

[MESH] OR risk [MESH]) OR (odds [WORD] AND ratio [WORD]) OR (relative [WORD] AND risk [WORD]) OR (confounders OR confounder OR “confounding factors” OR “confounding factor” OR confounder)) OR (case control [WORD] OR case-control studies [MESH]))

結果:検索日は6-19-2013で、n=479の論文が検索された。これらの論文のアブストラクトを読み、n=91の論文を選択した。

2. 飽和脂肪酸

limitation, human, 5 years

(Fatty Acids [MESH] and saturated) AND (diets OR diet OR dietary OR intake OR consumption) AND (“systematic review” OR meta-analysis) OR (randomized controlled trial [PTYP] OR random [WORD]) OR ((cohort studies [MESH] OR risk [MESH]) OR (odds [WORD] AND ratio [WORD]) OR (relative [WORD] AND risk [WORD]) OR (confounders OR confounder OR “confounding factors” OR “confounding factor” OR confounder)) OR (case control [WORD] OR case-control studies [MESH]))

結果:検索日は6-19-2013で、n=285の論文が検索された。これらの論文のアブストラクトを読み、n=69の論文を選択した。

3. n-6系脂肪酸

limitation, human, 5 years

(Fatty Acids, Omega-6 OR n-6

polyunsaturated fatty acid OR n-6 OR linoleic acids OR linoleic acid OR linoleate) AND (diets OR diet OR dietary OR intake OR consumption) AND (“systematic review” OR meta-analysis) OR (randomized controlled trial [PTYP] OR random [WORD]) OR ((cohort studies [MESH] OR risk [MESH]) OR (odds [WORD] AND ratio [WORD]) OR (relative [WORD] AND risk [WORD]) OR (confounders OR confounder OR “confounding factors” OR “confounding factor” OR confounder)) OR (case control [WORD] OR case-control studies [MESH]))

結果:検索日は7-11-2013で、n=644の論文が検索された。これらの論文のアブストラクトを読み、n=141の論文を選択した。

4. n-3系脂肪酸

limitation, human, 5 years

(Fatty acids, Omega-3 [MESH, WORD] OR Fish oils [MESH, WORD] OR omega-3 OR n-3 polyunsaturated fatty acid) AND (diets OR diet OR dietary OR intake OR consumption) AND (“systematic review” OR meta-analysis) OR (randomized controlled trial [PTYP] OR random [WORD]) OR ((cohort studies [MESH] OR risk [MESH]) OR (odds [WORD] AND ratio [WORD]) OR (relative [WORD] AND risk [WORD]) OR (confounders OR confounder OR “confounding factors” OR “confounding factor” OR confounder)) OR

(case control [WORD] OR case-control studies [MESH])

結果:検索日は 7-2-2013 で、n=1168 の論文が検索された。これらの論文のアブストラクトを読み、n=251 の論文を選択した。

5. 1 価不飽和脂肪酸

limitation, human, 5 years

(Fatty acids, Monounsaturated OR MUFA OR oleic acids OR oleic acid OR oleate) AND (dietary OR intake OR consumption) AND (diets OR diet OR dietary OR intake OR consumption) AND ((“systematic review” OR meta-analysis) OR (randomized controlled trial [PTYP] OR random [WORD]) OR ((cohort studies [MESH] OR risk [MESH]) OR (odds [WORD] AND ratio [WORD]) OR (relative [WORD] AND risk [WORD]) OR (confounders OR confounder OR “confounding factors” OR “confounding factor” OR confounder)) OR (case control [WORD] OR case-control studies [MESH]))

結果:検索日は 7-24-2013 で、n=385 の論文が検索された。これらの論文のアブストラクトを読み、n=61 の論文を選択した。

6.トランス脂肪酸

limitation, human, from 2010/07/01 to 2013/08/04 (内閣府食品安全委員会で、3年前にレビューをおこなっているため、それ以降に絞った。)

(Trans Fatty Acids) AND (diets OR diet OR

dietary OR intake OR consumption) AND ((“systematic review” OR meta-analysis) OR (randomized controlled trial [PTYP] OR random [WORD]) OR ((cohort studies [MESH] OR risk [MESH]) OR (odds [WORD] AND ratio [WORD]) OR (relative [WORD] AND risk [WORD]) OR (confounders OR confounder OR “confounding factors” OR “confounding factor” OR confounder)) OR (case control [WORD] OR case-control studies [MESH]))

結果:検索日は 8-6-2013 で、n=108 の論文が検索された。これらの論文のアブストラクトを読み、n=42 の論文を選択した。

7. コレステロール

limitation, 5 years, humans

(cholesterol, dietary [MESH]) AND ((“systematic review” OR meta-analysis) OR (randomized controlled trial [PTYP] OR random [WORD]) OR ((cohort studies [MESH] OR risk [MESH]) OR (odds [WORD] AND ratio [WORD]) OR (relative [WORD] AND risk [WORD]) OR (confounders OR confounder OR “confounding factors” OR “confounding factor” OR confounder)) OR (case control [WORD] OR case-control studies [MESH]))

結果:検索日は 6-18-2013 で、n=93 の論文が検索された。これらの論文のアブストラクトを読み、n=33 の論文を選択した。

ステップ 2

これらの選択した論文をすべて読み、それぞれの項目別にレビューを行った。レビューには、食事摂取基準に関連のある論文が更に選択されている。

江崎は飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸、コレステロール、及びトランス脂肪酸、山崎は総脂肪(脂肪エネルギー比率)、三浦はn-6系脂肪酸、佐藤はn-3系脂肪酸のレビューを行った。

C. 研究結果

別紙に、項目順にレビューの結果を示す。

なお、n-3系脂肪酸のレビューにおいて、本文中に直接記載されている文献は、検索式で見出した論文以外の論文を示す。

E. 結論

なし

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

1. 総脂肪

山崎 聖美 (国立健康・栄養研究所基礎栄養研究部 主要栄養素研究室)

1. 体重減少について

(1) 低炭水化物食の方が好ましいという報告

BMI28以上の方が6ヶ月以上低炭水化物高タンパク質食(炭水化物 1日 40g未満)摂取した場合と低脂肪食(脂肪 30%以下)を摂取した場合を比較した研究のメタ解析の結果、6ヶ月では低炭水化物高タンパク質食は、体重減少、HDL-コレステロール、TGにおいて、低脂肪食は、total、LDL-コレステロールにおいて良好であった。1年では低炭水化物高タンパク質食は、体重減少(但し、6ヶ月より差はなくなる)、HDL-コレステロール、TG、収縮期血圧において、低脂肪食は、LDL-コレステロールにおいて良好であった(1)。

(2) 低脂肪食の方が好ましいという報告

通常の脂肪摂取が 28~43en%の人は脂肪摂取を 1en%減らすと体重が 0.19kg 減少することが 2012 年に発表されたメタ解析(33 の RCT,10 のコホート研究)の結果から報告され、子供や若者にもこの傾向はみとめられている(2)。ヨーロッパ5カ国で行われたコホート研究から、1日 250g 肉を食べると5年で体重が2kg 増加し、魚や乳タンパク質、植物性タンパク質は無関係だが、赤身肉、プロセス肉、鶏肉が関与していた(3-5)。カナダで行われた 18 才以上 4,451 人の健常人の解析から、低炭水化物食摂取群は過体重や肥満が多

く、1日 290~310g、47~64%炭水化物摂取が一番過体重・肥満に関するリスクが低かった。また、果物、野菜の摂取が多く、飽和脂肪酸摂取が少ないとリスクが低かった(6)。

(3) 低炭水化物食も低脂肪食も差がないという報告・カロリー摂取減少によるという報告
アメリカの糖尿病患者を含まない BMI 平均 36 の男女が2年間、超低炭水化物食(最初3ヶ月間は炭水化物1日 20g、その後1週間ごとに1日 5g 増やす)を摂取した場合は、低脂肪食(脂肪 30%以下)と比べ、体重減少は同程度だったが、HDL-コレステロール値が有意に増加した(7)。アメリカの糖尿病患者を含まない BMI 平均 33 の男女が2年間、低脂肪標準タンパク質(脂肪、タンパク質、炭水化物;20%、15%、65%)、低脂肪高タンパク質(20%、25%、55%)、高脂肪標準タンパク質(40%、15%、45%)、高脂肪高タンパク質(40%、25%、35%)の食事を摂った場合、どの群も同様に体重が減少した。どの群も開始時に比べ1日 750 kcal 摂取を減らしており、脂肪・タンパク質・炭水化物比よりカロリー摂取減少が体重減少に関連した(8)。

(4) タンパク質が体重減少に重要であるという報告

標準タンパク質標準炭水化物食(10%タンパク質、50%炭水化物、40%脂肪)、標準タンパ

ク質低炭水化物食(10%タンパク質、25%炭水化物、65%脂肪)、高タンパク質標準炭水化物食(20%タンパク質、50%炭水化物、30%脂肪)、高タンパク質標準炭水化物食(10%タンパク質、50%炭水化物、40%脂肪)を摂取した平均 BMI37 のオランダ人を対象とした介入研究からは、12 ヶ月後には高タンパク質を摂取した群の体重減少が大きく、体重減少は低炭水化物ではなく高タンパク質が関与し、脂肪摂取は関係ないという結果が得られている(9)。BMI 平均 34 の肥満男性を対象とした研究から、8週間高タンパク質食(30%タンパク質、30%脂肪、40%炭水化物)を摂取すると、コントロール食(15%タンパク質、30%脂肪、55%炭水化物)を摂取した場合より有意に体重が減少し、ミトコンドリアにおける酸化が活性化されていた。ミトコンドリア酸化はエネルギー消費と正、FM と負の関係がある(10)。

(5)その他

低脂肪食は脂肪 30%未満の食事であるが、低炭水化物食はさらに、1日 40g 未満の炭水化物を摂取する超低炭水化物食と、炭水化物 10~20%摂取する中程度の低炭水化物食の2つに分けられる。通常体重の場合、低脂肪食が肥満発症を防ぐことができる(11)。肥満者の場合は、超低炭水化物食の方が体重を減少させることができるが、aortic augmentation index が悪くなるので薦められない(12)。インスリン抵抗性のある肥満者には中程度の低炭水化物食が体重、脂肪重量を減少させる(13)。日本でも過体重や肥

満が多くなり、人によって最適な脂肪・炭水化物比は異なるが、標準体重の場合は低脂肪食がよい(11)。

2. 血中脂質について

(1)脂肪摂取の動向

スウェーデンでは男女ともに脂肪摂取が1986~1992年に減少し、その後女性は2002年から男性は2004年から増えた(14)。炭水化物摂取は逆の動きを示した。タンパク質摂取は1986年から変化ない。2002あるいは2004年から脂肪摂取が増えたのは、低炭水化物食の流行によるものと考えられる。また、コレステロール値は1986年から2004年にかけて減少していたが、2007年以降増加している。これは、脂肪、特に飽和脂肪酸の摂取増加による。

(2)低炭水化物食が好ましいという報告

低炭水化物食(炭水化物45%以下)と低脂肪食(脂肪30%以下)を6~24ヶ月摂取した場合のメタ解析の結果(全16報のうち4報は糖尿病患者を対象)から、両者ともに体重は減少するが、低炭水化物食摂取した方が、total, LDL-コレステロール減少量は少ないが、HDL-コレステロール増加量や中性脂肪減少量は多く、メタボリックリスクファクターの値を改善した(15)。過体重で高脂血症の男女を対象に4週間、植物主体の低炭水化物食(カロリー制限有り、26%炭水化物、31%植物性タンパク質、43%植物油)を摂取した場合は、高炭水化物食(カロリー制限有り、58%炭水化物、16%タンパク質、25%脂肪)を摂取

した場合と比べ、体重減少は同程度であったが、LDL-コレステロール減少、total/HDL-コレステロール減少、ApoB/ApoAI 減少、血圧低下が大きかった(16)。

超低炭水化物食(炭水化物1日 50g 以下あるいは 10%以下)あるいは低脂肪食(脂肪30%未満)を12ヶ月以上摂取した研究のメタ解析からは、超低炭水化物は低脂肪食に比して、体重、TG、拡張期血圧が減少し、HDL-コレステロール、LDL-コレステロールが増加する(17)。

(3) 低脂肪食が好ましい、悪くないという報告

過体重・肥満女性を対象とした研究から、低脂肪・カロリー制限で体重減少した場合にHDL-コレステロールが減少するが、HDLのコレステロール排出能、抗酸化作用、eNOS活性化といった機能は変わらないので、心血管系疾患発症リスクが増加するということはない(18)。アメリカの閉経後女性を対象とした介入研究では、6年以上にわたって脂肪摂取を7~8%減らし、代わりに炭水化物を摂取した場合、TG、HDL-コレステロール値に对照群と差はなかったが、飽和脂肪酸やトランス脂肪酸摂取が少ない人は、LDL-コレステロールが減少した(19)。超低炭水化物食(炭水化物1日 20g 以下)を6週間摂取した肥満者(BMI平均35.8)は、高炭水化物食(55%炭水化物、30%脂肪、15%タンパク質)を摂取した場合と同様に体重減少したが、LDL-コレステロールが増加した。摂取前後

で空腹時あるいは食後血中遊離脂肪酸濃度増加が大きいほど LDL-コレステロールが増加した(20)。

(4) 家族性高コレステロール血症を対象とした報告

家族性高コレステロール血症の人のためにコレステロールを下げる食事として、 ω -3系脂肪酸、植物性ステロールや stanol、大豆タンパクなどが使われているが、メタ解析した結果、どの食事も明らかによいとはいえなかった(21)。

3. 動脈硬化

(1) 低炭水化物食に関する報告

スウェーデンの女性を対象に行われた15.7年に及ぶ大規模コホート研究の結果からは、低炭水化物高タンパク質食を摂取すると心血管系疾患発症リスクが高くなることが明らかにされており、摂取する炭水化物と炭水化物の種類に注意を払う必要性が指摘されている(22)。高脂肪高タンパク質低炭水化物食では、高脂肪中タンパク質中炭水化物食であるいわゆる Western Diet と比べて動脈壁に脂肪性沈着物が溜まりやすい(23)。マウスの研究によると、これは、心血管系疾患発症リスクファクターである遊離脂肪酸が増加し、損傷を受けた血管壁を修復し内皮機能を改善する血管内皮前駆細胞の数が減少するためである(24)。標準体重者が脂肪乳剤静脈点滴、あるいは5日間高脂肪食(70%脂肪)すると血中遊離脂肪酸濃度が増加し、腹部大動脈拡張性が減少する。一方、肥満

者は標準体重者に比べて血中遊離脂肪酸濃度が増加しており、腹部大動脈拡張性が減少している(25)。健常人男女を対象とした研究では、5日間高脂肪低炭水化物食(75%脂肪)を摂取すると標準食(23%脂肪)を摂取した場合と比べて、遊離脂肪酸が増加し、心筋のフォスフォクレアチン/ATPが減少し、認知能力が減り、心臓と脳に悪いのではないかと危惧される(26)。肥満者(BMI平均33.4)が超低炭水化物食(最初8週間は1日炭水化物20g未満、その後徐々に1日40g未満まで増加)を12ヶ月摂取すると、低脂肪食(46%炭水化物、24%タンパク質、30%脂肪)を摂取した場合と比べると、同程度体重減少し、脈波伝播速度が同程度よくなったが、上腕動脈拡張が悪くなった(27)。逆に上腕動脈拡張がよくなったと言う報告もある。肥満かつ高トリグリセリド血症の男女に12週間低炭水化物食(エネルギー制限あり、12%炭水化物、59%脂肪、28%タンパク質)と低脂肪食(56%炭水化物、24%脂肪、20%タンパク質)を食べさせ、12週間後に908kcal、84%脂肪食を摂ると低炭水化物食を摂取した人の方が、食後TG減少、インスリン減少、遊離脂肪酸増加、IL-6増加がみられた。IL-6は炎症誘発性サイトカインとして知られるが、グルコース消費や脂肪酸酸化を増加させる。また、上腕動脈拡張がよくなった(28)。注;アトキンス財団からの援助あり。1回高脂肪食(62%脂肪)を摂取すると低脂肪食摂取(6%脂肪)に比べて韓国人ではフリーラジカルが増加し血流増加が減少するが、コーカサス人では差がない。しかし、抗酸化作用を持つビタミン

投入により韓国人でも差がみられなくなる(29)。

(2)低脂肪食、脂肪酸の種類に関する報告
脂肪摂取量の減少、脂肪の種類を飽和脂肪酸から不飽和脂肪酸に替えた場合の死亡率、心血管系疾患による死亡率、心血管系疾患発症率について行われた研究についてメタ解析を行った結果、飽和脂肪酸摂取量の減少(脂肪摂取量減少や不飽和脂肪酸摂取に替える)は、心血管系疾患発症を減少させる。全死亡率と心血管系疾患による死亡率には変化はなかった。但し、一価不飽和脂肪酸がよいか多価不飽和脂肪酸がよいかは明らかにされていない(30)。肥満者(BMI平均33~34)が低脂肪食(25%脂肪)を6週間摂取すると、血流による上腕動脈拡張がよくなった。高脂肪食(60%脂肪)を摂取すると悪くなった。低脂肪食では、体脂肪量が減少し、アディポネクチン濃度が増加し、レプチン、レジスチンが減少するなど脂肪組織由来のパラメーター値がよくなったためと推測される(31)。26年にわたるNurse's Health Studyから、赤身肉のかわりにナッツ、低脂肪乳製品、鶏肉、魚を摂るようにすると心血管系疾患発症リスクを13~30%減らすことができる(3, 32)。女性にとっては、野菜、果物、whole grainsは冠動脈心疾患予防になる(33)。魚、特にEPA、DHAは冠動脈心疾患による死亡を減少させる(34)。しかし、授乳婦は魚に水銀が蓄積しているので摂り過ぎに注意する必要がある(33)。大豆タンパクはtotal, LDL-コレステロールを下げ冠動脈

心疾患に予防的に働く。大豆に含まれる PUFA もよいとされている(33)。コレステロールを下げる薬を服用していても heart-healthy diet を摂るようにしなければならない。Heart-healthy diet とは、飽和脂肪酸、トランス脂肪酸を減らし、食物繊維を多く摂り、植物ステロール/スタノールエステルを多く摂り(LDL-コレステロールを減らす)、 ω -3系脂肪酸を多く摂る(TG 減らす)。1日 500kcal 減らすことを目標として1週間に 454~908g の体重を落とすようにするのがよい。500kcal 減らすためには 300kcal はカロリー摂取を控えることで、200kcal はエネルギー消費を増やすようにすればよい(35)。イスラエルの2型糖尿病 BMI 平均 30 の男女に対して、低脂肪食(26%脂肪、48%炭水化物、26%タンパク質)、低炭水化物食(41%脂肪、28%炭水化物、31%タンパク質)、地中海式食事(食物繊維と MUFA を多く摂取)を2年間続けた結果、どの群も頸動脈血管壁体積が減少した。この減少は、体重減少による血圧低下によるものである(36)。

(3) DASH diet に関する報告

Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet は、低脂肪食かつ植物由来の食品を薦める食事だが、DASH diet の冠動脈性心疾患への影響について調べるために、高血圧でまだ薬を飲んでいない人を対象に Framingham risk equation で10年後に発症するリスクを計算した結果、標準食や果物や野菜を多く摂取した場合に比べてリスクが減ることがわかった。白人よりも黒人の方

がリスクが減った(37)。

(4) 高コレステロール血症に関する報告

長期低脂肪食摂取が後天性高コレステロール血症に有効かどうかについては、2010年2月までの報告についてシステマティックレビューした結果、レビューに値する報告がない(38)。

5. 糖尿病

(1) 糖尿病発症に関する報告

12~18才の BMI 平均 34 の男女が、低炭水化物低脂肪高タンパク質食(20%炭水化物、30%脂肪、50%タンパク質)、低炭水化物高脂肪食(20%炭水化物、60%脂肪、20%タンパク質)、高炭水化物低脂肪食(50%炭水化物、30%脂肪、20%タンパク質)、いずれも1日 1200~1500kcal を摂取した場合、BMI、体脂肪率はみな同程度よくなったが、低炭水化物低脂肪高タンパク質食、低炭水化物高脂肪食摂取ではインスリンと HOMA 値が大きく減少し、糖尿病発症リスクが高くなる可能性が示された(39)。アメリカで行われた男性を対象とした20年にわたるコホート研究からは、低炭水化物食を摂取する場合、タンパク質や脂肪として赤身肉や加工肉を多く摂取する人は糖尿病を発症するリスクが高く、逆に植物性のタンパク質や脂肪を摂取する人、特に65才未満ではリスクが低くなる(40)。但し、この研究で用いている低炭水化物は37%であり、多いのではないかという指摘もある(41)。中国人を対象とした研究から、高脂肪低炭水化物食摂取は糖尿病発症に関係し

ていることが明らかにされた(42)。BMI 平均 22 の男性が3日間低炭水化物高脂肪食(69%脂肪)摂取後糖負荷試験を行うと標準食(22%脂肪)を摂取した場合に比べ、食後血糖値が増加し、GLP-1 の分泌が増え、初期のインスリン分泌が悪かった(43)。閉経後女性を対象とした研究で、低脂肪食(20%脂肪、野菜、果物、穀類を多く摂取)を摂取すると通常の食事をした場合と比べて1年で血糖値が減少する。しかし、血糖値減少は正常血糖値の女性に見られ、糖尿病の女性では逆に増加した(44)。アメリカで行われた48,835 人の 50 才以上の閉経後女性を対象とした研究で、低脂肪食(脂肪 20%以下目標)を摂取した場合の8年後の糖尿病発症は通常食と変わりなかった。しかし、脂肪摂取を減らし、体重減少が見られた場合は糖尿病発症が減り、体重減少が糖尿病発症リスクを減らすことが示唆された(45)。アメリカで行われた研究から、DASH Diet は白人には糖尿病発症を抑制する効果がみられたが、黒人やヒスパニックにはみられなかった(46)。

(2) 糖尿病患者を対象とした研究

糖尿病患者を対象に低脂肪高炭水化物食(58%炭水化物、24%脂肪)、高脂肪低炭水化物食(40%炭水化物、40%脂肪)を摂取した研究のメタ解析の結果、低脂肪高炭水化物食は空腹時インスリン、TG を増加させるので、脂肪を炭水化物に替えるのはよくないことが明らかになった。しかし、カロリー制限によりTG 増加は抑えられる(47)。糖尿病、糖代謝異常、インスリン抵抗性の患者を対象とした

研究のメタ解析から、MUFA を多く含む食事が HbA1c を減少させる(48)。2型糖尿病患者について6ヶ月以上介入を行った研究についてのメタ解析の結果、低炭水化物食、低 glyceic index 食、地中海式食事、高タンパク質食が HbA1c を減少させた(49)。体重減少は低炭水化物食、地中海式食事、TG 減少は地中海式食事で見られた。

スウェーデンの2型糖尿病患者を対象とした研究では、低炭水化物食(50%脂肪、20%炭水化物、30%タンパク質)摂取は、低脂肪食(30%脂肪、55~60%炭水化物、10~15%タンパク質)に比べ、6ヶ月後にインスリンが減少したが、24ヶ月後には両者に差はなくなっていた(50)。糖尿病患者を対象に超低炭水化物食(炭水化物1日 20g 未満)を摂取した場合は、低グリセミックインデックス食(カロリー制限して55%炭水化物)を摂取した場合に比べ、2年後に有意に体重が減少し HbA1c も減少した(51)。しかし、2年間低炭水化物食(炭水化物1日 30g 未満)を摂取した場合は低脂肪食(カロリー制限して脂肪 30%以下)を摂取した場合と比べても体重減少、HbA1c 減少に差は無かった(52)。糖尿病患者を対象にした研究で、高炭水化物高食物繊維食(52%炭水化物、1000kcal あたり 28g 食物繊維)を4週間摂取すると、低炭水化物高 MUFA 食(45%炭水化物、23%MUFA)食摂取に比べ、食後血糖値、インスリンが減少し、特にキロミクロンが減少した。豆、野菜、果物、whole cereal で食物繊維を多く含む低脂肪食を心血管系リスク低減のために薦めている(53)。高トリグリセライド血症の男性が1

体重 1kg あたり 10kcal の脂肪を摂取した場合、8時間後には食後 TG、遊離脂肪酸、インスリンが増加し、 β -cell の機能を亢進し、インスリンイントレランスを引き起こすが、摂取する脂肪が MUFA である場合は、飽和脂肪酸よりも症状はよくなる(54)。18 才以下の糖尿病の子供や若者にとってどのような食事や physical activity やライフスタイルが短期あるいは長期の血糖コントロールによいかという研究報告はあるが、システマティックレビューした結果、レビューに値する論文は無く、さらなる研究が必要である(55)。肥満は糖尿病発症につながり、体重増加を防ぐことが糖尿病予防になる。そのためには、低脂肪食がよい。低炭水化物食による糖尿病予防や心血管系疾患発症リスクに関するエビデンスは不足している。また、摂取する炭水化物の種類も重要なファクターである(56)。

5. がん

(1) 大腸がん

アメリカで行われた 50 才以上の男性 293,576 人、女性 198,730 人を対象とした 5 年にわたる前向きコホート研究の結果から、男性では、野菜と果物を多く摂ると大腸がん、直腸がんの発症が減り、脂肪を制限した食事は直腸がんの発症を減らした。女性では、野菜と果物を多く摂ると大腸がんの発症を減らした(57)。87,256 人の女性と 45,490 人の男性を 26 年間調査した研究から、DASH diet では、大腸がん発症リスクが減少する(58)。日本人で2回大腸がんの内視鏡による切除を行った男女を対象にし、4年後の再

発と栄養について調べた研究から、再発が最も低かったのは脂肪を 23.8~26.4%摂っていた場合で、これより摂取量が低くても再発は増えた。リノール酸摂取量が多い場合も再発は低く、脂肪摂取量を極端に制限してしまうとリノール酸が不足するためと考えられる(59)。高タンパク質低炭水化物を肥満者が 4週間摂取すると、微生物由来の大腸の健康を維持しがんに予防的に働く微生物由来の代謝産物(糖から発酵して作る炎症を防ぐ短鎖脂肪酸や繊維から発酵して作る抗がん作用を持つフェノール酸)が減少し、大腸の疾患を発症するリスクが高くなる(60)。

(2) 乳がん

DASH diet は、低脂肪食かつ植物由来の食品を薦める食事だが、閉経後女性を対象とした 26 年にわたる研究から、果物と野菜の摂取量が多いと ER-乳がん発症リスクを減少させるが、ER+乳がん発症には関係しない(61)。閉経後女性を対象とした研究では、低脂肪食(20%脂肪、果物と野菜を多く摂る)摂取群は、hot flash がある女性に関しては通常食摂取した女性よりも ER+/PR+乳がん発症リスクが減る(62)。

(3) 前立腺がん

前立腺がん患者に手術前少なくとも3週間以上前から亜麻仁油食(1日 30g)、低脂肪食(脂肪 20%未満)、亜麻仁油添加低脂肪食を摂取した場合、手術時に Ki-67 positive 細胞(がんのマーカー)について見てみると、通常食に比べ、亜麻仁油食、亜麻仁油添加

低脂肪食を摂取した場合に、前立腺がんに対する介入効果がみられた(63)。

(4) その他

スウェーデンの男女を対象に行われたコホート研究では、低炭水化物高タンパク質食摂取は、男性において呼吸器系がん発症と相関がみられた(64)。

6. 炎症

メタボリックシンドローム症を発症している人は、高 MUFA 食(38%脂肪、MUFA20%)を摂取して4時間後に高飽和脂肪酸食(38%脂肪、SFA16%)や低脂肪食(28%脂肪)摂取に比べて末梢血単核球の炎症マーカーの動向がよく、メタボリックシンドローム発症者の高 MUFA 食の有用性が示唆された(65)。血漿中の炎症性マーカーはメタボリックシンドロームや心血管系疾患発症のリスクファクターとして注目されている。BMI が 27 以上の健康な人が、低脂肪食乳製品食(1日 500mL 低脂肪乳、150g 低脂肪ヨーグルト)を8週間摂取した場合、炭水化物が多いコントロール食よりも収縮期血圧、HDL-コレステロールが減少し(66)、soluble TNFR(s-TNFR)が増加した(67)。s-TNFR の機能は明らかになっていないが、肥満で増加し、体重減少に伴い減少する。その他メタボリックリスクファクター、慢性炎症や血管内皮機能に関するマーカーには差は見られなかった。

7. 腎臓

超低炭水化物食はタンパク質が多いので腎

疾患にかかりやすいのではないかと危惧されるが、BMI 平均 33.6 の腎疾患を発症していない男女が1年間超低炭水化物食(4%炭水化物、35%タンパク質、61%脂肪)を摂取した場合、高炭水化物食(46%炭水化物、24%タンパク質、30%脂肪)を摂取した場合と比べて、体重減少は同程度であったが、クレアチニンなどに差はなく、腎機能に悪い影響は及ぼさないと考えられた(68)。肥満者(BMI 平均 36 の男女)を対象にした研究から、低炭水化物高タンパク質食(1日 20g 炭水化物 12 週間、その後1週間ごとに1日につき 5g 増やす)を 24 ヶ月摂取しても、低脂肪食(55%炭水化物、30%脂肪、15%タンパク質)摂取した場合と腎臓濾過インデックスと呼ばれるマーカーに差はみられなかった(69)。

8. 死亡率について

アメリカのコホート研究(女性は Nurses' Health Study、26 年間、男性は Health Professionals' Follow-up Study、20 年間)から、低炭水化物食の場合、脂肪とタンパク質共に動物性より植物性のものを摂った方が、死亡率が低くなることがわかった(70)。1年以上にわたって行われたコホート研究9報についてメタ解析を行った結果から、低炭水化物食は心血管系疾患の発症や死亡率に影響しないが、全原因による死亡率を増加させることが明らかになった(71)。

9. 地中海式食事について

イタリアの新たに糖尿病と診断された BMI 平均 30 の男女が、地中海式食事(脂肪 30%以

上、オリーブ油を1日 30~50g 摂取)あるいは低脂肪食(脂肪 30%以下)を摂った場合、地中海式食事をしてきた人の方が血糖コントロールがよく、4年後には地中海式食事を摂取した人の 44%、低脂肪食を摂取した人の 70%が高血糖に対する治療薬が必要になった(72)。スペインでは心血管系疾患発症リスクが高い人が4.8年間、エクストラバージンオリーブ油あるいはナッツを補充した地中海式食事を摂取した場合、低脂肪食摂取した場合に比べ心血管系疾患発症及び心血管系疾患による死亡が少なかった(73)。過体重、肥満者を対象とした研究のメタ解析の結果から、6ヶ月以上地中海式食事を摂取すると、低脂肪食に比べて体重減少、BMI 減少、血圧減少、空腹時血糖低下、total-コレステロール減少、高感度 C-reactive protein 減少がみられた(74)。

10. その他

体重を減少させる食事として次の4つが知られている。Atkins(最初1日 20g 炭水化物、後に1日 50g、カロリー制限無し)、Zone(40%炭水化物、30%脂肪、30%タンパク質、カロリー制限有り)、LEARN(カロリー制限あり、脂肪 30%以下、炭水化物 55~60%、運動有り)、Ornish(脂肪 10%以下、カロリー制限無し)。過体重、あるいは肥満女性が8週間摂取した結果、Atkins ではチアミン、蟻酸、ビタミン C、鉄、マグネシウムが欠乏、Ornish ではビタミン E、B12、亜鉛が欠乏、Zone ではビタミン A、E、K、C が欠乏、LEARNではビタミン E、チアミン、マグネシウムが欠乏していた。

Macronutrient の組成のみ注目されるが、micronutrient にも注意すべきである。カロリー制限の方が micronutrient 摂取の点ではよい。Zone のような中程度の低炭水化物食が高タンパク質摂取になってよいかもしれない(75)。

GIPR の common genetic variant (rs10423928)はインスリン分泌抑制に関わっている。この遺伝的変異と糖尿病発症について調べたスウェーデンのコホート研究の結果からは、TT(全体の3分の2)を有する人は高炭水化物低脂肪食を摂取すると糖尿病発症リスクが下がり、AA(全体の3分の1)を有する人は高脂肪低炭水化物食を摂取するとリスクが下がる(76)。GIPR の common genetic variant (rs2287019)は肥満、糖代謝に関わっている。アメリカで行われた BMI 平均 32 の男女を対象とした研究から、TT(全体の約 3%)を有する人は低脂肪高炭水化物食でかつ食物繊維を多く摂取すると血糖値、インスリン値、インスリン抵抗性の改善が見られた。逆に、高脂肪食を摂取すると、特に白人の場合悪化した(77)。FTO 遺伝子の発現は FM や肥満に関わっており、rs9939609 の AAタイプの variant を有している人は、TTを有している人よりも体重が増加しやすいが、地中海式食事を3年間摂取すると逆に AAタイプ variant を有している人の体重増加が少なくなる(78)。

骨密度が高い女性はタンパク質摂取量が多く、低い女性は脂肪摂取量が多く肥満度が高い(79)。

肥満者を対象とした介入研究から、高脂肪

食(55%脂肪、30%炭水化物、15%タンパク質)を3週間摂取すると、低脂肪食(20%脂肪、65%炭水化物、15%タンパク質)を摂取した場合と比べて、肝臓内脂肪が増加した。インスリン刺激した際の RQ が減り、インスリンによる脂肪酸酸化抑制が効かなくなっていた。インスリン感受性は変わらなかった(80)。

低脂肪食摂取は高脂肪食摂取に比べて fat-free body mass が増加し、physical activity が増加する。また、体重減少が大きいほど TEE と REE が減少する(81)。

低炭水化物食摂取は、低脂肪食摂取より空腹感が減り、空腹に悩まされない。また、男性の方が女性よりも食欲が減る。炭水化物を制限すると、炭水化物を食べたいという欲望が減り、好んで炭水化物を摂取しなくなる。逆に脂肪を制限すると脂肪を摂取したいという欲望が減り、脂肪をあまり摂取しなくなる(82)。

乳製品と血圧上昇に関する研究のメタ解析の結果から、乳製品は血圧上昇のリスクを下げる。乳製品でも高脂肪食と低脂肪食では、低脂肪食のみリスクを下げる。ヨーグルトや牛乳といった流動性のあるものはリスクを下げるが、チーズは関係しない(83)。

1週間、1日 1600mg 多く乳製品主体の低脂肪食からカルシウムを摂取すると糞便への脂肪排泄が 2 倍になる。胆汁酸の排出は変化しない。カルシウム摂取を増やすと体重減少できる理由が明らかにされた(84)。

肥満すると尿路結石が増加する。石は、カルシウム、シュウ酸塩、尿酸から形成されるが、メタボリックシンドロームになると尿の pH

が下がり、石ができやすくなる。低炭水化物高タンパク質食は尿路結石の危険性が増す(85)。

高脂肪低炭水化物低タンパク質食はケトン食とも呼ばれ、難治性てんかんの患者の食事として用いられることがある。5才以上平均年齢 7.3 才の難治性てんかんの子供を対象にした研究から、ケトン食を 15 ヶ月摂取すると普通の食事をした場合と比べて、骨塩量減少が促進されていることがわかった。メカニズムは不明である(86)。

参考文献

1. Hession M, Rolland C, Kulkarni U, Wise A, Broom J. Systematic review of randomized controlled trials of low-carbohydrate vs. low-fat/low-calorie diets in the management of obesity and its comorbidities. *Obes Rev.* 2009;10(1):36-50.
2. Hooper L, Abdelhamid A, Moore HJ, Douthwaite W, Skeaff CM, Summerbell CD. Effect of reducing total fat intake on body weight: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ.* 2012;345:e7666.
3. Clifton PM. Protein and coronary heart disease: the role of different protein sources. *Curr Atheroscler Rep.* 2011;13(6):493-8.
4. Halkjaer J, Olsen A, Overvad K,

- Jakobsen MU, Boeing H, Buijsse B, et al. Intake of total, animal and plant protein and subsequent changes in weight or waist circumference in European men and women: the Diogenes project. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(8):1104-13.
5. Vergnaud AC, Norat T, Romaguera D, Mouw T, May AM, Travier N, et al. Meat consumption and prospective weight change in participants of the EPIC-PANACEA study. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(2):398-407.
 6. Merchant AT, Vatanparast H, Barlas S, Dehghan M, Shah SM, De Koning L, et al. Carbohydrate intake and overweight and obesity among healthy adults. *J Am Diet Assoc*. 2009;109(7):1165-72.
 7. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, Makris AP, Rosenbaum DL, Brill C, et al. Weight and metabolic outcomes after 2 years on a low-carbohydrate versus low-fat diet: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;153(3):147-57.
 8. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan DH, Anton SD, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med*. 2009;360(9):859-73.
 9. Soenen S, Bonomi AG, Lemmens SG, Scholte J, Thijssen MA, van Berkum F, et al. Relatively high-protein or 'low-carb' energy-restricted diets for body weight loss and body weight maintenance? *Physiol Behav*. 2012;107(3):374-80.
 10. Abete I, Parra D, De Morentin BM, Alfredo Martinez J. Effects of two energy-restricted diets differing in the carbohydrate/protein ratio on weight loss and oxidative changes of obese men. *Int J Food Sci Nutr*. 2009;60 Suppl 3:1-13.
 11. Ezaki O. The optimal dietary fat to carbohydrate ratio to prevent obesity in the Japanese population: a review of the epidemiological, physiological and molecular evidence. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2011;57(6):383-93.
 12. Bradley U, Spence M, Courtney CH, McKinley MC, Ennis CN, McCance DR, et al. Low-fat versus low-carbohydrate weight reduction diets: effects on weight loss, insulin resistance, and cardiovascular risk: a randomized control trial. *Diabetes*. 2009;58(12):2741-8.
 13. Ebbeling CB, Leidig MM, Feldman HA, Lovesky MM, Ludwig DS. Effects of a low-glycemic load vs low-fat diet in obese young adults: a

- randomized trial. *JAMA*. 2007;297(19):2092-102.
14. Johansson I, Nilsson LM, Stegmayr B, Boman K, Hallmans G, Winkvist A. Associations among 25-year trends in diet, cholesterol and BMI from 140,000 observations in men and women in Northern Sweden. *Nutr J*. 2012;11:40.
 15. Hu T, Mills KT, Yao L, Demanelis K, Eloustaz M, Yancy WS, Jr., et al. Effects of low-carbohydrate diets versus low-fat diets on metabolic risk factors: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Epidemiol*. 2012;176 Suppl 7:S44-54.
 16. Jenkins DJ, Wong JM, Kendall CW, Esfahani A, Ng VW, Leong TC, et al. The effect of a plant-based low-carbohydrate ("Eco-Atkins") diet on body weight and blood lipid concentrations in hyperlipidemic subjects. *Arch Intern Med*. 2009;169(11):1046-54.
 17. Bueno NB, de Melo IS, de Oliveira SL, da Rocha Ataide T. Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2013;1-10.
 18. Aicher BO, Haser EK, Freeman LA, Carnie AV, Stonik JA, Wang X, et al. Diet-induced weight loss in overweight or obese women and changes in high-density lipoprotein levels and function. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(10):2057-62.
 19. Howard BV, Curb JD, Eaton CB, Kooperberg C, Ockene J, Kostis JB, et al. Low-fat dietary pattern and lipoprotein risk factors: the Women's Health Initiative Dietary Modification Trial. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(4):860-74.
 20. Hernandez TL, Sutherland JP, Wolfe P, Allian-Sauer M, Capell WH, Talley ND, et al. Lack of suppression of circulating free fatty acids and hypercholesterolemia during weight loss on a high-fat, low-carbohydrate diet. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(3):578-85.
 21. Shafiq N, Singh M, Kaur S, Khosla P, Malhotra S. Dietary treatment for familial hypercholesterolaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(1):CD001918.
 22. Lagiou P, Sandin S, Lof M, Trichopoulos D, Adami HO, Weiderpass E. Low carbohydrate-high protein diet and incidence of cardiovascular diseases in Swedish women: prospective cohort study. *BMJ*. 2012;344:e4026.

23. Smith SR. A look at the low-carbohydrate diet. *N Engl J Med.* 2009;361(23):2286-8.
24. Foo SY, Heller ER, Wykrzykowska J, Sullivan CJ, Manning-Tobin JJ, Moore KJ, et al. Vascular effects of a low-carbohydrate high-protein diet. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(36):15418-23.
25. Rider OJ, Holloway CJ, Emmanuel Y, Bloch E, Clarke K, Neubauer S. Increasing plasma free fatty acids in healthy subjects induces aortic distensibility changes seen in obesity. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5(3):367-75.
26. Holloway CJ, Cochlin LE, Emmanuel Y, Murray A, Codreanu I, Edwards LM, et al. A high-fat diet impairs cardiac high-energy phosphate metabolism and cognitive function in healthy human subjects. *Am J Clin Nutr.* 2011;93(4):748-55.
27. Wycherley TP, Brinkworth GD, Keogh JB, Noakes M, Buckley JD, Clifton PM. Long-term effects of weight loss with a very low carbohydrate and low fat diet on vascular function in overweight and obese patients. *J Intern Med.* 2010;267(5):452-61.
28. Volek JS, Ballard KD, Silvestre R, Judelson DA, Quann EE, Forsythe CE, et al. Effects of dietary carbohydrate restriction versus low-fat diet on flow-mediated dilation. *Metabolism.* 2009;58(12):1769-77.
29. Yim J, Petrofsky J, Berk L, Daher N, Lohman E, Moss A, et al. Protective effect of anti-oxidants on endothelial function in young Korean-Asians compared to Caucasians. *Med Sci Monit.* 2012;18(8):CR467-79.
30. 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 Syst Rev.* 2012;5:CD002137.
31. Varady KA, Bhutani S, Klempel MC, Phillips SA. Improvements in vascular health by a low-fat diet, but not a high-fat diet, are mediated by changes in adipocyte biology. *Nutr J.* 2011;10:8.
32. 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(9):876-83.
33. Eilat-Adar S, Goldbourt U. Nutritional recommendations for preventing coronary heart disease in

- women: evidence concerning whole foods and supplements. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010;20(6):459-66.
34. Harris WS, Kris-Etherton PM, Harris KA. Intakes of long-chain omega-3 fatty acid associated with reduced risk for death from coronary heart disease in healthy adults. *Curr Atheroscler Rep.* 2008;10(6):503-9.
35. Braun LT. Cholesterol and triglyceride management: "if I take my medication, can I eat what I want?". *J Cardiovasc Nurs.* 2010;25(3):241-6.
36. Shai I, Spence JD, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Parraga G, Rudich A, et al. Dietary intervention to reverse carotid atherosclerosis. *Circulation.* 2010;121(10):1200-8.
37. Chen ST, Maruthur NM, Appel LJ. The effect of dietary patterns on estimated coronary heart disease risk: results from the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3(5):484-9.
38. Smart NA, Marshall BJ, Daley M, Boulos E, Windus J, Baker N, et al. Low-fat diets for acquired hypercholesterolaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(2):CD007957.
39. Demol S, Yackobovitch-Gavan M, Shalitin S, Nagelberg N, Gillon-Keren M, Phillip M. Low-carbohydrate (low & high-fat) versus high-carbohydrate low-fat diets in the treatment of obesity in adolescents. *Acta Paediatr.* 2009;98(2):346-51.
40. de Koning L, Fung TT, Liao X, Chiuve SE, Rimm EB, Willett WC, et al. Low-carbohydrate diet scores and risk of type 2 diabetes in men. *Am J Clin Nutr.* 2011;93(4):844-50.
41. Hite AH, Zamora D. Low-carbohydrate diet scores and risk of type 2 diabetes in men. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(2):611; author reply -2.
42. He YN, Feskens E, Li YP, Zhang J, Fu P, Ma GS, et al. Association between high fat-low carbohydrate diet score and newly diagnosed type 2 diabetes in Chinese population. *Biomed Environ Sci.* 2012;25(4):373-82.
43. Numao S, Kawano H, Endo N, Yamada Y, Konishi M, Takahashi M, et al. Short-term low carbohydrate/high-fat diet intake increases postprandial plasma glucose and glucagon-like peptide-1 levels during an oral glucose tolerance test in healthy men. *Eur J Clin Nutr.* 2012;66(8):926-31.

44. Shikany JM, Margolis KL, Pettinger M, Jackson RD, Limacher MC, Liu S, et al. Effects of a low-fat dietary intervention on glucose, insulin, and insulin resistance in the Women's Health Initiative (WHI) Dietary Modification trial. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(1):75-85.
45. Tinker LF, Bonds DE, Margolis KL, Manson JE, Howard BV, Larson J, et al. Low-fat dietary pattern and risk of treated diabetes mellitus in postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized controlled dietary modification trial. *Arch Intern Med.* 2008;168(14):1500-11.
46. Liese AD, Nichols M, Sun X, D'Agostino RB, Jr., Haffner SM. Adherence to the DASH Diet is inversely associated with incidence of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes Care.* 2009;32(8):1434-6.
47. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Sato M, et al. Influence of fat and carbohydrate proportions on the metabolic profile in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2009;32(5):959-65.
48. Schwingshackl L, Strasser B, Hoffmann G. Effects of monounsaturated fatty acids on glycaemic control in patients with abnormal glucose metabolism: a systematic review and meta-analysis. *Ann Nutr Metab.* 2011;58(4):290-6.
49. Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(3):505-16.
50. Guldbbrand H, Dizdar B, Bunjaku B, Lindstrom T, Bachrach-Lindstrom M, Fredrikson M, et al. In type 2 diabetes, randomisation to advice to follow a low-carbohydrate diet transiently improves glycaemic control compared with advice to follow a low-fat diet producing a similar weight loss. *Diabetologia.* 2012;55(8):2118-27.
51. Westman EC, Yancy WS, Jr., Mavropoulos JC, Marquart M, McDuffie JR. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-glycemic index diet on glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab (Lond).* 2008;5:36.
52. Iqbal N, Vetter ML, Moore RH, Chittams JL, Dalton-Bakes CV, Dowd M, et al. Effects of a low-intensity intervention that prescribed a low-carbohydrate vs. a low-fat diet in obese, diabetic

- participants. *Obesity* (Silver Spring). 2010;18(9):1733-8.
53. De Natale C, Annuzzi G, Bozzetto L, Mazzarella R, Costabile G, Ciano O, et al. Effects of a plant-based high-carbohydrate/high-fiber diet versus high-monounsaturated fat/low-carbohydrate diet on postprandial lipids in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2009;32(12):2168-73.
 54. Lopez S, Bermudez B, Ortega A, Varela LM, Pacheco YM, Villar J, et al. Effects of meals rich in either monounsaturated or saturated fat on lipid concentrations and on insulin secretion and action in subjects with high fasting triglyceride concentrations. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(3):494-9.
 55. Johnson ST, Newton AS, Chopra M, Buckingham J, Huang TT, Franks PW, et al. In search of quality evidence for lifestyle management and glycemic control in children and adolescents with type 2 diabetes: A systematic review. *BMC Pediatr*. 2010;10:97.
 56. Spence M, McKinley MC, Hunter SJ. Session 4: CVD, diabetes and cancer: Diet, insulin resistance and diabetes: the right (pro)portions. *Proc Nutr Soc*. 2010;69(1):61-9.
 57. Wirfalt E, Midthune D, Reedy J, Mitrou P, Flood A, Subar AF, et al. Associations between food patterns defined by cluster analysis and colorectal cancer incidence in the NIH-AARP diet and health study. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63(6):707-17.
 58. Fung TT, Hu FB, Wu K, Chiuve SE, Fuchs CS, Giovannucci E. The Mediterranean and Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diets and colorectal cancer. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(6):1429-35.
 59. Nakamura T, Ishikawa H, Takeyama I, Kawano A, Ishiguro S, Otani T, et al. Excessive fat restriction might promote the recurrence of colorectal tumors. *Nutr Cancer*. 2010;62(2):154-63.
 60. Russell WR, Gratz SW, Duncan SH, Holtrop G, Ince J, Scobbie L, et al. High-protein, reduced-carbohydrate weight-loss diets promote metabolite profiles likely to be detrimental to colonic health. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(5):1062-72.
 61. Fung TT, Hu FB, Hankinson SE, Willett WC, Holmes MD. Low-carbohydrate diets, dietary approaches to stop hypertension-style diets, and the risk of postmenopausal breast cancer. *Am J Epidemiol*. 2011;174(6):652-60.

62. Caan BJ, Aragaki A, Thomson CA, Stefanick ML, Chlebowski R, Hubbell FA, et al. Vasomotor symptoms, adoption of a low-fat dietary pattern, and risk of invasive breast cancer: a secondary analysis of the Women's Health Initiative randomized controlled dietary modification trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(27):4500-7.
63. Demark-Wahnefried W, Polascik TJ, George SL, Switzer BR, Madden JF, Ruffin MT, et al. Flaxseed supplementation (not dietary fat restriction) reduces prostate cancer proliferation rates in men presurgery. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(12):3577-87.
64. Nilsson LM, Winkvist A, Johansson I, Lindahl B, Hallmans G, Lenner P, et al. Low-carbohydrate, high-protein diet score and risk of incident cancer; a prospective cohort study. *Nutr J*. 2013;12(1):58.
65. Cruz-Teno C, Perez-Martinez P, Delgado-Lista J, Yubero-Serrano EM, Garcia-Rios A, Marin C, et al. Dietary fat modifies the postprandial inflammatory state in subjects with metabolic syndrome: the LIPGENE study. *Mol Nutr Food Res*. 2012;56(6):854-65.
66. van Meijl LE, Mensink RP. Low-fat dairy consumption reduces systolic blood pressure, but does not improve other metabolic risk parameters in overweight and obese subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21(5):355-61.
67. van Meijl LE, Mensink RP. Effects of low-fat dairy consumption on markers of low-grade systemic inflammation and endothelial function in overweight and obese subjects: an intervention study. *Br J Nutr*. 2010;104(10):1523-7.
68. Brinkworth GD, Buckley JD, Noakes M, Clifton PM. Renal function following long-term weight loss in individuals with abdominal obesity on a very-low-carbohydrate diet vs high-carbohydrate diet. *J Am Diet Assoc*. 2010;110(4):633-8.
69. Friedman AN, Ogden LG, Foster GD, Klein S, Stein R, Miller B, et al. Comparative effects of low-carbohydrate high-protein versus low-fat diets on the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(7):1103-11.
70. Fung TT, van Dam RM, Hankinson SE, Stampfer M, Willett WC, Hu FB. Low-carbohydrate diets and all-cause and cause-specific mortality: two cohort studies. *Ann Intern Med*. 2010;153(5):289-98.
71. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda