

UNIVERSITETET I TROMSØ UIT

Fakultet for biovitenskap, fiskeri og økonomi BFE
Norges fiskerihøgskole
N-9037 Tromsø



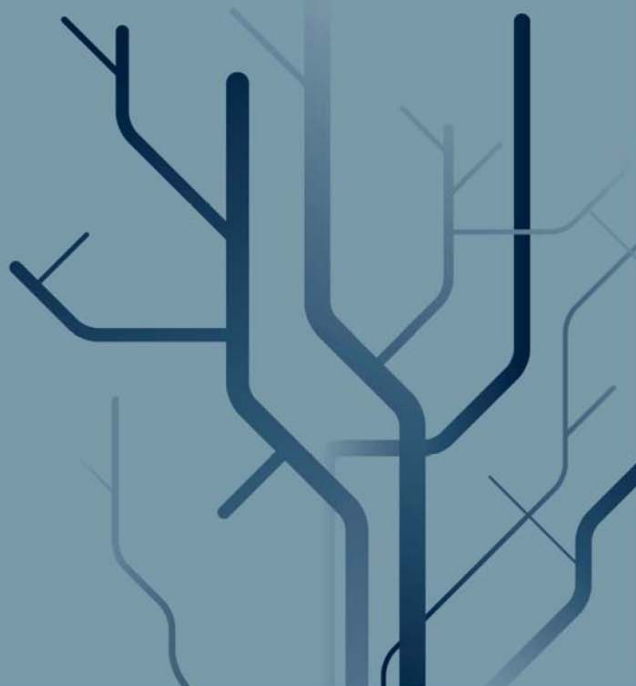
Mulig biologisk effekt av langkjedet enumettede fettsyrer (LC-MUFA)

Forfatter; MSc. Ida Giæver Tveter
Prosjektansvarlig; Professor/Dekan Edel O. Elvevoll

Oktober 2010

www.bfe.uit.no

Organisasjonsnummer
970 422 528



Mulig biologisk effekt av langkjedet enumettede fettsyrer (LC-MUFA)

Forfatter; MSc. Ida Giæver Tvetter
Prosjektansvarlig; Professor/Dekan Edel O. Elvevoll

Denne rapporten er laget på oppdrag fra EPAX A.S. Arbeidet har tilknytning til prosjektet ”Sild og sildeavskjær som råstoff til spesialprodukter for helse og ernæring”, som blir gjennomført med økonomisk støtte fra Stiftelsen RUBIN.

Innholdsfortegnelse

1. Sjømat og helse	4
1.1 Metabolisme av LC-MUFA.....	5
2. Innhold av MUFA blant eskimoer på Grønland.....	5
3. Mulig biologisk effekt av MUFA.....	6
4. Forskningsstatus ”mulig årsakssammenheng”	7
4.1 Metabolsk syndrom	7
5. Forskningsstatus ”begrenset informasjon, ingen konklusjon”	7
5.1 Hjerte- og karsykdommer	7
5.2 Overvekt og fedme	9
5.3 Type 2- diabetes.....	10
5.4 Inflammasjon	11
5.5 Kreft.....	11
6. Konklusjon	12
7. Kilder.....	13

1. Sjømat og helse

Den helsefremmende effekten av å spise sjømat har hovedsakelig vært tilskrevet innholdet av omega-3-fettsyrene eikosapentaensyre (EPA) og dokosaheksaensyre (DHA). Det foreligger mange studier som viser positive effekter ved inntak av langkjedede flerumettede omega-3 fettsyrer (LC-n3 PUFA) (Bang, Dyerberg et al. 1971; Uauy and Valenzuela 2000). Det er godt dokumentert at inntak av disse fettsyrene er med på å senke innholdet av triacylglyserol i blodet (Stark, Park et al. 2000). Høyere inntak av EPA og DHA reduserer i tillegg risikoen for hjerte- og karsykdommer (CVD) og ser ut til å øke innholdet av HDL- (high density lipoproteins) kolesterolet, som har en positiv effekt på helsen (Harris, Miller et al. 2008). I Norge ble det under 2. verdenskrig registrert en klar nedgang i dødeligheten forårsaket av CVD. Det er vanskelig å dokumentere årsaken, men krigen medførte store forandringer i levekårene. Folk hadde mindre mat og det var en særlig mangel på fete og søte matvarer. Det ble konsumert mindre kjøtt, mens konsumet av fisk og sild økte (Nes 1998). Tabell 1 viser at sild, i tillegg til å være en god kilde til EPA og DHA, er rik på langkjededet enumettede fettsyrer (LC-MUFA), det vil si fettsyrer med 20-22 C-atomer (Jensen, Jacobsen et al. 2007). Høyt innhold av LC-MUFA, og da spesielt høyt innhold av cetoleicsyre (22:1 n-11) er karakteristisk for atlantisk sild (Aro, Larmo et al. 2005).

Tabell 2: Fettsyresammensetning av 937 sild. Kun fettsyrer som finnes i gjennomsnittlig mengder på 1 % eller mer er inkludert. Minste, høyeste og gjennomsnitt ± standardavvik mengde fettsyre er angitt (Jensen, Jacobsen et al. 2007).

Fatty acid	Min	Max	Mean
14:0	2.9	8.1	6.2 ± 0.8
16:0	7.8	19.8	11.6 ± 1.4
16:1(n-7)	1.2	8.3	3.8 ± 0.9
16:2	0.0	1.2	0.3 ± 0.2
18:0	0.6	2.7	1.0 ± 0.2
18:1(n-9)	3.1	28.3	7.2 ± 1.9
18:1(n-7)	0.8	3.4	1.3 ± 0.3
18:2(n-6)	0.8	3.0	1.6 ± 0.3
18:3(n-3)	0.2	3.1	1.3 ± 0.4
18:4(n-3)	0.3	6.8	3.5 ± 1.5
20:1(n-9)	0.5	19.3	12.5 ± 2.2
20:5(n-3), EPA	2.2	13.9	6.3 ± 1.7
22:1(n-11)	0.3	34.4	21.5 ± 3.7
22:6(n-3), DHA	5.5	29.9	10.6 ± 2.5

1.1 Metabolisme av LC-MUFA

Dyreforsøk utført på rotter tyder på at C22:1 fettsyrer forkortes til C.20:1 og særlig C18:1, før videre nedbryting finner sted (Thomassen, Helgerud et al. 1985). Selv om fisk inneholder eicosenoicysyre (20:1 n-9), ble fettsyren ikke funnet i serum, dette kan tyde på at fettsyrer sannsynligvis brytes ned til kortere fettsyrer i leveren. Siden LC-MUFA bare finnes i små mengder i lever og hjerte muskel, synes det usannsynlig at fettsyren akkumulerer i organer og kan gi en skadelig effekt (Singer, Jaeger et al. 1983).

2. Innhold av MUFA blant eskimoer på Grønland

Danskene dokumenterte sent på 70-tallet at antall tilfeller av CVD var lavere blant eskimoer på Grønland i forhold til en kontrollgruppe med dansker. Den tradisjonelle eskimodietten har et høyt innhold av kjøtt og spekk fra sel og hval. Fettet i sel og hval har et betydelig innhold av EPA og DHA og som følge av dette gir dietten et høyt tilskudd av disse fettsyrene. Det høye inntaket av omega-3-fettsyrer ble fremsatt som den viktigste forklaringen på den lave forekomsten av CVD, og denne sammenhengen er siden den gang blitt undersøkt i mange studier (Bang, Dyerberg et al. 1980).

Hypotesen der omega-3 fettsyrer blir utpekt som den aktive forbindelsen i fiskeolje for forebygging av CVD ble utfordret i et forsøk utført av Østerud, Elvevoll et al.,(1995). Resultatet fra forsøket var at aktiviteten til ulike marine oljer mot koagulasjonsparametre ikke var knyttet til deres innhold av EPA og DHA. Forfatterne konkluderte med at det kunne være andre komponenter enn omega-3-fettsyrer i eskimoenes kosthold som var ansvarlig for beskyttende effekt mot CVD. Tabell 2 viser innhold av MUFA og PUFA i tradisjonell eskimodiett sammenlignet med dansk diett. Resultatene viser at dietten til eskimoer på Grønland, i tillegg til et høyt innhold av omega-3-fettsyrer, inneholder et høyt innhold av MUFA (Elvevoll, Moen et al. 1990). Mulige biologiske effekter av MUFA, og da spesielt LC-MUFA, bør derfor studeres (Opstvedt 1997).

Tabell 2: Prosentandel av kosten som utgjøres av lipider, enumettet fett (MUFA) og flereumettet fett (PUFA) og omega-3 (n-3) PUFA i dietten til eskimoer og dansker.

	% Lipid	% MUFA	PUFA	
			% Total	% n-3
Eskimo diett	39	58	19	14
Dansk diett	42	34	13	3

3. Mulig biologisk effekt av MUFA

Oljesyre (18:1 n-9), er den vanligste kilden til MUFA og finnes blant annet i oliven-, raps-, solsikke- og peanøttolje. Det meste av forskningen har vært fokusert på kortkjedet MUFA som oljesyre, da et høyt innhold av oljesyre er karakteristisk for middelhavsdietten. Resultatene fra studier utført på helseeffekt ved et stort innslag av MUFA i form av oljesyre i kostholdet, kan ikke overføres LC-MUFA. Det er utført lite forskning på den metabolske effekten av LC-MUFA, men en undersøkelse utført med rapsolje konkluderte med at gadoleicsyre (20:1 n-9) og erucicsyre (22:1 n-9) hadde liknende kolesterolsenkende effekter som oljesyre (Grande, Anderson et al. 1962). Erucicsyre har blitt ansett som å ha en negativ helseeffekt på hjertet til dyr, det er imidlertid ikke påvist skader på hjertet til eskimoer på Grønland som konsumerer store mengder erucicsyre og cetoleicsyre (22:1 n-11) (~ 9 % av deres totale energiinntaket) (Ackman, Eaton et al. 1980)

Det er ikke lett å påvise en eventuell sammenheng mellom ernæring og kroniske sykdommer som CVD. Verden helseorganisasjon (WHO) vurderte i 2009 forskningen som var utført på ulike typer fett og risikoen for å utvikle en rekke kroniske sykdommer. Forskningstatus på de ulike helseeffektene ble satt i følgende kategorier; "Overbevisende årsakssammenheng", "Sannsynlig årsakssammenheng", "Mulig årsakssammenheng", "Begrenset informasjon, ingen konklusjon" og "Årsakssammenheng usannsynlig". Det er en mulig årsakssammenheng mellom inntak av MUFA og metabolsk syndrom. For CVD, overvekt og fedme, type 2-diabetes, inflammasjon og kreft er forskningsstatus "begrenset informasjon, ingen konklusjon" (WHO/FAO 2009).

4. Forskningsstatus ”mulig årsakssammenheng”

4.1 Metabolsk syndrom

Kombinasjonen av et vestlig kosthold, rikt på fett og sukker, og redusert fysisk aktivitet har resultert i en rask økning av fedme og metabolsk syndrom. Metabolsk syndrom er en tilstand der flere risikofaktorer for CVD, som diabetes eller prediabetes, abdominal fedme, høyt blodkolesterol og høyt blodtrykk kan identifiseres hos ett individ (Lindqvist, Sandberg et al. 2009). Det er en mulig årsakssammenheng mellom inntak av MUFA og redusert risiko for komponenter av metabolsk syndrom (WHO/FAO 2009).

5. Forskningsstatus ”begrenset informasjon, ingen konklusjon”

5.1 Hjerte- og karsykdommer

Hjerte- og karsykdommer, hjerneslag og sykdommer i andre arterier, er en vesentlig årsak til tidlig død og uførhet. Opstvedt (1997) presenterte en hypotese om at LC-MUFA bedret hemostase (blodstansing) i forbindelse med CVD, gjennom økt peroksisomal β -oksidasjon og økt syntesen av LC n-3 PUFA.

Kolesterol deles gjerne inn i LDL (Low-density lipoprotein) som har en negativ effekt på helsen, og HDL som har en positiv effekt. Det er utført få studier hvor effekten av LC-MUFA på kolesterolnivået er undersøkt, men i et forsøk utført av Østerud et al., (1995) ble 134 kvinner og menn i 10 uker gitt 15 ml tran av torskelever, selolje, blanding av torskelever og selolje eller hvalolje som supplement til en vanlig diett. Tabell 3 viser fettsyresammensetningen til de ulike marine oljene benyttet i forsøket. De forskjellige marine oljene hadde ingen stor effekt på sammensetningen av blodlipider, men blant personene som fikk tilskudd av sel/torskeleverolje og spesielt hvalolje, økte HDL-kolesterolet i blodet. Det ble i tillegg registrert en nedgang i inflammasjonsmarkører som tumor nekrosefaktor alfa (TNF- α), tromboxane B2 (TXB2) og vekstfaktorer (TF) blant personene som fikk tilskudd av hvalolje. Hvalolje inneholder 62.3 % MUFA hvor 30.3 % utgjøres av LC-MUFA.

Tabell 3: prosentandel mettet fett, enumettet fett (MUFA) og omega-3 fettsyrer i torskeleverolje, selolje og hvalolje

Fettsyresammensetning til ulike marine oljer			
Fettsyre (areal %)	Torskeleverolje	Selolje	Hvalolje
Mettet fett	15,4	14,3	16,2
Enumettet fett (MUFA)	48,3	49,3	62,3
-16:1	7,3	10,9	9,5
-18:1	20,4	21,8	22,1
-20:1	12,9	11,4	18,5
-22:1	7,3	5,0	11,8
Omega-3	25,9	25,6	12,6

Et nyere studie utført på sunne, men overvektige personer som ble gitt en diett med 150g ovnsbakt sild per dag i fire uker, viste en økning i HDL-kolesterolet i forhold til referansediett av svin- og kyllingfilet. Det ble målt en svak, men ikke signifikant nedgang i triglyceriolnivået i blodet. Personer med insulinresistens og fedme, har ofte et lavt nivå av HDL-kolesterol, og kan få en positiv helseeffekt ved tilførsel av sild i dietten (Lindqvist, Langkilde et al. 2007). Forsøk utført på rotter viser at sild påvirker den metabolske statusen i forsøksdyrene som ble føret med en energitett diett. Resultatet tyder på at tilsetning av sild eller sildeolje motvirker negative virkninger på lipider i blodet forårsaket av en energitett diett. Sildefettet antas derfor å være ansvarlig for disse gunstige effektene (Lindqvist, Sandberg et al. 2009). I et annet dyreforsøk ble mus som manglet LDL-reseptorer (Ldlr - / -) gitt en 16 ukers diett med høyt innhold av fett og sukker for å etterligne et vestlig kosthold. Dietten ble supplert med enten biff eller sild. Formålet med studiet var å undersøke hvordan ulike dietter påvirket metabolske veier i leveren, skjelettmuskulatur og fettvev som er viktig for glukose og lipidmetabolisme. Det ble påvist en reduksjon i sterol- metabolisme og proteinomsetningen hos mus føret med sild (Nookaew 2010).

Enkelte land som Frankrike, Spania, Hellas, Italia og Portugal har en lavere hyppighet av dødsfall som kan knyttes til CVD, hvilket fører til en høyere levealder. Middelhavsdietten har vært den faktoren som hyppigst påberopes for å forklare denne helsefordelen (Serra-Majem, Roman et al. 2006; Lloyd-Jones 2010). Covas et al., (2006) konkluderer med at en middelhavsdiett med en

moderat mengde fett, hvor en stor andel av fettene utgjøres av MUFA i form av oljesyre har en positiv effekt på CVD.

Inntak av mettet fett øker konsentrasjonen av LDL-kolesterot i plasma. Inntak av mettet fett bør derfor reduseres for å forebygge CVD (Jakobsen, O'Reilly et al. 2009). Inntak av MUFA kan senke total og LDL- kolesterol nivået (Sanchez-Bayle, Gonzalez-Requejo et al. 2008). En meta-analyse viser at når inntak av mettet fett blir byttet ut med MUFA, reduseres total kolesterol og LDL-kolesterol mens HDL-kolesterot økes (Mensink, Zock et al. 2003). En gjennomgang av 11 amerikanske og europeiske kohortstudier utført av Jakobsen *et al.*, (2009) viste imidlertid ingen årsakssammenheng mellom CVD og inntak av MUFA, hovedsakelig i form av oljesyre. Det er derfor uklart om MUFA påvirker risiko for hjerte og karsykdommer (WHO/FAO 2009).

I tillegg til å senke LDL nivået, kan MUFA i form av oljesyre beskytte LDL mot oksidasjon (Parthasarathy, Khoo et al. 1990; Reaven, Parthasarathy et al. 1991). I vev blir oksidert LDL tatt opp i makrofager. Vedvarende høye konsentrasjoner av LDL medfører at disse makrofagene fylles opp med kolesterol og omdannes til skumceller. Dette er første ledd i åreforkalkningen (Ross 1999).

5.2 Overvekt og fedme

De siste årene har forekomsten av fedme økt betraktelig over hele verden (Yoon, Lee et al. 2006). Fedme og sykkelig overvekt kan skape alvorlige problemer for helse, trivsel og livskvalitet. Fedme øker risikoen for hjerteinfarkt, hjerneslag, høyt blodtrykk, flere kreftformer, type 2-diabetes, gallesten, psykiske lidelser, muskel- og skjelettlidelser, ikke-alkoholisert fettlever, urinsyregikt, stressinkontinens, brokk, åreknuter og infertilitet (World Cancer Research Found and /American Institute for Cancer Research 2007).

Tradisjonelt har ernæringsmessige råd til diabetikere, overvektige personer og de med kardiovaskulære risikofaktorer vært å konsumere mindre fett og spesielt animalsk fett, og mer karbohydrater. Begrunnelsen har vært at fett gir overskuddsenergi, og kan gi økt fedme. De to siste tiårene, har forskning vist at en diett med høyt innhold av MUFA i form av oljesyre har en positiv påvirkning på CVD, fedme og diabetes (McManus, Antinoro et al. 2001; Ros 2003; Sabate 2003; Bes-Rastrollo, Sanchez-Villegas et al. 2006). Det har vært rapportert en bedre vekt nedgang når middelhavsdietten er benyttet sammenlignet med diett som inneholder lite fett

(McManus, Antinoro et al. 2001). I en toårig studie ble 322 overvektige personer tilfeldig valgt til å følge en av tre dietter: fettfattig og begrenset energitilgang, middelhavsdiett og begrenset energitilgang eller lav-karbohydrat og ikke restriksjon på energi. Studien konkluderer med at middelhavskosthold og lav-karbohydratsdietten kan være effektive alternativer til et fettfattig kosthold (Shai, Schwarzfuchs et al. 2008). Resultatet fra et populasjonsbasert kohortforsøk utført på 41,518 kvinner i Nurses' Health study (NHS) over en åtte års periode viste ingen vektøkning ved en økning av inntaket av MUFA og PUFA. Økning i inntaket av animalsk fett, transfett og mettet fett førte til økt vekt blant kvinnene som deltok i forsøket. Kilden til MUFA ble ikke oppgitt (Field, Willett et al. 2007).

5.3 Type 2- diabetes

Det er interesse for fettsyreprofilen i kostholdet og den effekten dette kan ha på risikoen for type-2 diabetes, samt forbedringer i insulinfølsomhet og kontroll av blodsukker. Det er ikke funnet noen studier utført på sammenheng mellom LC-MUFA og type-2 diabetes. Enkelte studier har påvist en reduksjon av insulinresistens ved inntak av en diett med et høyt innhold av MUFA i form av oljesyre (Ryan, McInerney et al. 2000; Esposito, Marfella et al. 2004). Et klinisk forsøk med økt andel MUFA i form av vegetabiliske oljer i kostholdet, har vist bedret glukosetoleranse, ved at insulinsekresjon har økt (Rojo-Martinez, Esteva et al. 2006). Mus med diabetes som ble føret med en diett med et høyt innhold av MUFA i form av oljesyre, fikk redusert nivået av triglycerol og glukose i blodet (Kotake, Tanaka et al. 2004). Andre studier har ikke påvist at konsum av MUFA i form av mandler påvirker insulinivået (Lovejoy, Most et al. 2002). Mandler inneholder over 50 % oljesyre (Kodad and Company 2008).

Siden mange studier erstatter mettede fettsyrer med MUFA, er det er ikke klart om effekten kan tilskrives MUFA, eller fjerning av mettet fett fra kostholdet. KANWU studien viste at friske personer som hadde en diett med mettet fett fikk svekket insulinfølsomhet, sammenliknet med gruppen som fikk en diett bestående av MUFA i form av oljesyre (Vessby, Uusitupa et al. 2001). Et crossover studie som sammenlignet kosthold bestående av lite fett, men med et høy innhold av karbohydrater, med et kosthold bestående av et høyt innhold av MUFA fra ulike vegetabiliske kilder, viste at begge kostholdene forbedret insulinfølsomhet i tilsvarende grad hos unge sunne forsøkspersoner (Hu and Willett 2002).

5.4 Inflammasjon

Infeksjoner og akutte betennelsesreaksjoner er forbundet med utvikling av metabolsk syndrom (Esposito, Pontillo et al. 2003). En diett med MUFA kan ha en gunstig effekt på betennelse. Nivået av C-reaktivt protein (CRP) øker ved infeksjon. Epidemiologiske studier har vist at lavere konsentrasjon av CRP er målt hos personer med en middelhavsdiett som inneholder MUFA i form av oljesyre (Esposito, Marfella et al. 2004). Et studie utført på dyr viste at MUFA i form av oljesyre har lignende effekter på betennelse og immunforsvar som LC-n3 PUFA. Det er mulig MUFA påvirker immunforsvaret, men effekten hos mennesker vil trolig bli langt svakere enn rapportert i dyrestudier. Mangelen på en tydelig effekt av MUFA i mennesker kan sannsynligvis tilskrives et mye høyere nivå av MUFA ved dyrestudier, som ikke er realistisk i studier utført på mennesker (Yaqoob 2002).

5.5 Kreft

In vitro studier har antydnet at MUFA reduserer forekomsten av molekulære biomarkører assosiert med kreft, som oksidasjon av lipider og oksidativt stress. Basert på styrken av bevisene fra epidemiologiske, intervensjon og eksperimentelle studier konkluderte World Cancer Research Fund i 2007 med at det var svake bevis for at MUFA kan påvirke risikoen for kreft (World Cancer Research Found and /American Institute for Cancer Research 2007). En studie av kvinner i Sverige utført av Wolk et al., (2006), rapporterte en redusert risiko for kreft i nyre ved høyere konsum av fet fisk som for eksempel laks, sild, sardiner og makrell. En annen studie som inkluderte både menn og kvinner, utført av Bravi et al., (2007), viste ingen sammenheng mellom hyppighet av kreft og inntak av fet fisk.

I en prospektiv kohortstudie utført på 59 261 svenske kvinner, ble det undersøkt om inntak av totalt fett i kosten, MUFA, PUFA og mettet fett ble forbundet med risiko for brystkreft. Kilde til MUFA ble ikke rapportert. Studiet fant ikke bevis for en sammenheng mellom ulik fettinntak og risiko for brystkreft (Lof, Sandin et al. 2007). Mangel på årsakssammenheng mellom totalt fett, MUFA, PUFA eller mettet fett og kreft samsvarer med mange tidligere kohortstudier (Kim, Willett et al. 2006).

6. Konklusjon

Inntak av LC-MUFA kan som nevnt ha en positiv effekt på helsen. Forskning tyder på at inntak av slike fettsyrer kan redusere risiko for type-2 diabetes og metabolsk syndrom, redusere overvekt og fedme, samt virke forbyggende mot CVD. Det har imidlertid vært utført lite forskning på dette feltet, og resultatene har vært motstridene.

7. Kilder

- Ackman, R. G., C. A. Eaton, et al. (1980). "Marine docosenoic acid isomer distribution in the plasma of Greenland Eskimos." *American Journal of Clinical Nutrition* **33**(8): 1814-1817.
- Aro, T. L., P. S. Larmo, et al. (2005). "Fatty acids and fat-soluble vitamins in salted herring (*Clupea harengus*) products." *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **53**(5): 1482-1488.
- Bang, H. O., J. Dyerberg, et al. (1971). "Plasma lipid and lipoprotein pattern in Greenlandic West-Coast eskimos." *Lancet* **1**(7710): 1143-1145.
- Bang, H. O., J. Dyerberg, et al. (1980). "The composition of the eskimo food in northwestern Greenland." *American Journal of Clinical Nutrition* **33**(12): 2657-2661.
- Bes-Rastrollo, M., A. Sanchez-Villegas, et al. (2006). "Olive oil consumption and weight change: The SUN prospective cohort study." *Lipids* **41**(3): 249-256.
- Bravi, F., C. Bosetti, et al. (2007). "Food groups and renal cell carcinoma: A case-control study from Italy." *International Journal of Cancer* **120**(3): 681-685.
- Covas, M. I., K. Nyyssonen, et al. (2006). "The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors - A randomized trial." *Annals of Internal Medicine* **145**(5): 333-341.
- Elvevoll, E. O., P. Moen, et al. (1990). "Some possible effects of dietary monounsaturated fatty acids on cardiovascular disease." *Atherosclerosis* **81**(1): 71-74.
- Esposito, K., R. Marfella, et al. (2004). "Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome - A randomized trial." *Jama-Journal of the American Medical Association* **292**(12): 1440-1446.
- Esposito, K., A. Pontillo, et al. (2003). "Association of low interleukin-10 levels with the metabolic syndrome in obese women." *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **88**(3): 1055-1058.
- Field, A. E., W. C. Willett, et al. (2007). "Dietary fat and weight gain among women in the Nurses' Health Study." *Obesity* **15**(4): 967-976.
- Grande, F., J. T. Anderson, et al. (1962). "Effect of dietary rapeseed oil on mans serum lipids." *Circulation* **26**(4): 653-&.
- Harris, W. S., M. Miller, et al. (2008). "Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk: Clinical and mechanistic perspectives." *Atherosclerosis* **197**(1): 12-24.
- Hu, F. B. and W. C. Willett (2002). "Optimal diets for prevention of coronary heart disease." *Jama-Journal of the American Medical Association* **288**(20): 2569-2578.
- Jakobsen, M. U., E. J. O'Reilly, et al. (2009). "Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies." *American Journal of Clinical Nutrition* **89**(5): 1425-1432.
- Jensen, K. N., C. Jacobsen, et al. (2007). "Fatty acid composition of herring (*Clupea harengus* L.): influence of time and place of catch on n-3 PUFA content." *Journal of the Science of Food and Agriculture* **87**(4): 710-718.
- Kim, E. H. J., W. C. Willett, et al. (2006). "Dietary fat and risk of postmenopausal breast cancer in a 20-year follow-up." *American Journal of Epidemiology* **164**(10): 990-997.
- Kodad, O. and R. S. I. Company (2008). "Variability of oil content and of major fatty acid composition in almond (*Prunus amygdalus* batsch) and its relationship with kernel quality." *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **56**(11): 4096-4101.

- Kotake, J., Y. Tanaka, et al. (2004). "Effects of a high-monounsaturated fat diet on glucose and lipid metabolisms in normal and diabetic mice." *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* **50**(2): 106-113.
- Lindqvist, H., A. M. Langkilde, et al. (2007). "Herring (*Clupea harengus*) supplemented diet influences risk factors for CVD in overweight subjects." *European Journal of Clinical Nutrition* **61**(9): 1106-1113.
- Lindqvist, H., A. S. Sandberg, et al. (2009). "Influence of herring (*Clupea harengus*) and herring fractions on metabolic status in rats fed a high energy diet." *Acta Physiologica* **196**(3): 303-314.
- Lloyd-Jones (2010). "Heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the American Heart Association (vol 121, pg e46, 2010)." *Circulation* **121**(12): E260-E260.
- Lof, M., S. Sandin, et al. (2007). "Dietary fat and breast cancer risk in the Swedish women's lifestyle and health cohort." *British Journal of Cancer* **97**(11): 1570-1576.
- Lovejoy, J. C., M. M. Most, et al. (2002). "Effect of diets enriched in almonds on insulin action and serum lipids in adults with normal glucose tolerance or type 2 diabetes." *American Journal of Clinical Nutrition* **76**(5): 1000-1006.
- McManus, K., L. Antinoro, et al. (2001). "A randomized controlled trial of a moderate-fat, low-energy diet compared with a low fat, low-energy diet for weight loss in overweight adults." *International Journal of Obesity* **25**(10): 1503-1511.
- Mensink, R. P., P. L. Zock, et al. (2003). "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." *American Journal of Clinical Nutrition* **77**(5): 1146-1155.
- Nes, M., Muller, H., Pedersen, J.I., Ed. (1998). *Ernæringslære*. Oslo, Landsforeningen for kosthold og helse.
- Nookaew, I., Gabriellsson B.G., Holmang A., Sandberg A-S., Nielsen J., (2010). "Identifying molecular effect of diet through systems biology: influence of herring diet on sterol metabolism and protein turnover in mice " *PLoS ONE* **5**.
- Opstvedt, J. (1997). "Fish lipids: More than n-3 fatty acids?" *Medical Hypotheses* **48**(6): 481-483.
- Osterud, B., E. Elvevoll, et al. (1995). "Effect of marine oils supplementation on coagulation and cellular activation in whole-blood." *Lipids* **30**(12): 1111-1118.
- Parthasarathy, S., J. C. Khoo, et al. (1990). "Low density lipoprotein rich in oleic acid is protected against oxidative modification - implications for dietary prevention of atherosclerosis." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **87**(10): 3894-3898.
- Reaven, P., S. Parthasarathy, et al. (1991). "Feasibility of using an oleate rich diet to reduce the susceptibility of low density lipoprotein to oxidative modification in humans." *American Journal of Clinical Nutrition* **54**(4): 701-706.
- Rojo-Martinez, G., I. Esteva, et al. (2006). "Dietary fatty acids and insulin secretion: a population-based study." *European Journal of Clinical Nutrition* **60**(10): 1195-1200.
- Ros, E. (2003). "Dietary cis-monounsaturated fatty acids and metabolic control in type 2 diabetes." *American Journal of Clinical Nutrition* **78**(3): 617s-625s.
- Ross, R. (1999). "Atherosclerosis is an inflammatory disease." *American Heart Journal* **138**(5): S419-S420.
- Ryan, M., D. McInerney, et al. (2000). "Diabetes and the Mediterranean diet: a beneficial effect of oleic acid on insulin sensitivity, adipocyte glucose transport and endothelium-dependent vasoreactivity." *Qjm-an International Journal of Medicine* **93**(2): 85-91.

- Sabate, J. (2003). "Nut consumption and body weight." *American Journal of Clinical Nutrition* **78**(3): 647s-650s.
- Sanchez-Bayle, M., A. Gonzalez-Requejo, et al. (2008). "A cross-sectional study of dietary habits and lipid profiles. The Rivas-Vaciamadrid study." *European Journal of Pediatrics* **167**(2): 149-154.
- Serra-Majem, L., B. Roman, et al. (2006). "Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: A systematic review." *Nutrition Reviews* **64**(2): S27-S47.
- Shai, I., D. Schwarzfuchs, et al. (2008). "Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet." *Obstetrical & Gynecological Survey* **63**(11): 713-714.
- Singer, P., W. Jaeger, et al. (1983). "Lipid and Blood Pressure-Lowering Effect of Mackerel Diet in Man." *Atherosclerosis* **49**(1): 99-108.
- Stark, K. D., E. J. Park, et al. (2000). "Effect of a fish-oil concentrate on serum lipids in postmenopausal women receiving and not receiving hormone replacement therapy in a placebo-controlled, double-blind trial." *American Journal of Clinical Nutrition* **72**(2): 389-394.
- Thomassen, M. S., P. Helgerud, et al. (1985). "Chain-Shortening of Erucic-Acid and Microperoxisomal Beta-Oxidation in Rat Small-Intestine." *Biochemical Journal* **225**(2): 301-306.
- Uauy, R. and A. Valenzuela (2000). "Marine oils: The health benefits of n-3 fatty acids." *Nutrition* **16**(7-8): 680-684.
- Vessby, B., M. Uusitupa, et al. (2001). "Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU study." *Diabetologia* **44**(3): 312-319.
- WHO/FAO (2009). "Fats and fatty acids in human nutrition. Proceedings of the Joint FAO/WHO Expert Consultation. November 10-14, 2008. Geneva, Switzerland." *Annals of Nutrition and Metabolism* **55**(1-3): 5-300.
- Wolk, A., S. C. Larsson, et al. (2006). "Long-term fatty fish consumption and renal cell carcinoma incidence in women." *Jama-Journal of the American Medical Association* **296**(11): 1371-1376.
- World Cancer Research Found and /American Institute for Cancer Research (2007). *Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective.* Washington DC, AICR.
- Yaqoob, P. (2002). "Monounsaturated fatty acids and immune function." *European Journal of Clinical Nutrition* **56**: S9-S13.
- Yoon, K. H., J. H. Lee, et al. (2006). "Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia." *Lancet* **368**(9548): 1681-1688.