag af mejeriprodukter, indtag af mejeriprodukter med *lavt* fedtindhold eller indtag af mejeriprodukter med *højt* fedtindhold og risiko for aterosklerotiske hjerte-kar-sygdomme eller hæmoragisk apopleksi.

Fundene på indtag af mælk, yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter, ost, ost med *lavt* eller *højt* fedtindhold og smør er i overensstemmelse med konklusionerne i tidligere systematiske oversigtsartikler. Sammenhænge mellem indtag af mælk med *lavt* eller *højt* fedtindhold og indtag af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *lavt* eller *højt* fedtindhold er ikke undersøgt tidligere i systematiske oversigtsartikler. Fremtidige kohortestudier, særligt studier af substitutioner mellem mejeriproduktundergrupper og studier der undersøger kønsforskelle, er berettiget. Endvidere er der kun udført få kohortestudier af indtag af mejeriproduktundergrupper og udvikling af iskæmisk apopleksi og hæmoragisk apopleksi, og der blev ikke identificeret nogen studier på udvikling af perifer karsygdom. Flere studier er berettiget.

6. Mejeriprodukter og T2D

6.1 Vidensopsummeringer, oversigtsartikler og konsensusrapporter

I alt blev 2063 studier identificeret via MEDLINE (via PubMed) og EMBASE. Titler på og resuméer af studierne blev screenet mod inklusionskriterierne, og 36 studier blev hentet og hele teksten screenet mod inklusionskriterierne, hvilket resulterede i udvælgelse af 10 systematiske oversigtsartikler [62,63,68,72–78]. Der blev ikke identificeret konsensusrapporter via litteratursøgningen, og der blev ikke identificeret systematiske vidensopsummeringer via litteratursøgningen eller via manuel søgning.

Systematiske oversigtsartikler

I en gennemgang af kohortestudier af indtag af mejeriprodukter og risiko for T2D fandt Gao et al. 2013 [72], at højere samlet indtag af mejeriprodukter og højere indtag af mejeriprodukter med *lavt* fedtindhold, mælk med *lavt* fedtindhold, yoghurt og ost er associeret med lavere risiko for T2D. Derimod fandt de ingen sammenhæng for mejeriprodukter med *højt* fedtindhold, mælk og mælk med *højt* fedtindhold. Gennemgangen af kohortestudier af samlet indtag af mejeriprodukter og indtag af yoghurt blev efterfølgende opdateret af Chen et al. 2014 [73]. I overensstemmelse med Gao et al. 2013 [72] fandt Chen et al. 2014 [73], at højere indtag af yoghurt er associeret med lavere risiko for T2D. Men de fandt ingen sammenhæng for samlet indtag af mejeriprodukter og risiko for T2D.

I en gennemgang af kohortestudier af indtag af smør og risiko for T2D fandt Pimpin et al. 2016 [63], at højere indtag af smør var associeret med lavere risiko for T2D.

Khoramdad et al. 2017 [74] udførte en oversigt over kohortestudier af samlet indtag af mejeriprodukter, indtag af mejeriprodukter med *lavt* fedtindhold og indtag af mejeriprodukter med *højt* fedtindhold og risiko for T2D. Forfatterne konkluderede, at højere samlet indtag af mejeriprodukter og højere indtag af mejeriprodukter med *lavt* fedtindhold var associeret med lavere risiko for T2D. De fandt ingen sammenhæng for indtag af mejeriprodukter med *højt* fedtindhold og risiko for T2D.

Micha et al. 2017 [75] gennemgik den videnskabelige dokumentation for effekten af kostfaktorer (herunder yoghurt) på udvikling af T2D og konkluderede, at øget indtag af yoghurt mindsker risiko for T2D.

Schwingshackl et al. 2017 [76] gennemgik den videnskabelige dokumentation for effekten af fødevarergrupper (herunder samlet indtag af mejeriprodukter, mejeriprodukter med *lavt* fedtindhold og mejeriprodukter med *højt* fedtindhold) på udvikling af T2D og fandt, at højere samlet indtag af mejeriprodukter mindsker risiko for T2D. Der var en grænsesignifikant invers sammenhæng mellem indtag af mejeriprodukter med *lavt* fedtindhold og risiko for T2D og ingen sammenhæng mellem indtag af mejeriprodukter med *højt* fedtindhold og risiko for T2D.

I en gennemgang af kohortestudier af samlet indtag af mejeriprodukter samt undergrupper heraf (indtag af mejeriprodukter med *lavt* fedtindhold, indtag af mejeriprodukter med *højt* fedtindhold, mælk, yoghurt og ost) og risiko for T2D konkluderede Gijsbers et al. 2016 [77], at indtag af

mejeriprodukter muligvis er associeret med en lavere risiko for T2D. Gennemgangen af kohortestudier blev efterfølgende opdateret af Soedamah-Muthu & de Goede 2018 [68]. Forfatterne konkluderede, i overensstemmelse med Gijsbers et al. 2016 [77], at sammenhænge mellem indtag af mejeriprodukter og risiko for T2D er neutrale eller inverse.

Systematiske oversigtsartikler af oversigtsartikler

I en oversigtsartikel af oversigtsartikler af kohortestudier af indtag af mejeriprodukter og risiko for T2D konkluderede Drouin-Chartier et al. 2016 [62], at der er videnskabelig dokumentation for, at højere indtag af mejeriprodukter med *lavt* fedtindhold og yoghurt mindsker risiko for T2D (høj-kvalitet evidens ifølge tilpasset Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) skala). Derudover konkluderede de, at der er videnskabelig dokumentation for, at højere samlet indtag af mejeriprodukter og højere indtag af ost mindsker risiko for T2D (moderat-kvalitet evidens ifølge tilpasset GRADE skala), og at indtag af mejeriprodukter med *højt* fedtindhold og indtag af mælk ikke påvirker risiko for T2D (moderat-kvalitet evidens ifølge tilpasset GRADE skala). I en nyere oversigtsartikel af oversigtsartikler af kohortestudier af indtag af mejeriprodukter og risiko for T2D konkluderede Alvarez-Bueno et al. 2019 [78] i overensstemmelse med Drouin-Chartier et al. 2016 [62], at der er videnskabelig dokumentation for, at højere samlet indtag af mejeriprodukter, især højere indtag af mejeriprodukter med *lavt* fedtindhold og yoghurt, men også højere indtag af ost, mindsker risiko for T2D.

6.2 Delkonklusion

Vi identificerede ikke nogen systematiske vidensopsummeringer publiceret i perioden efter det videnskabelige grundlag for De officielle Kostråd 2013.

Samlet set konkluderer systematiske oversigtsartikler af indtag af mejeriprodukter og risiko for T2D, publiceret i perioden efter det videnskabelige grundlag for De officielle Kostråd 2013, at højere samlet indtag af mejeriprodukter og højere indtag af mejeriprodukter med *lavt* fedtindhold er associeret med lavere risiko for T2D, og at højere indtag af mejeriprodukter med *højt* fedtindhold ikke er associeret med risiko for T2D. Derudover konkluderer de, at højere indtag af **yoghurt** og **ost** er associeret med lavere risiko for T2D, og at indtag af **mælk** ikke er associeret med risiko for T2D. Indtag af **smør** og risiko for T2D blev undersøgt i 1 systematisk oversigtsartikel, der viste invers sammenhæng. Endvidere blev indtag af mælk med *lavt* eller *højt* fedtindhold og risiko for T2D undersøgt i 1 systematisk oversigtsartikel, der viste invers sammenhæng for mælk med *lavt* fedtindhold og ingen sammenhæng for mælk med *højt* fedtindhold. Vi identificerede ikke nogen systematiske oversigtsartikler, der har gennemgået litteratur omhandlende indtag af yoghurt med *lavt* eller *højt* fedtindhold eller ost med *lavt* eller *højt* fedtindhold og risiko for T2D.

7. Mejeriprodukter og MetS

7.1 Vidensopsummeringer, oversigtsartikler og konsensusrapporter

I alt blev 568 studier identificeret via MEDLINE (via PubMed) og EMBASE. Titler på og resuméer af studierne blev screenet mod inklusionskriterierne, og 22 studier blev hentet og hele teksten screenet mod inklusionskriterierne, hvilket resulterede i udvælgelse af 5 systematiske oversigtartikler [62,79–82] og en konsensusrapport [83]. Derudover blev der identificeret 1 systematisk oversigtsartikel via manuel søgning [84]. Der blev ikke identificeret systematiske vidensopsummeringer via litteratursøgningen eller via manuel søgning.

Konsensusrapporter

I en konsensusrapport publiceret i 2017 omhandlende livsstilsanbefalinger til forebyggelse og behandling af MetS konkluderede eksperterne, at der ikke er videnskabelig dokumentation for at begrænse indtag af mejeriprodukter med henblik på at forebygge MetS [83].

Systematiske oversigtsartikler

I en gennemgang af observerende studier af samlet indtag af mejeriprodukter og risiko for MetS fandt Chen et al. 2015 [79], at højere samlet indtag af mejeriprodukter var associeret med lavere risiko for MetS. Ligeledes gennemgik Kim & Je 2016 [80] observerende studier af samlet indtag af mejeriprodukter og risiko for MetS og fandt, at højere samlet indtag af mejeriprodukter var associeret med lavere risiko for MetS.

Sayon-Orea et al. 2017 [81] udførte en oversigt over kohortestudier af indtag af yoghurt og risiko for MetS og konkluderede, at studierne samlet set indikerer, at højere indtag af yoghurt er associeret med lavere risiko for MetS.

I en gennemgang af observerende studier af samlet indtag af mejeriprodukter, indtag af mælk og indtag af yoghurt og risiko for MetS fandt Lee et al. 2018 [82] inverse sammenhænge for samlet indtag af mejeriprodukter, indtag af mælk og indtag af yoghurt og risiko for MetS.

I en gennemgang af kohortestudier af samlet indtag af mejeriprodukter samt undergrupper heraf fandt Mena-Sánchez et al. 2019 [84], at højere samlet indtag af mejeriprodukter og højere indtag af mejeriprodukter med *lavt* fedtindhold, mælk, yoghurt og yoghurt uanset fedtindhold er associeret med lavere risiko for MetS. Indtag af mejeriprodukter med *højt* fedtindhold var ikke associeret med risiko for MetS. Der var ikke studier til at undersøge sammenhængen mellem indtag af ost og risiko for MetS.

Systematiske oversigtsartikler af oversigtsartikler

I en oversigtsartikel af oversigtsartikler af indtag af mejeriprodukter og risiko for MetS konkluderede Drouin-Chartier et al. 2016 [62], at der er videnskabelig dokumentation for, at højere samlet indtag af mejeriprodukter og højere indtag af mælk mindsker risiko for MetS (moderat-kvalitet evidens ifølge tilpasset GRADE skala).

7.2 Delkonklusion

Vi identificerede ikke nogen systematiske vidensopsummeringer publiceret i perioden efter det videnskabelige grundlag for De officielle Kostråd 2013.

Samlet set konkluderer systematiske oversigtsartikler af indtag af mejeriprodukter og risiko for MetS, publiceret i perioden efter det videnskabelige grundlag for De officielle Kostråd 2013, at højere samlet indtag af mejeriprodukter er associeret med lavere risiko for MetS. Derudover konkluderer de, at højere indtag af **mælk** og **yoghurt** er associeret med lavere risiko for MetS. Indtag af mejeriprodukter med *lavt* eller *højt* fedtindhold og risiko for MetS blev undersøgt i 1 systematisk oversigtsartikel, der viste invers sammenhæng for mejeriprodukter med *lavt* fedtindhold og ingen sammenhæng for mejeriprodukter med *højt* fedtindhold. Endvidere blev indtag af yoghurt med *lavt* eller *højt* fedtindhold og ost undersøgt i den ene oversigtsartikel. Oversigtsartiklen viste inverse sammenhænge for både yoghurt med *lavt* fedtindhold og yoghurt med *højt* fedtindhold. Der var ikke studier til at undersøge sammenhængen mellem indtag af **ost** og risiko for MetS. Vi identificerede ikke nogen systematiske oversigtsartikler, der har gennemgået litteratur omhandlende indtag af mælk med *lavt* eller *højt* fedtindhold, ost med *lavt* eller *højt* fedtindhold eller **smør** og risiko for MetS.

8. Konklusion

Samlet set peger litteraturen omhandlende indtag af mejeriprodukter og udvikling af hjerte-kar-sygdomme, T2D og MetS på, at indtag af mælk, yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter, ost og smør er associeret med lavere risiko, eller at der ikke er sammenhæng. Vi fandt dog i vores systematiske oversigt, at højere indtag af mælk med *højt* fedtindhold er associeret med højere risiko for IHS.

I vores systematiske oversigt gennemgik vi kohortestudier af indtag af mejeriprodukter og risiko for aterosklerotiske hjerte-kar-sygdomme og hæmorrhagisk apopleksi. Sammenhænge mellem indtag af mælk med *lavt* eller *højt* fedtindhold og indtag af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *lavt* eller *højt* fedtindhold er ikke undersøgt i tidligere systematiske oversigtsartikler. Fremtidige kohortestudier, særligt studier af substitutioner mellem mejeriproduktundergrupper, er berettiget, da effekten af et givet mejeriprodukt afhænger af, hvilken fødevarer eller hvilket mix af andre fødevarer mejeriproduktet erstatter i kosten. Fund fra studier på substitutioner mellem mejeriproduktundergrupper kan bruges direkte i fødevarer baserede kostråd til befolkningen (for eksempel fund fra studier af effekten af at bytte mælk med *højt* fedtindhold ud med mælk med *lavt* fedtindhold). Kun få kohortestudier har specificeret substitutioner. Det betyder, at et givet mejeriprodukt blev sammenlignet med et mix af andre fødevarer i de fleste af de inkluderede studier. Endvidere er studier, der undersøger kønsforskelle, særligt berettiget. Vi fandt, at højere indtag af ost er associeret med lavere risiko for IHS blandt kvinder, men ikke blandt mænd i høj-lav-metaanalyse. I lineær dosis-respons-metaanalyse var højere indtag af ost associeret med lavere risiko for IHS, og der var ikke tegn på forskellige effekter for køn. Endelig er der kun udført få kohortestudier af indtag af mejeriproduktundergrupper og udvikling af undertyper af apopleksi (iskæmisk og hæmorrhagisk), og der blev ikke identificeret nogen studier på udvikling af perifer karsygdom. Flere studier er berettiget.

Vi identificerede ikke nogen systematiske oversigtsartikler, der har gennemgået litteratur omhandlende:

- indtag af mælk med *lavt* eller *højt* fedtindhold og risiko for MetS
- indtag af yoghurt med *lavt* eller *højt* fedtindhold og risiko for T2D
- indtag af ost med *lavt* eller *højt* fedtindhold og risiko for T2D eller MetS
- indtag af smør og risiko for MetS

Endvidere identificerede vi ikke nogen systematiske vidensopsummeringer omhandlende hjerte-kar-sygdomme, T2D eller MetS.

9. Referencer

1. Tetens I, Andersen LB, Astrup A, Gondolf UH, Hermansen K, Jakobsen MU, et al. Evidensgrundlaget for danske råd om kost og fysisk aktivitet. National Food Institute, Technical University of Denmark, Søborg; 2013.
2. Fødevarestyrelsen. De officielle Kostråd. 2013. Available from: <https://altomkost.dk/raad-og-anbefalinger/de-officielle-kostraad/>. Accessed 19 Jan 2020.
3. Wang DD, Hu FB. Dietary fat and risk of cardiovascular disease: Recent controversies and advances. *Annu Rev Nutr.* 2017;37:423–46.
4. 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.
5. Astrup A, Dyerberg J, Elwood P, Hermansen K, Hu FB, Jakobsen MU, et al. The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: Where does the evidence stand in 2010? *Am J Clin Nutr.* 2011;93:684–8.
6. Pedersen A, Christensen T, Matthiessen J, Knudsen VK, Sørensen MR, Biloft-Jensen A, et al. Danskernes kostvaner 2011-2013. Hovedresultater. National Food Institute, Technical University of Denmark, Søborg; 2015.
7. Nasjonalt råd for ernæring. Kostråd for å fremme folkehelsen og forebygge kroniske sykdommer. Metodologi og vitenskapelig kunnskapsgrunnlag. Helsedirektoratet, Oslo; 2011.
8. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: A global perspective. Washington DC: AICR; 2007.
9. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: A global perspective. Systematic literature review specification manual. 2006.
10. Nordic Council of Ministers. Nordic Nutrition Recommendations 2012. Integreting nutrition and physical activity. 5th ed. Nordic Council of Ministers; 2014.
11. Burlingame B, Nishida C, Uauy R, Weisell R. Fats and fatty acids in human nutrition: Introduction. *Ann Nutr Metab.* 2009;55:5–7.
12. Food and Agriculture Organization of The United Nations. Fats and fatty acids in human nutrition. Report of an expert consultation. Geneva; 2010.
13. Van Horn L, McCoin M, Kris-Etherton PM, Burke F, Carson JAS, Champagne CM, et al. The evidence for dietary prevention and treatment of cardiovascular disease. *J Am Diet Assoc.* 2008;108:287–331.
14. Mann JI, De Leeuw I, Hermansen K, Karamanos B, Karlström B, Katsilambros N, et al. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2004;14:373–94.
15. World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. WHO Technical Report Series 916. Report of a joint WHO/FAO Expert Consultation, Geneva; 2003.
16. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. National Academies Press US. Washington DC; 2011.
17. Soedamah-Muthu SS, Ding EL, Al-Delaimy WK, Hu FB, Engberink MF, Willett WC, et al. Milk and dairy consumption and incidence of cardiovascular diseases and all-cause mortality: Dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2011;93:158–71.

18. Dong JY, Zhang L, He K, Qin LQ. Dairy consumption and risk of breast cancer: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;127:23–31.
19. Tong X, Dong J-Y, Wu Z-W, Li W, Qin L-Q. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of cohort studies. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65:1027–31.
20. Abargouei AS, Janghorbani M, Salehi-Marzijarani M, Esmailzadeh A. Effect of dairy consumption on weight and body composition in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Int J Obes.* 2012;36:1485–93.
21. Chen M, Pan A, Malik VS, Hu FB. Effects of dairy intake on body weight and fat: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2012;96:735–47.
22. Hooper L, Summerbell CD, Thompson R, Sills D, Roberts FG, Moore HJ, et al. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; Issue 5. Art. No.: CD002137.
23. Ramsden CE, Hibbeln JR, Majchrzak SF, Davis JM. N-6 Fatty acid-specific and mixed polyunsaturate dietary interventions have different effects on CHD risk: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr.* 2010;104:1586–600.
24. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ.* 2009;339:332–6.
25. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: Elaboration and explanation. *BMJ.* 2015;349:g7647.
26. Borenstein M, Hedges L V, Higgins JPT, Rothstein HR. *Introduction to meta-analysis.* 1st ed. John Wiley & Sons, Ltd; 2009.
27. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JAE, Ascherio A, Colditz GA, Speizer FE, et al. Dietary saturated fats and their food sources in relation to the risk of coronary heart disease in women. *Am J Clin Nutr.* 1999;70:1001–8.
28. Al-Delaimy WK, Rimm E, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. A prospective study of calcium intake from diet and supplements and risk of ischemic heart disease among men. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:814–8.
29. Avalos EE, Barrett-Connor E, Kritz-Silverstein D, Wingard DL, Bergstrom JN, Al-Delaimy WK. Is dairy product consumption associated with the incidence of CHD? *Public Health Nutr.* 2013;16:2055–63.
30. Dalmeijer GW, Struijk EA, van der Schouw YT, Soedamah-Muthu SS, Verschuren WMM, Boer JMA, et al. Dairy intake and coronary heart disease or stroke--a population-based cohort study. *Int J Cardiol.* 2013;167:925–9.
31. Patterson E, Larsson SC, Wolk A, Åkesson A. Association between dairy food consumption and risk of myocardial infarction in women differs by type of dairy food. *J Nutr.* 2013;143:74–9.
32. Soedamah-Muthu SS, Masset G, Verberne L, Geleijnse JM, Brunner EJ. Consumption of dairy products and associations with incident diabetes, CHD and mortality in the Whitehall II study. *Br J Nutr.* 2013;109:718–26.
33. Haring B, Gronroos N, Nettleton JA, von Ballmoos MCW, Selvin E, Alonso A. Dietary protein intake and coronary heart disease in a large community based cohort: Results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *PLoS One.* 2014;9:e109552.
34. Bergholdt HKM, Nordestgaard BG, Varbo A, Ellervik C. Milk intake is not associated with ischaemic heart disease in observational or Mendelian randomization analyses in 98,529 Danish adults. *Int J Epidemiol.* 2015;44:587–603.
35. Praagman J, Franco OH, Ikram MA, Soedamah-Muthu SS, Engberink MF, van Rooij FJA, et

- al. Dairy products and the risk of stroke and coronary heart disease: The Rotterdam Study. *Eur J Nutr.* 2015;54:981–90.
36. Liu Q, Rossouw JE, Roberts MB, Liu S, Johnson KC, Shikany JM, et al. Theoretical effects of substituting butter with margarine on risk of cardiovascular disease. *Epidemiology.* 2017;28:145–56.
37. Dehghan M, Mente A, Rangarajan S, Sheridan P, Mohan V, Iqbal R, et al. Association of dairy intake with cardiovascular disease and mortality in 21 countries from five continents (PURE): A prospective cohort study. *Lancet.* 2018;392:2288–97.
38. Koskinen TT, Virtanen HEK, Voutilainen S, Tuomainen T-P, Mursu J, Virtanen JK. Intake of fermented and non-fermented dairy products and risk of incident CHD: The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Br J Nutr.* 2018;120:1288–97.
39. Elwood PC, Pickering JE, Fehily AM, Hughes J, Ness AR. Milk drinking, ischaemic heart disease and ischaemic stroke I. Evidence from the Caerphilly cohort. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58:711–7.
40. Johansson I, Esberg A, Nilsson LM, Jansson J-H, Wennberg P, Winkvist A. Dairy product intake and cardiometabolic diseases in Northern Sweden: A 33-year prospective cohort study. *Nutrients.* 2019;11:pii:e284.
41. Key TJ, Appleby PN, Bradbury KE, Sweeting M, Wood A, Johansson I, et al. Consumption of meat, fish, dairy products, and eggs and risk of ischemic heart disease. *Circulation.* 2019;139:2835–45.
42. Talaei M, Hosseini N, van Dam RM, Sadeghi M, Oveisgharan S, Dianatkah M, et al. Whole milk consumption and risk of cardiovascular disease and mortality: Isfahan Cohort Study. *Eur J Nutr.* 2019;58:163–71.
43. Abbott RD, Curb JD, Rodriguez BL, Sharp DS, Burchfiel CM, Yano K. Effect of dietary calcium and milk consumption on risk of thromboembolic stroke in older middle-aged men: The Honolulu heart program. *Stroke.* 1996;27:813–8.
44. Iso H, Stampfer MJ, Manson JE, Rexrode K, Hennekens CH, Colditz GA, et al. Prospective study of calcium, potassium, and magnesium intake and risk of stroke in women. *Stroke.* 1999;30:1772–9.
45. He K, Merchant A, Rimm EB, Rosner BA, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Dietary fat intake and risk of stroke in male US healthcare professionals: 14 Year prospective cohort study. *Br Med J.* 2003;327:777–82.
46. Larsson SC, Männistö S, Virtanen MJ, Kontto J, Albanes D, Virtamo J. Dairy foods and risk of stroke. *Epidemiology.* 2009;20:355–60.
47. Bernstein AM, Pan A, Rexrode KM, Stampfer M, Hu FB, Mozaffarian D, et al. Dietary protein sources and the risk of stroke in men and women. *Stroke.* 2012;43:637–44.
48. Larsson SC, Virtamo J, Wolk A. Dairy consumption and risk of stroke in Swedish women and men. *Stroke.* 2012;43:1775–80.
49. Yaemsiri S, Sen S, Tinker L, Rosamond W, Wassertheil-Smoller S, He K. Trans fat, aspirin, and ischemic stroke in postmenopausal women. *Ann Neurol.* 2012;72:704–15.
50. Elwood PC, Strain JJ, Robson PJ, Fehily AM, Hughes J, Pickering J, et al. Milk consumption, stroke, and heart attack risk: evidence from the Caerphilly cohort of older men. *J Epidemiol Community Health.* 2005;59:502–5.
51. Lin PH, Yeh WT, Svetkey LP, Chuang SY, Chang YC, Wang C, et al. Dietary intakes consistent with the DASH dietary pattern reduce blood pressure increase with age and risk for stroke in a Chinese population. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2013;22:482–91.

52. Haring B, Misialek JR, Rebholz CM, Petruski-Ivleva N, Gottesman RF, Mosley TH, et al. Association of dietary protein consumption with incident silent cerebral infarcts and stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke*. 2015;46:3443–50.
53. Laursen ASD, Dahm CC, Johnsen SP, Tjønneland A, Overvad K, Jakobsen MU. Substitutions of dairy product intake and risk of stroke: A Danish cohort study. *Eur J Epidemiol*. 2018;33:201–12.
54. Laursen ASD, Sluijs I, Boer JMA, Verschuren WMM, van der Schouw YT, Jakobsen MU. Substitutions between dairy products and risk of stroke: Results from the European Investigation into Cancer and Nutrition-Netherlands (EPIC-NL) cohort. *Br J Nutr*. 2019;121:1398–404.
55. Buckland G, González CA, Agudo A, Vilardell M, Berenguer A, Amiano P, et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of coronary heart disease in the Spanish EPIC cohort study. *Am J Epidemiol*. 2009;170:1518–29.
56. Holmberg S, Thelin A, Stiernström E-L. Food choices and coronary heart disease: A population based cohort study of rural Swedish men with 12 years of follow-up. *Int J Environ Res Public Health*. 2009;6:2626–38.
57. Bernstein AM, Sun Q, Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Willett WC. Major dietary protein sources and risk of coronary heart disease in women. *Circulation*. 2010;122:876–83.
58. Martínez-González MA, García-López M, Bes-Rastrollo M, Toledo E, Martínez-Lapiscina EH, Delgado-Rodríguez M, et al. Mediterranean diet and the incidence of cardiovascular disease: A Spanish cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21:237–44.
59. Sonestedt E, Wirfält E, Wallström P, Gullberg B, Orho-Melander M, Hedblad B. Dairy products and its association with incidence of cardiovascular disease: The Malmö Diet and Cancer cohort. *Eur J Epidemiol*. 2011;26:609–18.
60. Dilis V, Katsoulis M, Lagiou P, Trichopoulos D, Naska A, Trichopoulou A. Mediterranean diet and CHD: The Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Br J Nutr*. 2012;108:699–709.
61. Alexander DD, Bylsma LC, Vargas AJ, Cohen SS, Doucette A, Mohamed M, et al. Dairy consumption and CVD: A systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*. 2016;115:737–50.
62. Drouin-Chartier J-P, Brassard D, Tessier-Grenier M, Côté JA, Labonté M-È, Desroches S, et al. Systematic review of the association between dairy product consumption and risk of cardiovascular-related clinical outcomes. *Adv Nutr*. 2016;7:1026–40.
63. Pimpin L, Wu JHY, Haskelberg H, Del Gobbo L, Mozaffarian D. Is butter back? A systematic review and meta-analysis of butter consumption and risk of cardiovascular disease, diabetes, and total mortality. *PLoS One*. 2016;11:e0158118.
64. Chen G-C, Wang Y, Tong X, Szeto IMY, Smit G, Li Z-N, et al. Cheese consumption and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of prospective studies. *Eur J Nutr*. 2017;56:2565–75.
65. Guo J, Astrup A, Lovegrove JA, Gijsbers L, Givens DI, Soedamah-Muthu SS. Milk and dairy consumption and risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality: Dose–response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol*. 2017;32:269–87.
66. Bechthold A, Boeing H, Schwedhelm C, Hoffmann G, Knüppel S, Iqbal K, et al. Food groups and risk of coronary heart disease, stroke and heart failure: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59:1071–90.
67. de Goede J, Soedamah-Muthu SS, Pan A, Gijsbers L, Geleijnse JM. Dairy consumption and risk of stroke: A systematic review and updated dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e002787.

68. Soedamah-Muthu SS, de Goede J. Dairy consumption and cardiometabolic diseases: Systematic review and updated meta-analyses of prospective cohort studies. *Curr Nutr Rep.* 2018;7:171–82.
69. de Goede J, Geleijnse JM, Ding EL, Soedamah-Muthu SS. Effect of cheese consumption on blood lipids: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev.* 2015;73:259–75.
70. Kvist K, Sofie A, Laursen D, Overvad K, Jakobsen MU. Substitution of milk with whole-fat yogurt products or cheese is associated with a lower risk of myocardial infarction: The Danish Diet, Cancer and Health cohort. 2020;pii:nxz337.
71. Kinjo Y, Beral V, Akiba S, Key T, Mizuno S, Appleby P, et al. Possible protective effect of milk, meat and fish for cerebrovascular disease mortality in Japan. *J Epidemiol.* 1999;9:268–74.
72. Gao D, Ning N, Wang C, Wang Y, Li Q, Meng Z, et al. Dairy products consumption and risk of type 2 diabetes: Systematic review and dose-response meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8:e73965.
73. Chen M, Sun Q, Giovannucci E, Mozaffarian D, Manson JAE, Willett WC, et al. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes: 3 Cohorts of US adults and an updated meta-analysis. *BMC Med.* 2014;12:215.
74. Khoramdad M, Alimohamadi Y, Safiri S, Pakzad R, Shakiba E, Shafiei J, et al. Dairy products consumption and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Iran Red Crescent Med J.* 2017;19:e14140.
75. 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 (NutriCoDE). *PLoS One.* 2017;12:e0175149.
76. Schwingshackl L, Hoffmann G, Lampousi A-M, Knuppel S, Iqbal K, Schwedhelm C, et al. Food groups and risk of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol.* 2017;32:363–75.
77. Gijbbers L, Ding EL, Malik VS, De Goede J, Geleijnse JM, Soedamah-Muthu SS. Consumption of dairy foods and diabetes incidence: A dose-response meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr.* 2016;103:1111–24.
78. Alvarez-Bueno C, Cavero-Redondo I, Martinez-Vizcaino V, Sotos-Prieto M, Ruiz JR, Gil A. Effects of milk and dairy product consumption on type 2 diabetes: Overview of systematic reviews and meta-analyses. *Adv Nutr.* 2019;10:154S–63S.
79. Chen G-C, Szeto IMY, Chen L-H, Han S-F, Li Y-J, van Heckezen R, et al. Dairy products consumption and metabolic syndrome in adults: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *Sci Rep.* 2015;5:14606.
80. Kim Y, Je Y. Dairy consumption and risk of metabolic syndrome: A meta-analysis. *Diabet Med.* 2016;33:428–40.
81. Sayon-Orea C, Martínez-González MA, Ruiz-Canela M, Bes-Rastrollo M. Associations between yogurt consumption and weight gain and risk of obesity and metabolic syndrome: A systematic review. *Adv Nutr.* 2017;8:146S-54S.
82. Lee M, Lee H, Kim J. Dairy food consumption is associated with a lower risk of the metabolic syndrome and its components: A systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* England; 2018;120:373–84.
83. Pérez-Martínez P, Mikhailidis DP, Athyros VG, Bullo M, Couture P, Covas MI, et al. Lifestyle recommendations for the prevention and management of metabolic syndrome: An international panel recommendation. *Nutr Rev.* 2017;75:307–26.

84. Mena-Sánchez G, Becerra-Tomás N, Babio N, Salas-Salvadó J. Dairy product consumption in the prevention of metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Adv Nutr.* 2019;10:144S–53S.

Bilag A Interessekonflikter

DTU has no known conflicts of interest. However, for the sake of good order, it should be mentioned that the University is collaborating with other public institutions as well as with the industry (for example Arla Foods a.m.b.a) in joint research projects (co-financed as well as commissioned).

The authors and Stine K. Venø, Manja Gersholm Grønberg, Christian Bøge Lyndgaard and Anders Stockmarr declare that they have no known conflicts of interest. However, for the sake of good order, it should be mentioned that Marianne Uhre Jakobsen, Heddie Mejborn, Ellen Trolle, Manja Gersholm Grønberg, Christian Bøge Lyndgaard and Anders Stockmarr have been involved in research projects funded by the industry (for example Danish Dairy Research Foundation). Furthermore, Marianne Uhre Jakobsen has given talks on the topic of the project at workshops and seminars paid by the organisers.

Bilag B Søgestrategi

B.1. Mejeriprodukter og hjerte-kar-sygdomme

Søgestrategien for MEDLINE var:

Mejeriprodukter og aterosklerotiske hjerte-kar-sygdomme:

Eksponering:

#1: Dairy Products [MeSH] OR dairy [tiab]

Udfald:

#2: Cardiovascular Diseases [MeSH] OR cardiovascular [tiab] OR CVD [tiab] OR "myocardial ischemia" [tiab] OR "myocardial ischaemia" [tiab] OR "ischemic heart" [tiab] OR "ischaemic heart" [tiab] OR "acute coronary syndrome" [tiab] OR "coronary artery" [tiab] OR "coronary heart" [tiab] OR CHD [tiab] OR "myocardial infarction" [tiab] OR "sudden cardiac" [tiab] OR stroke [tiab] OR cerebrovascular [tiab] OR "cerebral infarction" [tiab] OR "peripheral artery" [tiab]

Eksponeringer og udfald kombineret:

#3: #1 AND #2

Mejeriprodukter og hæmragisk apopleksi:

Eksponering:

#1: Dairy Products [MeSH] OR dairy [tiab]

Udfald:

#2: Cardiovascular Diseases [MeSH] OR cardiovascular [tiab] OR CVD [tiab] OR "myocardial ischemia" [tiab] OR "myocardial ischaemia" [tiab] OR "ischemic heart" [tiab] OR "ischaemic heart" [tiab] OR "acute coronary syndrome" [tiab] OR "coronary artery" [tiab] OR "coronary heart" [tiab] OR CHD [tiab] OR "myocardial infarction" [tiab] OR "sudden cardiac" [tiab] OR stroke [tiab] OR cerebrovascular [tiab] OR "cerebral infarction" [tiab] OR "intracranial hemorrhage" [tiab] OR "cerebral hemorrhage" [tiab] OR "peripheral artery" [tiab]

#3: Cardiovascular Diseases [MeSH] OR cardiovascular [tiab] OR CVD [tiab] OR "myocardial ischemia" [tiab] OR "myocardial ischaemia" [tiab] OR "ischemic heart" [tiab] OR "ischaemic heart" [tiab] OR "acute coronary syndrome" [tiab] OR "coronary artery" [tiab] OR "coronary heart" [tiab] OR CHD [tiab] OR "myocardial infarction" [tiab] OR "sudden cardiac" [tiab] OR stroke [tiab] OR cerebrovascular [tiab] OR "cerebral infarction" [tiab] OR "peripheral artery" [tiab]

Eksponeringer og udfald kombineret:

#4: #1 AND (#2 NOT #3)

Søgetermerne blev tilpasset til anvendelse i EMBASE.

B.2. Mejeriprodukter og T2D

Søgestrategien for MEDLINE var:

Eksposering:

#1: Dairy Products [MeSH] OR dairy [tiab]

Udfald:

#2: Diabetes Mellitus [MeSH] OR diabetes [tiab] OR T2D [tiab]

Eksposeringer og udfald kombineret:

#3: #1 AND #2

Søgetermerne blev tilpasset til anvendelse i EMBASE.

B.3. Mejeriprodukter og MetS

Søgestrategien for MEDLINE var:

Eksponering:

#1: Dairy Products [MeSH] OR dairy [tiab]

Udfald:

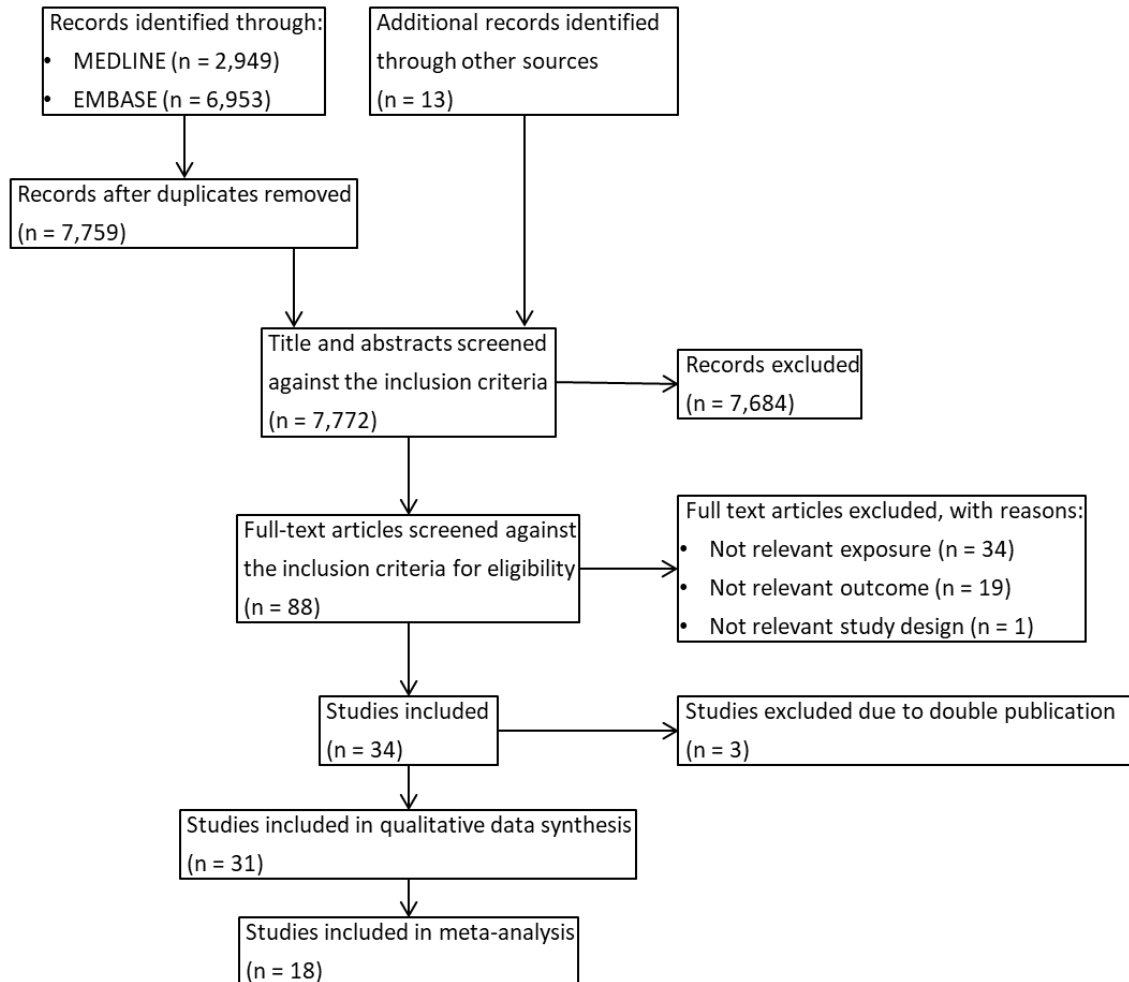
#2: Metabolic Syndrome [MeSH] OR "metabolic syndrome" [tiab]

Eksponeringer og udfald kombineret:

#3: #1 AND #2

Søgetermerne blev tilpasset til anvendelse i EMBASE.

Bilag C Identifikation og udvælgelse af kohortestudier



Bilag D Oversigt over udførte metaanalyser

Exposure	Outcome	HL	Hlsubsex	Hlsubcontinent	Hlsubfu	Hlegger	DRlin	DRlin subsex	DRlin subcontinent	DRlin subfu	DRlin egger	DRnonlin
Milk	CHD	x	x		x	x	x	x		x	x	x
High-fat milk	CHD	x	x	x		x	x	x	x		x	x
Low-fat milk	CHD	x	x	x		x	x	x	x		x	x
Yogurt products ¹	CHD	x	x	x		x	x	x	x		x	x
High-fat yogurt products ¹	CHD	x										
Low-fat yogurt products ¹	CHD	x										
Cheese	CHD	x	x	x		x	x	x	x		x	x
High-fat cheese	CHD	x										
Low-fat cheese	CHD	x	x	x		x	x	x	x			
Butter	CHD	x	x	x		x	x	x	x		x	
Milk	IscS	x	x	x		x	x	x	x		x	x
High-fat milk	IscS											
Low-fat milk	IscS											
Yogurt products ¹	IscS	x	x	x		x	x		x			
High-fat yogurt products ¹	IscS											
Low-fat yogurt products ¹	IscS											
Cheese	IscS	x	x	x		x	x	x	x		x	x
High-fat cheese	IscS											
Low-fat cheese	IscS											
Butter	IscS						x	x	x			
Low-fat milk for high-fat milk	IscS						x					
Low-fat milk for butter	IscS											
High-fat milk for butter	IscS											
Low-fat yogurt products for high-fat yogurt products ¹	IscS						x					
Low-fat yogurt products for low-fat milk ¹	IscS						x					
Low-fat yogurt products for high-fat milk ¹	IscS						x					
Low-fat yogurt products for butter ¹	IscS											
High-fat yogurt products for low-fat milk ¹	IscS						x					
High-fat yogurt products for high-fat milk ¹	IscS						x					
High-fat yogurt products for butter ¹	IscS											
Cheese for low-fat milk	IscS						x					
Cheese for high-fat milk	IscS						x					
Cheese for low-fat yogurt products ¹	IscS						x					
Cheese for high-fat yogurt products ¹	IscS						x					
Cheese for butter	IscS						x					

Fortsat

Exposure	Outcome	HL	Hlsubsex	Hlsubcontinent	Hlsubfu	HLegger	DRlin	DRlin subsex	DRlin subcontinent	DRlin subfu	DRlin Egger	DRnonlin
Milk	HemS											
High-fat milk	HemS											
Low-fat milk	HemS											
Yogurt products ¹	HemS	x										
High-fat yogurt products ¹	HemS											
Low-fat yogurt products ¹	HemS											
Cheese	HemS	x					x					x
High-fat cheese	HemS											
Low-fat cheese	HemS											
Butter	HemS											
Low-fat milk for high-fat milk	HemS						x					
Low-fat milk for butter	HemS											
High-fat milk for butter	HemS											
Low-fat yogurt products for high-fat yogurt products ¹	HemS						x					
Low-fat yogurt products for low-fat milk ¹	HemS						x					
Low-fat yogurt products for high-fat milk ¹	HemS						x					
Low-fat yogurt products for butter ¹	HemS											
High-fat yogurt products for low-fat milk ¹	HemS						x					
High-fat yogurt products for high-fat milk ¹	HemS						x					
High-fat yogurt products for butter ¹	HemS											
Cheese for low-fat milk	HemS						x					
Cheese for high-fat milk	HemS						x					
Cheese for low-fat yogurt products ¹	HemS						x					
Cheese for high-fat yogurt products ¹	HemS						x					
Cheese for butter	HemS						x					

CHD, iskæmisk hjertesygdom; DRlin, lineær dosis-respons-metaanalyse; DRlinegger, lineær dosis-respons-metaanalyse Egger's test (publikationsbias); DRlin subcontinent, lineær dosis-respons-metaanalyse (undergruppe kontinent); DRlin subfu lineær dosis-respons-metaanalyse (undergruppe længde af follow-up tid); DRlin subsex, lineær dosis-respons-metaanalyse (undergruppe køn); DRnonlin, nonlinear dosis-respons-metaanalyse; HemS, hæmoragisk apopleksi; HL, høj-lav-metaanalyse; HLegger, høj-lav-metaanalyse Egger's test (publikationsbias); Hlsubcontinent, høj-lav-metaanalyse (undergruppe kontinent); Hlsubfu, høj-lav-metaanalyse (undergruppe længde af follow-up tid); Hlsubsex (undergruppe køn); IscS, iskæmisk apopleksi.
¹Yogurt products defineret som yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter.

Bilag E Vurdering af studierne metodologiske kvalitet

E.1. Mejeriprodukter og iskæmisk hjertesygdom

Assessment of the internal validity of the included studies on fatal and nonfatal CHD

First author's last name	Publication year	Selection		Exposure		Outcome		Comparability	
		Demonstration that outcome was not present at enrollment	Participants lost to follow-up unlikely to have affected the results ($\leq 10\%$ lost)	Information on food intake in participants collected through multiple replicates of 24-h recalls or 1-day food records, or collected through a semiquantitative FFQ or a dietary history interview	Method for collecting information on food intake of participants validated	Ascertainment of outcome through secure sources (e.g. medical records or record linkage of the study population with a register providing CHD diagnoses)	Ascertainment of outcome blinded to food intake	Adjustment for sex (as appropriate) and age	Adjustment for additional risk factors of CHD
Hu	1999	+	?	+	+	+	+	+	+
Al-Delaimy	2003	+	?	+	+	+	?	+	+
Elwood	2004	?	+	+	+	+	?	+	+
Buckland	2009	+	?	+	+	+	+	+	+
Holmberg	2009	+	+	-	?	+	+	-	-
Martínez-González	2011	+	?	+	+	+	+	+	+
Sonestedt	2011	+	+	+	+	+	+	+	+
Dilis	2012	+	?	+	+	+	?	+	+
Avalos	2013	+	+	+	+	-	?	+	+
Dalmeijer	2013	+	?	+	+	+	+	+	+
Patterson	2013	+	+	+	+	+	+	+	+
Soedamah-Muthu	2013	+	+	+	+	+	?	-	+
Haring	2014	+	?	+	+	+	?	+	+
Bergholdt	2015	+	+	+	?	+	+	+	+
Praagman	2015	+	?	+	+	+	?	+	+
Liu	2017	+	+	+	+	+	?	+	+
Dehghan	2018	+	?	-	+	?	?	+	+
Koskinen	2018	+	+	+	?	+	+	+	+
Johansson	2019	-	?	+	+	+	+	+	+
Key	2019	+	+	+	+	+	?	+	+
Talaei	2019	+	-	-	+	+	?	+	+

CHD, indicates coronary heart disease; FFQ, indicates food frequency questionnaire.

+, indicates yes; -, no; ?, unknown.

E.2. Mejeriprodukter og iskæmisk apopleksi

Assessment of the internal validity of the included studies on fatal and nonfatal ischemic stroke

First author's last name	Publication year	Selection		Exposure	Outcome	Comparability			
		Demonstration that outcome was not present at enrollment	Participants lost to follow-up unlikely to have affected the results ($\leq 10\%$ lost)	Information on food intake in participants collected through multiple replicates of 24-h recalls or 1-day food records, or collected through a semiquantitative FFQ	Method for collecting information on food intake of participants validated	Ascertainment of outcome through secure sources (e.g. medical records or record linkage of the study population with a register providing stroke diagnoses and validation of the diagnoses)	Ascertainment of outcome blinded to food intake	Adjustment for sex (as appropriate) and age	Adjustment for additional risk factors of stroke
Abbott	1996	+	?	-	+	+	?	-	-
Iso	1999	+	+	+	+	+	+	+	+
Elwood	2004	?	+	+	+	+	?	+	+
Larsson	2009	+	?	+	+	+	+	+	+
Bernstein	2012	+	?	+	+	+	?	+	+
Larsson	2012	+	+	+	+	-	+	+	+
Yaemsiri	2012	+	+	+	+	+	?	+	+
Lin	2013	+	?	+	+	?	?	+	+
Haring	2015	+	?	+	+	+	?	+	+
Liu	2017	+	+	+	+	+	?	+	+
Laursen	2018	+	+	+	+	+	+	+	+
Laursen	2019	+	?	+	+	-	+	-	+

FFQ, indicates food frequency questionnaire.

+, indicates yes; -, no; ?, unknown.

E.3. Mejeriprodukter og h emoragisk apopleksi

Assessment of the internal validity of the included studies on fatal and nonfatal hemorrhagic stroke

First author's last name	Publication year	Selection		Exposure	Outcome	Comparability			
		Demonstration that outcome was not present at enrollment	Participants lost to follow-up unlikely to have affected the results ($\leq 10\%$ lost)	Information on food intake in participants collected through multiple replicates of 24-h recalls or 1-day food records, or collected through a semi-quantitative FFQ	Method for collecting information on food intake of participants validated	Ascertainment of outcome through secure sources (e.g. medical records or record linkage of the study population with a register providing stroke diagnoses and validation of the diagnoses)	Ascertainment of outcome blinded to food intake	Adjustment for sex (as appropriate) and age	Adjustment for additional risk factors of stroke
Larsson	2009	+	?	+	+	+	+	+	+
Bernstein	2012	+	?	+	+	+	?	+	+
Larsson	2012	+	+	+	+	-	+	+	+
Haring	2015	+	?	+	+	+	?	+	+
Laursen	2018	+	+	+	+	+	+	+	+
Laursen	2019	+	?	+	+	-	+	-	+

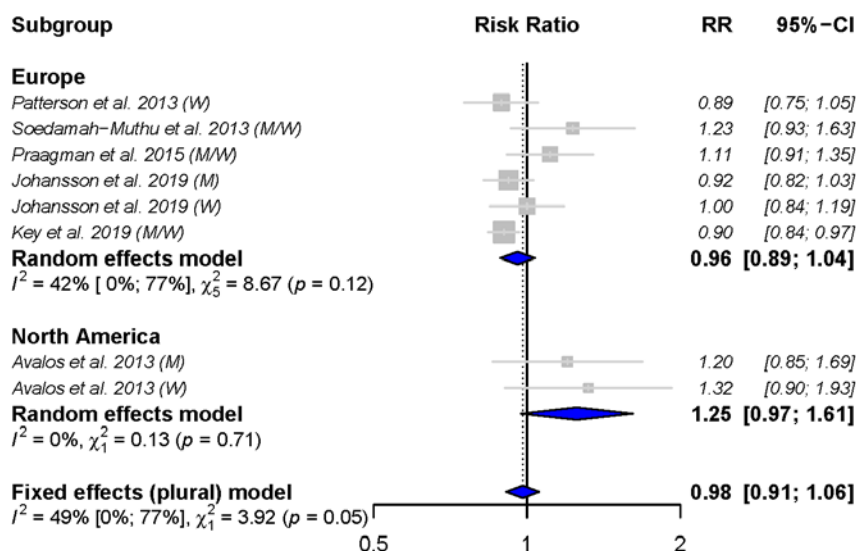
FFQ, indicates food frequency questionnaire.

+, indicates yes; -, no; ?, unknown.

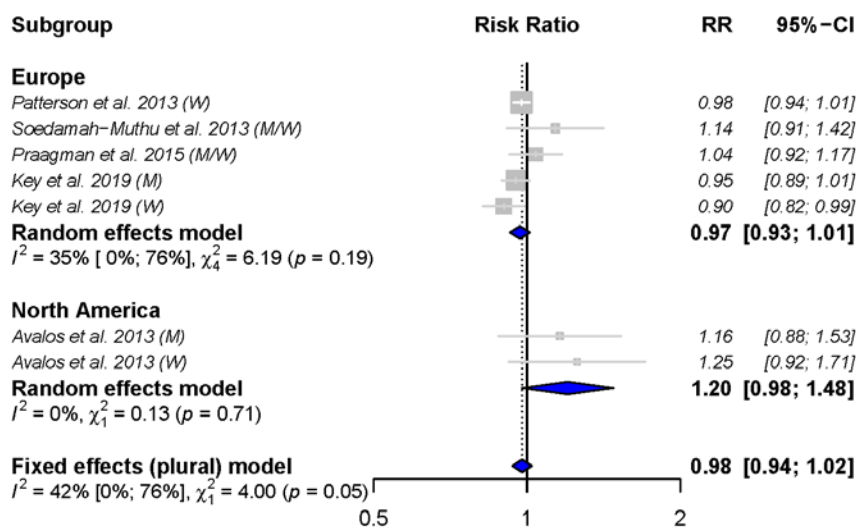
Bilag F Undergruppeanalyse

F.1. Yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter og iskæmisk hjertesygdom

A



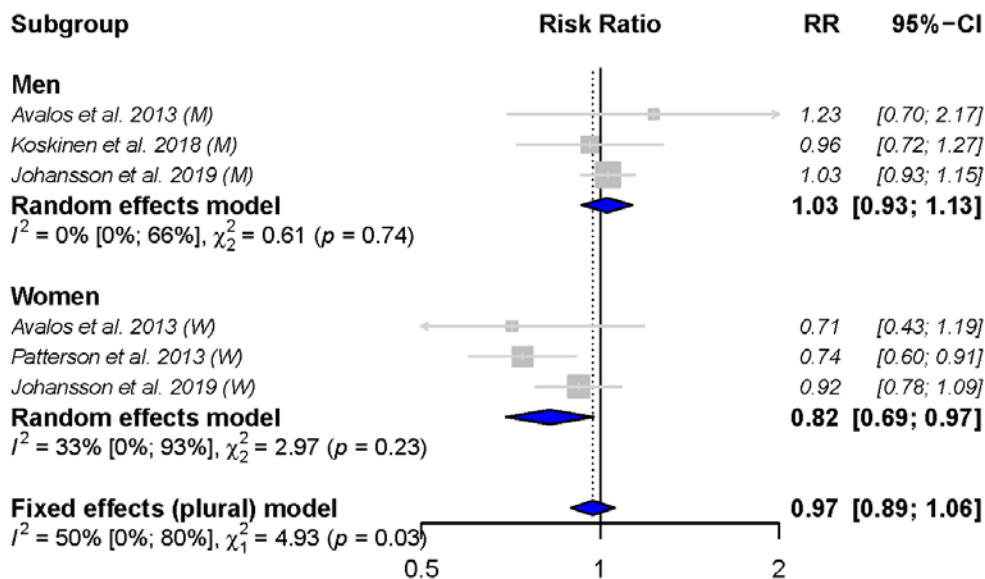
B



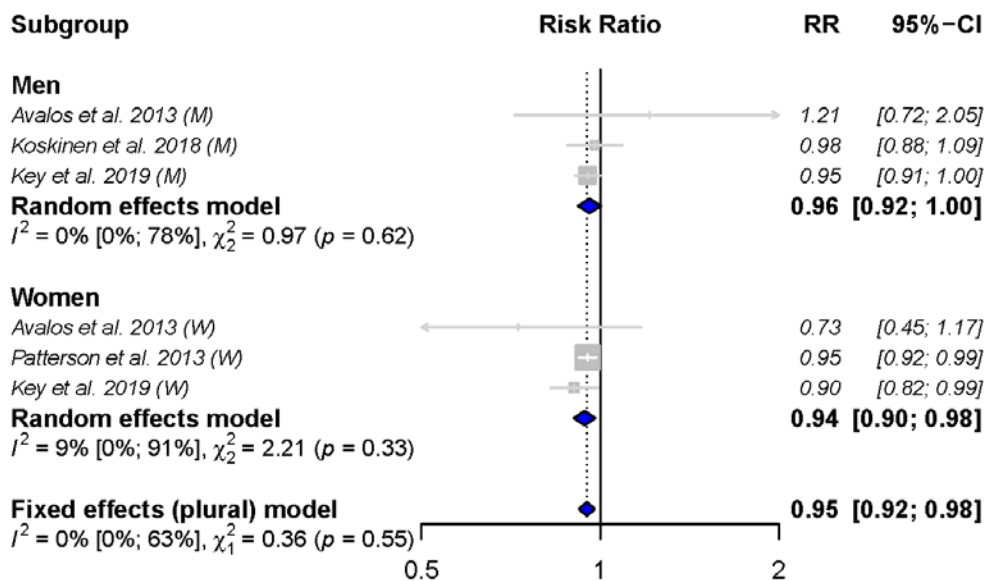
Indtag af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter og risiko for iskæmisk hjertesygdom opdelt efter kontinent i høj-lav-metaanalyse (A) og lineær dosis-respons-metaanalyse (per 1 portion (100 g) højere indtag/dag) (B). Studierne udgør den lodrette akse i plottet. RR udgør den vandrette akse. Ud for hvert studie er der en gren (den horisontale linje) med en boks, hvis placering angiver studiets RR. Grenen angiver tilhørende 95% CI. Under studierne er RR med tilhørende 95% CI fra metaanalysen angivet med en diamant og derunder statistisk test for heterogenitet og I^2 . CI, sikkerhedsinterval; RR, risikoratio.

F.2. Ost og iskæmisk hjertesygdom

A



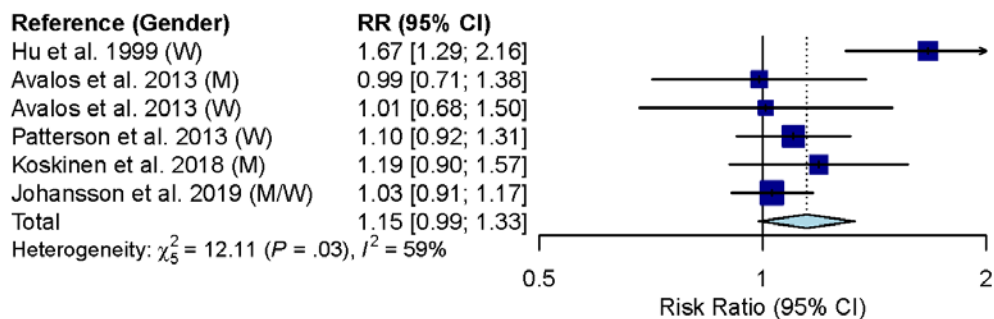
B



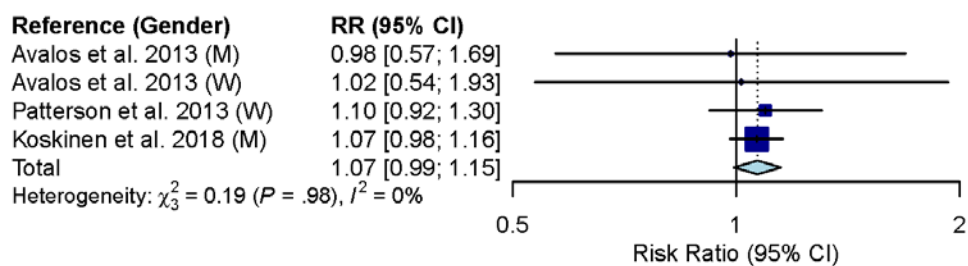
Indtag af ost og risiko for iskæmisk hjertesygdom opdelt efter køn i høj-lav-metaanalyse (A) og lineær dosis-respons-metaanalyse (per 1 portion (20 g) højere indtag/dag) (B). Studierne udgør den lodrette akse i plottet. RR udgør plottets vandrette akse. Ud for hvert studie er der en gren (den horisontale linje) med en boks, hvis placering angiver studiets RR. Grenen angiver tilhørende 95% CI. Under studierne er RR med tilhørende 95% CI fra metaanalysen angivet med en diamant og derunder statistisk test for heterogenitet og I^2 . CI, sikkerhedsinterval; RR, risikoratio.

Bilag G Sensitivitetsanalyse: Risiko for bias

A



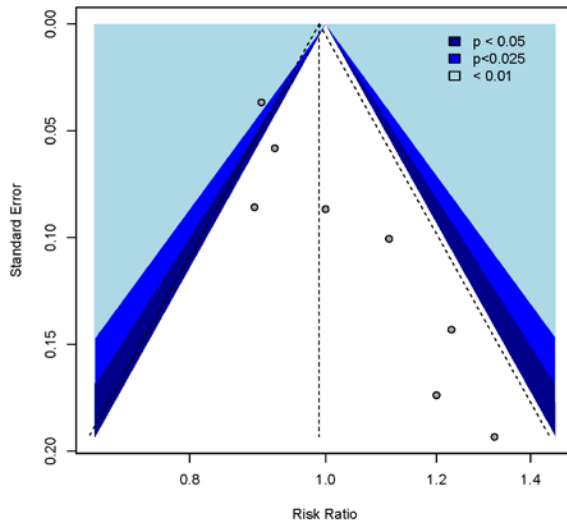
B



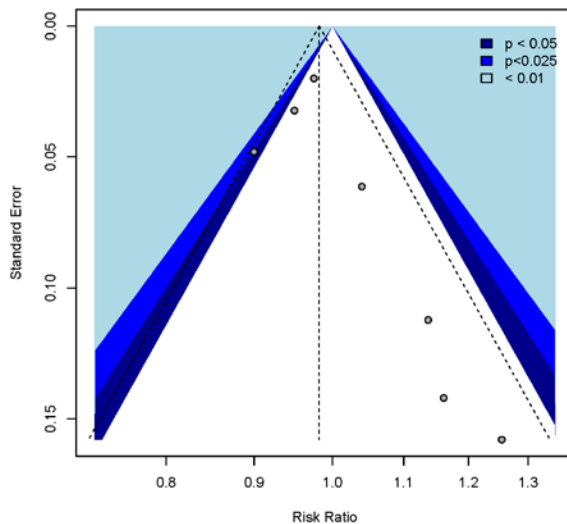
Indtag af mælk med *højt* fedtindhold og risiko for iskæmisk hjertesygdom efter eksklusion af studie vurderet til høj risiko for bias. Høj-lav-metaanalyse (A) og lineær dosis-respons-metaanalyse (B). Studierne udgør den lodrette akse i plottet. RR udgør plottets vandrette akse. Ud for hvert studie er der en gren (den horisontale linje) med en boks, hvis placering angiver studiets RR. Grenen angiver tilhørende 95% CI. Under studierne er RR med tilhørende 95% CI fra metaanalysen angivet med en diamant og derunder statistisk test for heterogenitet og I^2 . CI, sikkerhedsinterval; M, mænd; RR, risikoratio; W, kvinder.

Bilag H Publikationsbias

A



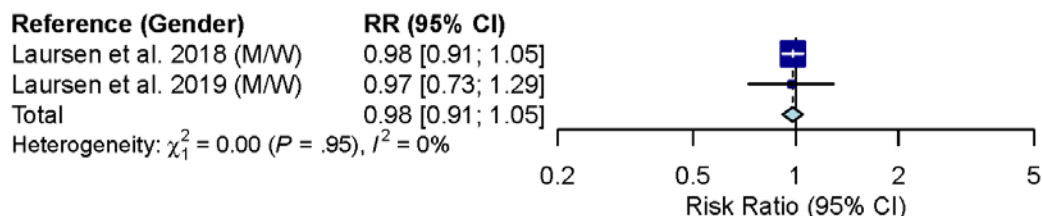
B



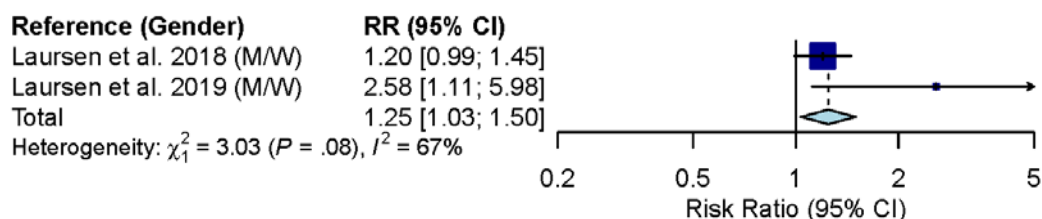
Funnel plot for indtag af yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter og risiko for iskæmisk hjertesygdom. Høj-lav-metaanalyse ($p_{\text{Egger}} < 0,001$) (A) og lineær dosis-respons-metaanalyse ($p_{\text{Egger}} = 0,14$) (B). Studierne udgør punkterne i plottet. Størrelse på studierne (kvantificeret via standard error) udgør den lodrette akse. RR udgør den vandrette akse. Den vertikale stiplede linje, der går gennem centrum af diamanten, angiver RR fra metaanalysen CI, sikkerhedsinterval; RR, risikoratio.

Bilag I Sensitivitetsanalyse: Fixed effects metaanalyse

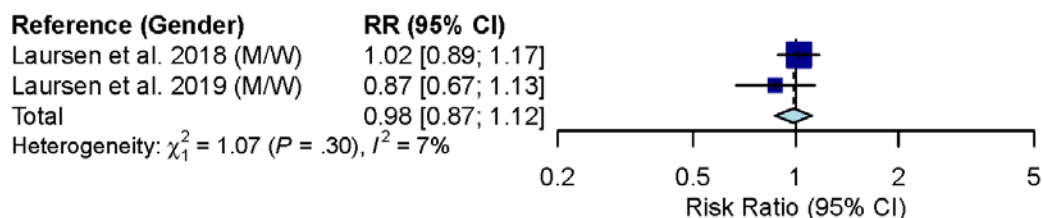
Mælk med *lavt* fedtindhold *i stedet for* mælk med *højt* fedtindhold



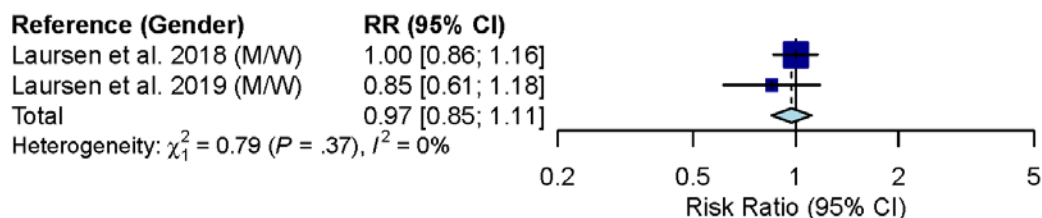
Yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *lavt* fedtindhold *i stedet for* yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *højt* fedtindhold



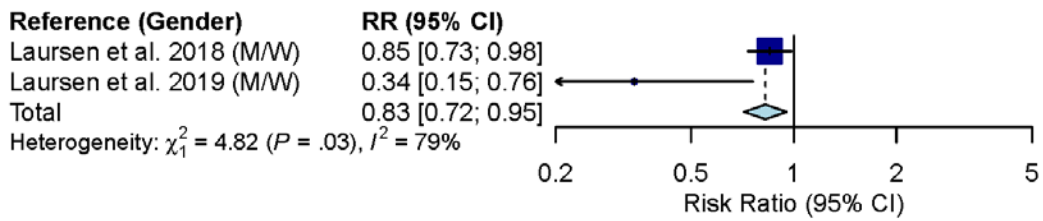
Yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *lavt* fedtindhold *i stedet for* mælk med *lavt* fedtindhold



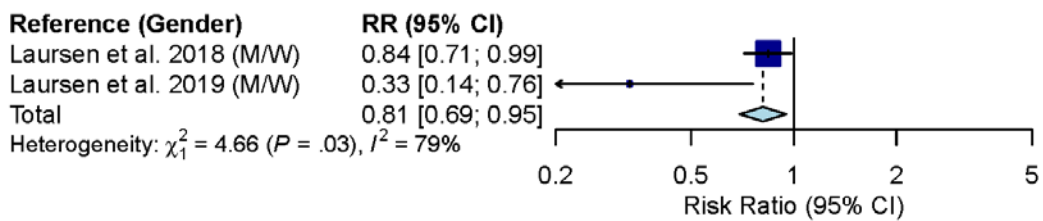
Yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *lavt* fedtindhold *i stedet for* mælk med *højt* fedtindhold



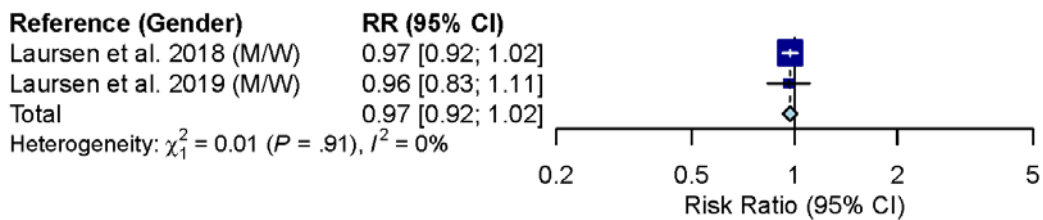
Yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *højt* fedtindhold i stedet for mælk med *lavt* fedtindhold



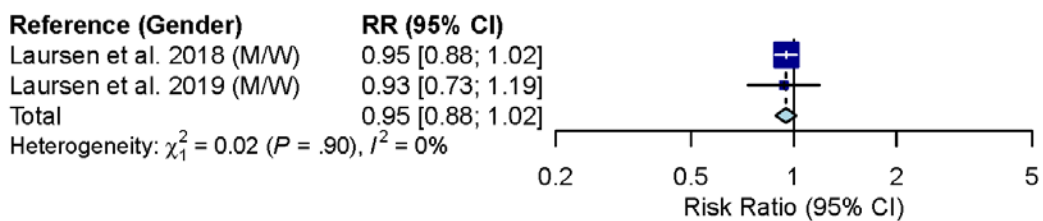
Yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *højt* fedtindhold i stedet for mælk med *højt* fedtindhold



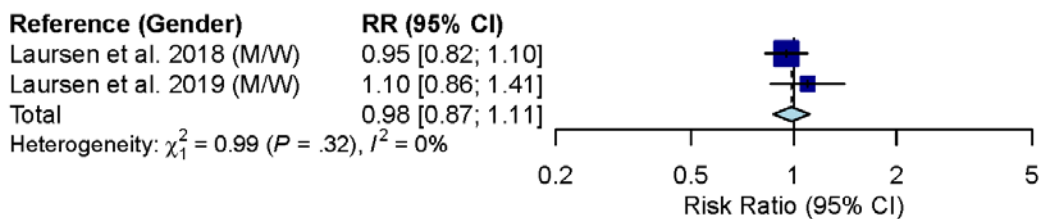
Ost i stedet for mælk med *lavt* fedtindhold



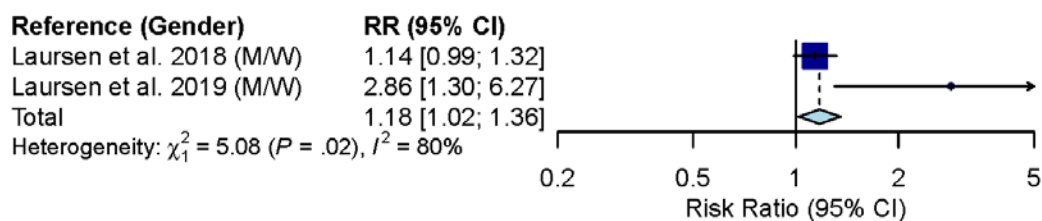
Ost i stedet for mælk med *højt* fedtindhold



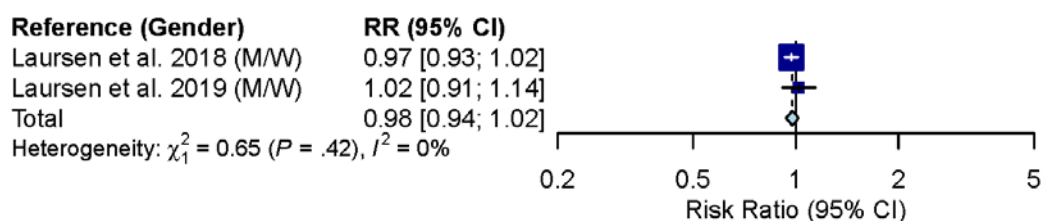
Ost i stedet for yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med *lavt* fedtindhold



Ost i stedet for yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter med højt fedtindhold



Ost i stedet for smør



Udbytning mellem mejeriproduktundergrupper og risiko for iskæmisk apopleksi (per 1 portion/dag) (lineær dosis-respons-metaanalyse). For mælk og yoghurt/andre syrnede mælkeprodukter var portionsstørrelsen 200 g/dag, for ost 20 g/dag og for smør 6 g/dag. Studierne udgør den lodrette akse i plottet. RR udgør plottets vandrette akse. Ud for hvert studie er der en gren (den horisontale linje) med en boks, hvis placering angiver studiets RR. Grenen angiver tilhørende 95% CI. Under studierne er RR med tilhørende 95% CI fra metaanalysen angivet med en diamant (benævnt total). Under total er statistisk test for heterogenitet angivet samt I^2 . CI, sikkerhedsinterval; M, mænd; RR, risikoratio; W, kvinder.

Fødevareinstituttet
Danmarks Tekniske Universitet
Kemitorvet
2800 Lyngby

Tlf. 35 88 77 00

ISBN: 978-87-93565-62-3

www.food.dtu.dk