UiT

NORGES
ARKTISKE
UNIVERSITET

Human helseeffekt av marine proteiner

Norges fiskerihøgskole
Ida-Johanne Jensen/postdoktor og Edel Elvevoll/dekan 01.03.2016

1 Forord

Denne rapporten er skrevet på initiativ fra Fiskeri- og havbruksnæringens forskningsfond. Forfatterne står ansvarlig for innholdet og spørsmål kan rettes til Ida-Johanne Jensen, postdoktor ved Norges fiskerihøgskole.

2 Sammendrag

De siste tiårene har kostholdet vårt endret seg dramatisk og vi spiser nå tilnærmet ubegrenset med mer prosessert, energitett og kjøttbasert mat. Feilernæring er hovedårsaken til den høye forekomsten av hjertekarsykdommer, diabetes, fedme og metabolsk syndrom vi ser verden over (Mozaffarian, 2016, WHO, 2011). I Norge utgjorde kostnadene relatert til helse, produksjonstap og redusert livskvalitet grunnet hjertekarsykdommer eller sykdommer relatert til endokrinologi, ernæring og metabolisme, 40 milliarder kroner i 2010 (Helsedirektoratet, 2015). At sjømat og fisk, og da særlig fet fisk, er bra for helsen, er godt etablert, og i de senere år har også interessen for proteiner og andre vannløselige komponenter fra sjømat økt i takt med at den tilsynelatende effekten av omega-3-fettsyrer har blitt redusert i metaanalyser av prospektive studier (Wu *et al.*, 2012, Bernstein *et al.*, 2010).

Relativt få humanstudier er gjennomført for å undersøke helseeffekten av marine proteiner. Av de studiene som er gjennomført er deltakergruppene varierte (overvektige, hypertensive, diabetikere etc.) slik at det er vanskelig å trekke en enhetlig konklusjon angående den kliniske relevansen av studiene. Et høyere antall dyrestudium er gjennomført, men disse kvalifiserer fortrinnsvis til å se på aktuelle mekanismene, samt å legge et grunnlag for videre kliniske forsøk.

Flertallet av humanstudiene gjennomført på mager fisk, har sett på effekten på blodlipidene. Tre studier dokumenterte en reduksjon i triglyserider etter konsum av mager fisk, mens det i noen av studiene ikke ble dokumenter effekt. Det foreligger lite dokumentasjon på effekten av marine proteiner på parametere assosiert med inflammasjon eller i ytterste konsekvens åreforkalkning, både på humanstudier og dyrestudier. Ett studium har dog demonstrert at inntak av torsk forbedret tilstanden av oksidativ stress. Effekten av mager sjømat på blodtrykk er undersøkt i flere dyremodeller, men bare et fåtall humanstudier. I to av de fire publiserte studiene ble det funnet en reduksjon i blodtrykket etter konsum av mager fisk eller fiskeprotein i et kosttilskudd. Til tross for et relativt høyt antall studier gjennomført på effekten av mager fisk på glukose og insulin, er det ikke tilstrekkelig til å trekke noen linjer. Det er gjennomført fire humanstudier der den direkte effekten av mager sjømat på vekten er undersøkt. I to av studiene ble det ikke dokumentert noen effekt, mens i to studier ble det observert vektnedgang.

Innhold

1 Forord ... 1
2 Sammendrag ... 2
3 Introduksjon ... 6
4 Hjerte og karsykdommer ... 7
4.1 Blodlipider ... 7
4.1.1 Humanstudier ... 7
4.1.2 Dyrestudier ... 10
4.2 Inflammasjon ... 10
4.2.1 Humanstudier ... 11
4.2.2 Dyrestudier ... 11
4.3 Oksidativ stress og antioksidativ status ... 12
4.3.1 Humanstudier ... 12
4.3.2 Dyrestudier ... 13
4.4 Koronar hjertesykdom ... 13
4.4.1 Humanstudier ... 13
4.5 Blodtrykk ... 13
4.5.1 Humanstudier ... 14
4.5.2 Dyrestudier ... 15
5 Diabetes ... 18
5.1 Glukose/Insulin ... 19
5.1.1 Humanstudier ... 19
5.1.2 Dyrestudier ... 20
6 Overvekt og fedme ... 21
6.1.1 Humanstudier ... 21
6.1.2 Dyrestudier ... 22
7 Alzheimer ... 23
7.1.1 Humanstudier ... 23
8 Konklusjon ... 28
9 Referanser ... 29

3 Introduksjon

De siste tiårene har kostholdet vårt endret seg dramatisk og vi spiser nå tilnærmet ubegrenset med mer prosessert, energitett og kjøttbasert mat. Feilernæring er hovedårsaken til den høye forekomsten av hjertekarsykdommer, diabetes, fedme og metabolsk syndrom vi ser verden over (Mozaffarian, 2016, WHO, 2011) og ulike undersøkelser sannsynliggjør at så mye som 40-60 % av livstilssykdommene kan relateres til kostholdet. I Norge utgjorde kostnadene relatert til helse, produksjonstap og redusert livskvalitet grunnet hjertekarsykdommer eller sykdommer relatert til endokrinologi, ernæring og metabolisme, 40 milliarder kroner i 2010 (Helsedirektoratet, 2015). Det er nå godt dokumentert at kostvanene våre påvirker helsa vår og med tanke på den økonomiske byrden, i tillegg til helsebyrden, er kostholdsforandringer uvurdelige tiltak for en bedre helse. Slike tiltak er kostnadsfrie og kan implimenteres til hele befolkningen under ett.

At sjømat og fisk, og da særlig fet fisk, er bra for helsen, er godt etablert. Sjømatens fortreffelighet er i hovedsak knyttet til den gunstige fettsyresammensetningen, som er karakterisert ved et lavt innhold av mettet fett, en høy andel omega-3-fettsyrer (EPA og DHA) og et lavt forhold mellom omega-6- og omega-3-fettsyrer. Fiskens fettinnhold og fettsyresammensetning er dog langt fra de eneste ernæringsmessige faktorene som spiller inn i en helsemessig vurdering. Sjømat er også en ypperlig proteinkilde. Fordøyeligheten til protein fra fisk er høy, og i kombinasjon med at det er en fullverdig proteinkilde, anses proteiner fra fisk å ha høy ernæringsmessig kvalitet. I tillegg kan proteinene være opphav til biologisk aktive peptider som har en gunstig fysiologisk effekt. Andre bioaktive forbindelser i sjømat som er påvist å gi en gunstig effekt inkluderer taurin, phytosteroler og antioksidanter.

I de senere år har interessen for proteiner og andre vannløselige komponenter fra sjømat økt i takt med at effekten av omega-3-fettsyrer tilsynelatende har blitt redusert i meta-analyser av store prospektive studier (Wu et al., 2012, Bernstein et al., 2010). Enkelte forskere har også mer enn antydet at omega-3-fettsyrer ikke gir de ønskede helseeffektene (Mozaffarian and Wu, 2011).

4 Hjerte og karsykdommer

Det er først og fremst overfor hjerte- og karsykdommer at konsum av sjømat, da fortrinnsvis omega-3-fettsyrer, har vist å ha en forebyggende effekt. Den forebyggende effekten forklares ved at triglyseridnivåene i blodet reduseres, samt at kroppens produksjon av inflammatoriske forbindelser endres. Forbedringen i blodets lipidprofil og den antiinflammatoriske effekten bidrar til å bremse åreforkalkningen, og reduserer dermed risiko for hjerteinfarkt og hjerneslag. De senere år er det dog dokumentert gjennom flere studier at marine proteiner også kan ha en gunstig effekt på hjerte og kar.

4.1 Blodlipider

Lipider, slik som kolesterol og triglycerider, er ikke vannløselige og må derfor transporteres rundt i blodet ved hjelp av såkalte lipoproteiner. LDL (low density lipoprotein) frakter i hovedsak kolesterol ut til vevet, mens HDL (high density lipoprotein) frakter kolesterol som er i overskudd vekk fra vevet. Når vi måler lipider i blod er det vanligste å måle totalkolesterol, HDL, LDL og triglycerider.

Flertallet av humanstudiene gjennomført på mager fisk, har undersøkt effekten på blodlipidene. Tre studier dokumenterte en reduksjon i triglyserider etter konsum av mager fisk, mens det i halvparten av studiene ikke ble dokumentert effekt. Det er vanskelig å si noe om den kliniske relevansen av resultatene ettersom studiene er gjennomført i forskjellige grupper (overvektige, medisinerte, insulinresistente, personer med høyt kolesterol). I tillegg er det viktig å nevne at enhver påstand om klinisk relevans må taes med forbehold om at hele kostholdet vil påvirke.

4.1.1 Humanstudier

Aadland *et al*. (2015) utførte et «crossover»- design-studium med 20 deltakere over 9 uker. I fire uker fulgte deltakerne et tilpasset kosthold med 60 % av proteinet bestående av mager sjømat eller kjøtt. Deretter fulgte de sitt vanlige kosthold i fem uker, før de returnerte til kostholdsplanen med det andre kostregimet i ytterligere fire uker. Etter fire uker med mager sjømat var det fastende triglyseridinnholdet i blodet betydelig redusert (fra 1,05 mmol/l til 0,88 mmol/l). Etter kjøttdietten ble triglyseridnivået derimot økt fra 0,9 mmol/ til 1,02 mmol/l. Det

ble ikke observert noen andre kostavhengige effekter på blodlipidene. Forholdet mellom total kolesterol:HDL økte i kjøttgruppa, mens mager sjømat motvirket denne økningen.

Vikøren *et al*. (2013) undersøkte effekten av fiskeprotein, gitt som kosttilskudd til 34 overvektige voksne, på blodlipidene. Deltakerne fikk tilskuddet (fiskeprotein eller placebo) i doser á tre gram per dag i fire uker og deretter seks gram per dag i fire uker. LDL-kolesterol var signifikant redusert (3,3 mmol/l -3,2 mmol/l) etter endt studium i gruppen som fikk fiskeproteintilskudd. Totalkolesterol, HDL og triglyserider var ikke forandret etter åtte uker.

Ramel *et al*. (2009) utførte et studium der de så på effekten av antall torskemåltider på blodlipidene i 126 unge overvektige mennesker. Deltakerne ble delt i tre grupper og fulgte en energiredusert kostholdsplan der en gruppe spiste torsk tre ganger i uken (á 150 g), en gruppe fem ganger i uken og en kontrollgruppe spiste magert kjøtt. Konsentrasjonen av lipider i blodet ble ikke påvirket ved å spise flere enn tre måltider.

Leaf og Hatcher (2009) undersøkte effekten av mager fisk eller storfe som proteinkilder i et «crossover»-design-studium med kolesterolfritt kosthold, på plasmakonsentrasjonen av blodlipider. De dokumenterte at begge kostregimene økte plasmakonsentrasjonen av LDL, mens gruppen som spiste mager fisk som proteinkilde fikk lavere nivå av totalkolesterol, VLDL og triglyserider etter intervensjonsperioden.

Gunnarsdottir *et al*. (2008) evaluerte effekten av torsk i et energibegrenset kosthold på serumlipider. Unge, overvektige personer (328 individer) ble delt i fire grupper med forskjellige proteinkilder i kosten. En gruppe spiste torsk som hovedproteinkilde (3 x 150 g/uke), en gruppe spiste laks og to grupper spiste enten magert kjøtt, eller magert kjøtt og kosttilskudd med omega-3. Etter åtte uker var nivåene av triglyserider hos individene som spiste torsk gått ned (0,9 mmol/l) sammenliknet med kontrollgruppen.

I et studium av Erkkila *et al*. (2008) ble 33 medisinerte pasienter med koronar hjertesykdom delt i to kostholdsgrupper. Den ene gruppen spiste mager fisk (gjedde, abbor, sei og torsk) som proteinkilde i åtte uker mens kontrollgruppen spiste kjøtt: storfekjøtt, svinekjøtt og kylling. Det ble ikke observert forskjell i lipoproteinnivåene hos pasientene etter behandlingen. Et tilsvarende studium ble gjennomført senere. Her ble resultatene bekreftet ved bruk av NMR (Erkkila *et al.*, 2014).

Elvevoll *et al*. (2008) undersøkte ffekten av taurin på blodlipider i 80 friske individer. Gjennom syv uker spiste deltakerne enten en fiskepaté med omega-3-fettsyrer eller en fiskepaté med omega-3-fettsyrer beriket med taurin (425 mg/dag). Etter syv uker var både total og LDL kolesterol redusert mer, samtidig med en økning i HDL kolesterol i gruppen som fikk fiskepaté med taurin sammenlignet gruppen som fikk fiskepatéen uten taurin.

Ouellet *et al*. (2008) undersøkte effekten av torskeprotein sammenliknet med andre animalske proteinkilder på lipider og lipoproteiner i 19 insulinresistente, overvektige mennesker. I fire uker spiste deltakerne en tilpasset meny med 60 % av proteinet som enten torsk eller andre animalske proteinkilder. Etter fire uker gikk deltakerne tilbake til sitt vanlige kosthold i to uker før de returnerte til studien og det andre kostregimet. Hverken plasma totalkolesterol, eller LDL-kolesterol ble forandret i gruppen som spiste torsk.

Parra *et al*. (2007) gjennomførte et studium hvor 276 unge, overvektige personer fulgte et energibegrenset kostregime i åtte uker. De var inndelt i fire grupper og spiste enten torsk, laks eller magert kjøtt med og uten tilskudd av omega-3 fettsyrer som proteinkilde. Etter åtte uker var totalkolesterol, HDL, LDL og triglyserider redusert i torskegruppen sammenliknet med før studiestart (HDL: 1,3 – 1,2 mmol/l, LDL: 3,3 – 3,0 mmol/l, triglyserider: 1,3-1,0 mmol/l, henholdsvis).

Lacaille *et al*. (2000) gjennomførte et «crossover»-design-studium der friske menn spiste mager fisk eller kjøtt, egg og melk som proteinkilde i 4 uker, med et opphold på fem uker der de fulgte sitt regulære kosthold. Etter endt studium var økt HDL med 30 % i gruppen som spiste fisk, mens triglyserider, totalt og LDL-kolesterol ikke var forskjellig mellom gruppene.

Gascon *et al*. (1996) utførte et «crossover»-design-studium der kostregimet byttes midtveis. I tre uker fikk voksne kvinner som ikke hadde gjennomgått overgangsalderen tilpasset et kosthold der 60 % av proteinet var enten magert kjøtt eller hvit fisk. Mellom de to treukersperiodene fulgte deltakerne sitt vanlige kostregime i seks uker. Det ble ikke funnet forskjeller før og etter de tre ukene hverken på triglyserider eller total kolesterol, LDL eller HDL.

4.1.2 Dyrestudier

Jensen *et al*. (2016) gjennomførte et studium der 22 mus uten apolipoprotein E ble fôret med en vestlig kost med torsk og kamskjell som proteinkilde til sammenlikning med kylling. Etter 13 uker ble det observert at musene som fikk torsk og kamskjell i fôret hadde lavere LDL-kolesterol (12,5 mmol/l) sammenliknet med musene som fikk kyllingfôret (14 mmol/l).

Tastesen *et al*. (2014b) undersøkte effekten av torsk og kamskjell som proteinkilde sammenliknet med kylling og kasein i høyfettsfôr til 32 fedmeutsatte C57BL/6J-mus. Etter syv ukers fôring hadde musene som ble fôret med torsk og kamskjell lavere nivå av kolesterol enn musene som fikk kylling (3,88 mmol/l og 4,53 mmol/l, henholdsvis).

Liaset *et al*. (2009) utførte et studium der de fôret 15 rotter med seihydrolysat i 26 dager og så at plasmakonsentrasjon av triglyserider var redusert (0,25 mmol/l) sammenliknet med soyaprotein og kaseinfôrete rotter (0,55 og 0,4 mmol/l, henholdsvis).

Yahia *et al*. (2005) gjennomførte et to måneders studium der 20 spontant hypertensive rotter fikk fôr med 20 % fiskeprotein. Etter endt forsøksperiode var totalkolesterol signifikant lavere enn ved starten av studiet (21 % reduksjon).

I et studium av Boukortt *et al*. (2004) fikk 24 spontant hypertensive rotter med og uten diabetes, fôr med 20 % fiskeprotein gjennom to måneder. Etter endt studium hadde totalkolesterol og triglyserider sunket signifikant (41% og 21%, henholdsvis) i fiskegruppen sammenliknet med kontrollgruppen som fikk kasein (17 % og 0 %, henholdsvis).

Demonty *et al*. (2003) undersøkte den kombinerte effekten av torskeprotein og fiskeolje på triglyseridmetabolismen i rotter. Rottene fikk fôr bestående av forskjellige proteinkilder og oljetyper gjennom fire uker. Torskeprotein alene påvirket ikke nivået av triglyseridene, men sammen med menhadenolje reduserte torskeprotein triglyseridene 50 % sammenliknet med kasein og storfetalg.

4.2 Inflammasjon

Det foreligger lite dokumentasjon på effekten av marine proteiner på betennelse målt som parametere assosiert med inflammasjon eller i ytterste konsekvens åreforkalkning. Ett humanstudium er gjennomført uten å kunne dokumentere effekt, mens ett humanstudium viste

at inflammasjon minket ved torskekonsum. Dette er dog for få studier til å kunne trekke noen konklusjoner om den kliniske relevansen.

4.2.1 Humanstudier

Mello *et al*. (2009) evaluerte effekten av mager fisk på inflammatorisk genuttrykk i blodceller hos pasienter med koronar hjertesykdom. De 27 deltakerne ble inndelt i tre grupper og fikk enten fet fisk (fire porsjoner i uka) eller mager fisk (fem porsjoner i uka) eller var kontrollgruppe og spiste mindre enn en porsjon fisk i uka. Det ble ikke observert noen endring i inflammatorisk genuttrykk etter åtte uker.

Ouellet *et al*. (2008) undersøkte effekten av torskeprotein mot andre animalske proteinkilder i et «crossover»-design-studium. I fire uker spiste 19 insulinresistente, overvektige deltakere en tilpasset meny med 60 % av proteinet som enten torsk eller andre animalske proteinkilder. Etter fire uker gikk deltakerne tilbake til sitt vanlige kosthold i to uker før de returnerte til studien og det andre kostregimet. C-reaktivt protein minket med 24 % i torskegruppen, sammenliknet med en økning på 13 % i gruppen som fikk kjøtt, egg og melk som proteinkilde.

Elvevoll *et al*. (2006) undersøkte effekten av et ukentlig av 400 g torskefilet sammenlignet med 400 g røket laks, 400 g fersk laks, ingen fisk, eller ingen fisk med 15 ml tran. Studiet varte i 8 uker og inkluderte 71 individer. Det ble ikke observert noen endringer i inflammasjons-parameterne.

4.2.2 Dyrestudier

Jensen *et al*. (2016) studerte effekten av torsk og kamskjell på inflammasjonsgener i 22 mus uten apolipoprotein E. Musene ble fôret en vestlig kost med torsk og kamskjell til sammenlikning med kylling som proteinkilde. Etter 13 uker hadde musene som fikk torsk-kamskjell som proteinkilde 24 % mindre plakkdannelse enn musene som fikk kylling som proteinkilde. I tillegg ble det observert at fiskegruppen hadde 19 % lavere uttrykk av inflammasjonsgenet *vcam1* (vascular cell adhesion molecule1).

Dort *et al*. (2012) et studium på effekten av torsk til opphevelse av inflammasjon i 120 Wistar-rotter. I tre uker hadde rottene fri tilgang på fôr med enten torsk eller kasein som proteinkilde.

Etter tre uker ble det injisert en muskelgift lokalt i den ene leggmuskelen på rottene, mens fysiologisk saltvann ble injisert i den andre som kontroll. Resultatene viste at inflammasjonen forårsaket av injeksjonen opphørte raskere i torskegruppa. Fjorten dager etter injeksjon var mengde nøytrofile granulocytter (en type hvite blodceller) 79/mm^2 i gruppa som fikk torsk, sammenliknet med 92 nøytrofile granulocytter/mm^2 i gruppa som fikk kasein. Tjuefire dager etter injeksjonen hadde torskegruppa 92 makrofager/mm^2, sammenliknet med 154 makrofager/mm^2 i kaseingruppa. I et senere studium ble det bekreftet at den antiinflammatoriske effekten til torsk kunne tilskrives aminosyrene arginin, glycin og taurin (Dort *et al.*, 2013).

4.3 Oksidativ stress og antioksidativ status

Oksidativt stress er en tilstand der kroppens antioksidanter ikke er i stand til å bekjempe frie radikaler og andre reaktive oksygenforbindelser som dannes som et resultat av normal metabolisme. Mange sykdommer, røyking, miljøgifter, medisiner og alkohol fremmer danning av slike oksidanter og under slike forhold trenger kroppen i høyere grad antioksidanter. Få studier er publiserte på effekten av fisk på antioksidativ status. Ett studium har demonstrert at inntak av torsk forbedret tilstanden av oksidativ stress, men det er for lite dokumentasjon til å evaluere en eventuell klinisk relevans.

4.3.1 Humanstudier

Parra *et al*. (2007) gjennomførte et åtte uker langt intervensjonsstudie med 276 overvektige unge mennesker. Omtrent 70 individer per gruppe fikk enten torsk, laks eller magert kjøtt med eller uten omega-3 tilskudd som proteinkilde i en ellers kaloriredusert diett. Den torskebaserte kosten var den mest effektive strategien for å forbedre oksidativt stress. Etter åtte uker ble det observert en nedgang i okdsidasjonsproduktet malondialdehyd (fra 1,81 nM ved start til 1,72 nM ved slutt) samtidig med en økning i plasma antioksidativ kapasitet (fra 0,62 nM ved start til 0,71 nM ved slutt). Proteinkarakteristikken til torsk samt det høye innholdet av taurin, en potent antioksidant, kan ha medvirket til dette.

4.3.2 Dyrestudier

I et to måneders studium av Bourkortt *et al*. (2004) undersøkte de effekten av 20 % fiskeprotein i fôr på antioksidantstatus i spontant hypertensive rotter og spontant hypertensive rotter med diabetes. I begge rottemodellene økte blod og plasmakonsentrasjon av antioksidanter (henholdsvis 35 og 9 %).

Yahia *et al*. (2003) gjennomførte i 2003 et tilsvarende to måneders studium der 20 spontant hypertensive rotter fikk et fôr med 20 % fiskeprotein for å undersøke antioksidantstatus (katalase, superoxid dismutase, gluthation peroxidase og gluthatione reduktase), samt peroksidasjonsnivå. Antioksidantnivået i blodet forble uendret etter fôrforsøket, mens det økte i nyre og hjerte samtidig som lipidperoksidasjonen ble redusert.

4.4 Koronar hjertesykdom

Koronar hjertesykdom er en samlebetegnelse på hjerteinnfarkt og hjertekrampe. Gjennom epidemiologisk studium er det observert sammenheng mellom økt fiskeinntak og redusert risiko for koronar hjertesykdom.

4.4.1 Humanstudier

Bernstein et al (2010) fulgte «the nurses health study» og evaluerte sammenhengen mellom proteinkilde og koronar hjertesykdom (CHD). De så at økt inntak av fisk reduserte risikoen for CHD. En erstatning av rødt kjøtt til fordel for fisk reduserte risikoen for CHD med 24 %.

4.5 Blodtrykk

Blodtrykk angis som overtrykk (trykket i blodkarene når hjertet trekker seg sammen)/undertrykk (trykket i pulsåren mellom hjerteslagene) og betegnes systolisk/diastolisk. Et blodtrykk på 120/90 mmHg regnes som normalt. Et trykk mellom 120-139/80-89 betegnes som prehypertensjon, mens et blodtrykk høyere enn 160/100 betegnes som hypertension og vil i de fleste tilfeller behandles med medisiner. Høyt blodtrykk er en uavhengig risikofaktor for åreforkalkning. Effekten av mager sjømat på blodtrykk er undersøkt i flere dyremodeller, men

bare et fåtall humanstudier. I to av de fire publiserte studiene ble det funnet en reduksjon i blodtrykket etter konsum av mager fisk eller fiskeprotein i et kosttilskudd. I flere av rottestudiene ble det sett en klar sammenheng mellom inntak av fiskepeptid og reduksjon i blodtrykk. Det er dog ikke mulig å stadfeste klinisk relevans fra dyremodeller, da disse fortrinnsvis brukes til screening og studium før humanstudier.

4.5.1 Humanstudier

Vikøren *et al*. (2013) målte blodtrykk i 34 overvektige menn og kvinner etter åtte uker med tilskudd av fiskeprotein sammenliknet med en placebo-gruppe. Deltakerne fikk tilskuddet i doser á tre gram per dag i fire uker og deretter seks gram per dag i fire uker. Her ble det ikke observert endring i blodtrykk.

Ramel *et al*. (2009) målte i blodtrykk i 126 overvektige individer gjennom åtte uker med energibegrenset (30 % reduksjon) kosthold. Deltakerne ble delt inn i tre grupper der en gruppe spiste torsk tre ganger i uka, en gruppe spiste torsk fem ganger i uka og en gruppe spiste ikke torsk. Systolisk blodtrykk forble uforandret, mens diastolisk blodtrykk sank i gruppa som spiste torsk tre ganger per uke. Det motsatte var tilfelle for gruppa som spiste torsk fem ganger per uke. Disse inkonsekvente resultatene forklares blant annet med ulik distribusjon i gruppene, og resultatene er dermed ikke pålitelige.

Erkkila *et al*. (2008) gjennomførte et kontrollert parallelt intervensjonsstudie der 33 medisinerte pasienter med koronar hjertesykdom spiste mager fisk (gjedde, abbor, sei og torsk) som proteinkilde fire ganger i uken i åtte uker, sammenliknet med en fet-fisk gruppe og en kontrollgruppe som spiste kjøtt. Etter åtte uker var både systolisk og diastolisk blodtrykk senket i gruppen som fikk mager fisk (fra 123-118 mmHg og fra 82-78 mmHg, henholdsvis).

Enari *et al*. (2008) gjennomførte et fire ukers placebo-kontrollert studium der de inndelte 52 prehypertensive individer i tre grupper og ga dem en drikk (50 ml/dag) med enten 1 g eller 0,3 g laksepeptid eller placebo. Etter fire uker var det systoliske blodtrykket senket fra 140 til 135 mmHg i gruppen som drakk 1 g laksepeptid.

Kawasaki *et al*. (2000) gjennomførte et studium der 29 normalt og mildt hypertensive individer gjennom fire uker drakk en 100 ml drikk med et peptid ekstrahert fra tunfisk (valin-tyrosin) eller placebo to ganger om dagen. Etter fire uker hadde systolisk og diastolisk blodtrykk sunket

signifikant (9,3 mmHg og 5,2 mmHg, henholdsvis) i gruppen som mottok drikken med tunfiskekstrakt. Det var ingen forskjell i blodtrykk hos placebogruppen.

For øvrig er det verdt å merke seg at resultater på blodtrykk ikke nødvendigvis kan ekstrapoleres til andre fiskearter, siden taurin er kjent for å påvirke blodtrykk (Sun *et al.*, 2016) og variere mellom fiskearter (Dragnes *et al.*, 2008). Dog er innholdet av taurin i marin mat generelt høyt sammenliknet med annen mat.

4.5.2 Dyrestudier

Effekten av marint protein på blodtrykk er evaluert i flere dyremodeller. Den kanskje mest vanlige modellen er spontant hypertensive rotter (SHR). Grunnet et relativt høyt antall publiserte artikler, er resultatene presentert i en tabell.

Tabell 1 Oversikt over dyrestudier som dokumenterer effekten av marine proteiner på blodtrykk

Peptidkilde	Enzym	Antall dyr	Dose (mg/kg/dag)	Antall uker	Effekt på blodtrykk	Referanse
Yellow fin sole	α-chymptrypsin	18	10	10	22 mmHg reduksjon	(Jung *et al.*, 2006)
Tunfisk	Alcalase, Neutrase, pepsin, papain, a-chymotrypsin, trypsin	3	10	10		(Lee *et al.*, 2010)
Østers	Pepsin Protease	15	20	10	30 % reduksjon	(Xie *et al.*, 2014)

Reke	Pepsin	15	6	10	29 mmHg reduksjon	(Cao *et al.*, 2010)
Sjøagurk	Bromelain, alkalase	18	0,003		19 mmHg reduksjon	(Zhao *et al.*, 2009)
Abborskjell	Protease		300	4	20 mmHg reduksjon	(Fahmi *et al.*, 2004)
Wakame	Protease		1 mg/kg	18		(Sato *et al.*, 2002)
Jellyfish	Pepsin, papain	50	200, 400, 800 mg/kg	10-15	23, 27, og 30 mmHg reduksjon	(Liu *et al.*, 2012)
Laks	Termolysin	15	500, 2000 mg/kg	9	25 og 35 mmHg reduksjon	(Ono *et al.*, 2003)
Laks	Papain	6	30 mg/kg		20 mmHg reduksjon	(Enari et al., 2008)
Sardin						(Kawasaki et al., 2000)

Sardin	Protease		1000	14	13 mmHg reduksjon	(Otani *et al.*, 2009)
Torsk	Pepsin, trypsin + chymptrypsin	50	200 - 500	4	i.s	(Jensen *et al.*, 2014)
Hyse	Pepsin, trypsin + chymptrypsin	50	200 – 500	4	i.s	(Jensen et al., 2014)
Laks	Pepsin, trypsin + chymptrypsin	50	200 - 500	4	i.s	(Jensen et al., 2014)
Cobia	Papain	30	150, 600, 1200 mg/kg		57 mmHg reduksjon ved høyeste dose	(Yang *et al.*, 2013)
Skate	Alkalase/protease	20	500 og 1000 mg/kg	3	60 mmHg reduksjon ved høyeste dose	(Ngo *et al.*, 2015)
Tunfisk	alcalase, neutrase, pepsin, papain, alpha-chymotrypsin, trypsin	18	10 mg/kg		18 mmHg reduksjon	(Qian *et al.*, 2007)
Loach	bromelain	24	10 og 30		10 mmHg reduksjon	(Li *et al.*, 2012)

					ved høyeste dose	
Fiskeprotein		20, 24, 20	20 % i fôr	8	14, 9, 30 % reduksjon	(Ait-Yahia *et al.*, 2003, Boukortt et al., 2004, Ait Yahia et al., 2005)
Tunfisk	pepsin-trypsin-chymotrypsin		I fôr	7	i.s	(Fujita *et al.*, 1995)
Bonito bowel		20	1 g/kg, 100-200 mg/kg		20 mmHg reduksjon ved høyeste dose	(Fujii *et al.*, 1993, Karaki *et al.*, 1993)
Grønnalgemix		48 Wistar rats	5 % i fôr	16	14 mmHg reduksjon	(Kumar *et al.*, 2015)

i.s, ingen signifikant effekt

5 Diabetes

Diabetes mellitus er karakterisert ved vedvarende forhøyet blodsukker og dermed forstyrrelser i omsetningen av karbohydrater, fett og proteiner i kroppen. De siste 30 årene har det vært en tredobling i antall pasienter med diabetes mellitus. Den største årsaken til denne type diabetes er overvekt kombinert med lav fysisk aktivitet, og med den økende forekomsten av overvekt og fedme, er det nærliggende å tro at forekomsten av diabetes type 2 også vi øke. Til tross for et relativt høyt antall studier gjennomført på effekten av mager fisk på glukose og insulin, er det ikke tilstrekkelig til å trekke noen linjer.

5.1 Glukose/Insulin

5.1.1 Humanstudier

Rylander *et al*. (2014) gjennomførte i 2014 et populasjonsbasert kohortstudium av 33740 norske kvinner der de så på effekten av mager fisk på diabetes. Konklusjonen var at de som spiste 75 og 100 g mager fisk per dag hadde redusert risikoratioen med henholdsvis 0.71 og 0.67. I slike studier er det dog vanskelig å utelukke at den positive effekten ikke kan være grunnet faktorer i livsstilen som ikke kontrollert for.

Vikøren *et al*. (2013) ga 34 overvektige voksne fiskeproteintilskudd eller placebo i åtte uker, med tre gram proteintilskudd/dag de første fire og seks gram/dag de siste fire ukene. Etter åtte uker var fastende glukose signifikant lavere i gruppen som hadde spist fiskeproteintilskudd sammenliknet med placebogruppen (5,2 mmol/l og 5,7 mmol/l, henholdsvis). Ingen forskjell ble observert på insulinkonsentrasjonen.

Patel *et al*. (2012) (EPIC study 2012) fulgte 3,99 millioner person-år fra åtte europeiske land og så på sammenhengen mellom fisk, type fisk og diabetes i et epiodemiologisk studium. Her ble det ikke dokumentert noen sammenheng mellom mager fisk og diabetes type 2.

Ramel *et al*. (2009) undersøkte dose-responseffekten av torsk. I dette studiet ble 126 unge overvektige deltakere delt inn i tre grupper der den ene gruppa ikke spiste torsk, mens de andre to gruppene spiste torsk tre eller fem ganger i uka (á150 g). Etter endt studium hadde deltakerne som spiste torsk fem ganger i uka lavere insulinkonsentrasjon sammenliknet med kontrollgruppen (6,1 mU/l og 9,8 mU/l henholdsvis).

Erkkila *et al*. (2008) gjennomførte et kontrollert parallelt intervensjonsstudie der 33 medisinerte pasienter med koronar hjertesykdom spiste mager fisk (gjedde, abbor, sei og torsk) som proteinkilde fire ganger i uken i åtte uker, sammenliknet med en fet-fisk gruppe og en kontrollgruppe som spiste kjøtt. Det ble ikke observert forskjell i fastende glukose eller insulin etter åtte uker

Parra *et al*. (2007) gjennomførte et åtte ukers studium der 276 deltakerne fikk torsk som hovedproteinkilde i et kosthold med energirestriksjon (30 % reduksjon). Etter endt studium ble

det dokumentert signifikant reduksjon i insulin (fra 10 mU/l til 8.9 mU/l), mens glukose forble uforandret.

5.1.2 Dyrestudier

Jensen *et al*. *(2016)* utførte et studium på 22 mus uten apolipoprotein E som ble fôret en vestlig diett med torsk og kamskjell til sammenlikning med kylling som proteinkilde. Etter 13 uker ble det observert at musene som fikk torsk-kamskjell som proteinkilde hadde lavere serumkonsentrasjoner av glukose enn musene som fikk kylling (16,7 mmol/l og 19,6 mmol/l, henholdsvis). Konsentrasjonen av insulin var lik i de to gruppene.

I 2015 undersøkte Kumar *et al*. (Kumar et al., 2015) effekten av en grønnalgeblanding (5 % i fôret) i 48 Wistar rats. Etter åtte uker hadde rottene forbedret glukose- og insulintoleransen sammenliknet med rottene som ikke fikk grønnalgeblanding (713 og 804 mmol/l/120 min glukose, henholdsvis og 237 og 505 mmol/l/120 min insulin, henholdsvis).

Tastesen *et al*. (2014b) ga 32 fedmeutsatte C57BL/6J-mus et høyfettsfôr med torsk og kamskjell som proteinkilde sammenliknet med kylling og kasein. Det ble ikke observert signifikant forskjell på glukose eller insulinnivå mellom gruppene.

Effekten av et sardinpeptid på glukosekonsentrasjonen i slagutsatte spontant hypertensive rotter ble evaluert av Otani *et al*. (2009). Syv rotter fikk sardinpeptid i drikkevannet (1mg/kg/dag). Etter fire uker var glukosetoleransen (etter 30 minutter) til rottene signifikant forbedret sammenliknet med en kontrollgruppe (157 mg/dl og 181 mg/dl henholdsvis). Den fastende glukosen var dog ikke forandret.

I et studium av Bourkortt *et al*. (2004) fikk 24 spontant hypertensive rotter og 24 spontant hypertensive rotter med diabetes fôr med 20 % fiskeprotein gjennom to måneder. Det ble ikke observert effekt på hverken glukose- eller insulinnivå.

I et studium av Lavigne *et al*. (2001) ble effekten av torsk som proteinkilde i et høy-fetts-fôr til 24 Wistar rotter undersøkt. Et slikt høyfettsfôr førte til alvorlig insulinresistanse hos rottene som hadde fått soyaprotein eller casein, mens rottene som hadde fått torsk som proteinkilde fullt og helt var «beskyttet».

Lavigne *et al*. (2000) gjennomførte også et studium der de undersøkte effekten av torsk som proteinkilde i standard fôr til rotter i fire uker. De dokumenterte at torsk som proteinkilde sammenliknet med casein, forbedret fastende glukosetoleranse (areal under glukosekurven var 0,7 og 0,9 for torsk og kasein, henholdsvis) og insulinsensitivitet i rotter.

6 Overvekt og fedme

Overvekt og fedme er et stadig økende problem i Norge og ventes å få konsekvenser for helse og velferd i framtiden. Overvekt er en stor risikofaktor for høyt blodtrykk og åreforkalkning, som begge bidrar til utvikling av hjerte- og karsykdommer. I tillegg ser man også sterke sammenhenger med metabolsk syndrom og diabetes type II.

Det er gjennomført fire humanstudier der den direkte effekten av mager sjømat på vekten er undersøkt. I to av studiene ble det ikke dokumentert noen effekt, mens i to studier ble det observert vektnedgang. Dette er for få studier til å kunne si noe om den kliniske relevansen.

6.1.1 Humanstudier

Smith *et al*. (2015) gjennomførte et kohortstudium der de evaluerte sammenhengen mellom proteinkilde og vekt i tre kohorter med 120784 menn og kvinner uten kroniske sykdommer eller overvekt ved start av studiet. De fant at for hvert måltid økt av sjømatkonsum, ble vekten redusert med 0,8 kg på fire år.

Aadland *et al*. (2015) utførte et studium på 20 friske individer der deltakerne fikk en ukesmeny med mager sjømat eller kjøtt i fire uker hver. Etter de første fire ukene fulgte deltakerne sitt vanlige kosthold i fem uker før de deretter gikk tilbake til studiet og spise den motsatte menyen i fire uker. Det ble ikke observert noen forskjell i vekt mellom gruppene.

I et studium publisert i 2013 (Vikoren et al.), ble 34 overvektige voksne gitt fiskeproteintilskudd eller placebo i 8 uker. Tre gram proteintilskudd/dag de første fire ukene og seks gram/dag de siste fire ukene. De første fire ukene økte kroppsvekten og muskelandelen i gruppen som fikk fiskeproteintilskudd, men ved slutten av studiet var det ingen signifikant vektforskjell mellom gruppen som fikk proteintilskudd og gruppen som fikk placebokapsler.

Ramel *et al*. (2009) gjennomførte et studium der 126 overvektige, og sykelig overvektige individer fikk en kostholdsplan med energibegrensning (30 % energi-reduksjon), men med forskjellig mengde torsk som proteinkilde: 150 g torsk tre eller fem ganger i uka, eller ingen fisk. De resterende dagene spiste deltakerne magert kjøtt. Vektreduksjonen etter 8 uker korrelerte med antall torskemåltider i uka. Individene som spiste torsk tre ganger i uka hadde en vektreduksjon på 0,7 kg sammenliknet med kontrollgruppa, mens de som spiste torsk fem ganger i uka hadde en vektreduksjon på 1,7 kg og en reduksjon i midjeomkrets på 3,4 cm sammenliknet med kontrollgruppa. Taurin er tidligere vist å øke vekttap i overvektige og sykelig overvektige individer (Zhang *et al.*, 2004) og kan ha vært årsaken i dette studiet da torsk har et høyt innhold av taurin.

Thorsdottir *et al.* (2007) gjennomførte et studium over åtte uker der 324 overvektige individer fikk energi-begrenset (30 % energi-reduksjon) kosthold med torsk, laks eller kjøtt som hovedkilde til protein. Etter åtte uker hadde menn i torskegruppa gått ned 1 kg mer sammenliknet med menn i kontrollgruppa. Fiskeprotein er også tidligere vist å påvirke metthetsfølelsen (Uhe *et al.*, 1992), noe som kan være med på å forklare høyere vekttap i torskegruppa.

6.1.2 Dyrestudier

Kumar *et al*. (2015) undersøkte effekten av en grønnalgeblanding (5 % i fôret) på fedme i 48 Wistar rats. Etter endt studium hadde rottene som fikk grønnalgeblanding økt med 17,5 %, mens rottene som ikke fikk grønnalgeblanding hadde økt med 19,7 %.

Tastesen *et* a*l*. (2014a) fôret 40 fedmeutsatte C57BL/6J-mus et høy-fett-høy-sukrose-fôr i seks uker. Proteinkildene var kylling, torsk, krabbe, kamskjell og kontroll. Gruppen som fikk kamskjell hadde lavere vektøkning (3 g) enn de andre gruppene (>7 g).

I et senere studium av Tastesen *et al*. (2014b), ble 32 fedmeutsatte C57BL/6J-mus fôret med et høyfettsfôr med torsk og kamskjell som proteinkilde sammenliknet med kylling og kasein. Etter syv ukers fôring hadde musene som ble fôret med torsk og kamskjell økte mindre (4 g) enn gruppen som fikk kylling (7 g).

Liaset et al (2009) undersøkte effekten av seihydrolysat som er rikt på taurin og glycin i 15 Wistar rotter. Etter 4 uker hadde gruppen som fikk seihydrolysat mindre fettvev (1,5g) sammenliknet med gruppen som fikk soyaprotein (2,2 g).

7 Alzheimer

7.1.1 Humanstudier

I et nylig publisert studium (Morris *et al.*, 2016), ble det gjennomført analyser av 286 avdøde mennesker med gjennomsnittsalder på 90 år som hadde deltatt i en kohort studie fra 2004-2013, der sjømatinntak ble evaluert. Etter justering for kjønn, alder, utdanning og totalt kaloriinntak, ble det dokumentert at sjømatkonsum (> 1 måltid/uke) korrelerte med redusert forekomst av Alzheimer.

Parameter	Studium	Deltakere, inkluderingskriterium	Proteinkilde		Resultat	Referanse
Blodlipider	4 uker, "crossover"	20 friske	Torsk	60 % av protein	i.s	(Aadland et al., 2015)
	8 uker	17 overvektige	Fiskeprotein	3 og 6 g proteintilskudd/dag	LDL: 3,3 → 3,2 mmol/l	(Vikoren et al., 2013)
	8 uker	Ca 40 unge overvektige	Torsk	0, 3 eller 5 måltid per uke	i.s	(Ramel et al., 2009)
	4 uker, "crossover"	10	Mager fisk	Proteinkilde	Redusert kolesterol og VLDL	(Leaf and Hatcher, 2009)
	8 uker	Ca 80 unge overvektige			Triglyserider redusert 0,9 mmol/l	(Gunnarsdottir et al., 2008)
	8 uker	Ca 17	Gjedde, abbor, torsk, sei	Mager fisk 4 måltid per uke	i.s	(Erkkila et al., 2008, Erkkila et al., 2014)
	7 uker	40	Fiskepate med taurin	Pålegg	Kolesterol og LDL redusert	(Elvevoll et al., 2008)
	4 uker, "crossover"	19 insulinresistente, overvektige	Torsk	60 % av protein	i.s	(Ouellet et al., 2008)

	8 uker, 30 % energireduksjon	Ca 70 overvektige	Torsk	Proteinkilde	HDL: 1,3→1,2 mmol/l LDL: 3,3 → 3,0 mmol/l Triglyserider: 1,3 → 1,0 mmol/l	(Parra et al., 2007)
	4 uker, "crossover"	11	Mager fisk	Proteinkilde	HDL økte 30 %	(Lacaille et al., 2000)
	3 uker, "crossover"	Kvinner før overgangsalder	Torsk	60 % av protein	i.s	(Gascon et al., 1996)
Oksidativt stress	8 uker, 30 % energireduksjon	Ca 70 overvektige	Torsk	Proteinkilde	MDA redusert, antioksidant økt	(Parra et al., 2007)
Blodtrykk	8 uker	17 overvektige	Fiskeprotein	3 og 6 g proteintilskudd/dag	i.s	(Vikoren et al., 2013)
	8 uker	Ca 40 unge overvektige	Torsk	3 eller 5 måltid per uke	Upålitelig resultat	(Ramel et al., 2009)
	8 uker	Ca 17	Gjedde, abbor, torsk, sei	Mager fisk 4 måltid per uke	123/82 → 118/78	(Erkkila et al., 2008)

	4 uker	52 prehypertensive	Laksepeptid	Drikk med 0, 0,3 eller 1 g	Systolisk 140 →135 med 1 g	(Enari et al., 2008)
	4 uker	29 mildt og normal blodtrykk	Tunfisk	Drikk med peptid	Reduksjon på 9,3/5,2 mmHg	(Kawasaki et al., 2000)
Inflammasjon	8 uker	Circa 10	Mager fisk	Genuttrykk	i.s	(de Mello et al., 2009)
	4 uker, "crossover"		Torsk	C-reaktivt protein	24 % reduksjon	(Ouellet et al., 2008)
Diabetes	Kohort	33740	Mager fisk	75 g og 100 fisk per uke	Risikoratio 0,71 og 0,67	(Rylander et al., 2014)
	8 uker	17 overvektige	Fiskeprotein	3 og 6 g proteintilskudd/dag	i.s	(Vikoren et al., 2013)
	EPIC-study	3,99 millioner	Fisk		i.s	(Patel et al., 2012)
	8 uker	Ca 40 unge overvektige	Torsk	3 eller 5 måltid per uke	Glukose 5 måltid/uke vs kontroll: 6,1 vs 9,8 mU/l	(Ramel et al., 2009)
	8 uker, 30 % energireduksjon	Ca 70 overvektige	Torsk	Proteinkilde	Insulin redusert fra 10 til 8,9 mU/l	(Parra et al., 2007)

	8 uker	Ca 17	Gjedde, abbor, torsk, sei	Mager fisk 4 måltid per uke	i.s	(Erkkila et al., 2008)
Overvekt	Kohort 16-20 år	120784 friske	Sjømat		0,8 kg vekttap på fire år per måltid sjømat	(Smith et al., 2015)
	4 uker, "crossover"	20 friske	Torsk	Proteinkilde	i.s	(Aadland et al., 2015)
	8 uker	17 overvektige	Torsk	Proteintilskudd 3g/dag og 6 g/dag	i.s	(Vikoren et al., 2013)
	8 uker, 30 % energireduksjon	Ca 40 overvektige og sykelig overvektige	Torsk	3 eller 5 måltid per uke	0,7 og 1,7 kg vekttap	(Ramel et al., 2009)
	8 uker, 30 % energireduksjon	Ca 80 overvektige individer	Torsk	Proteinkilde	1 kg vekttap	(Thorsdottir et al., 2007)
Alzheimer	Epidemiologisk 26 år	286	Sjømat		Redusert forekomst	(Morris et al., 2016)

i.s, ikke signifikant effekt.

8 Konklusjon

Relativt få humanstudier er gjennomført for å undersøke helseeffekten av marine proteiner. Av de studiene som er gjennomført er deltakergruppene varierte (overvektige, hypertensive, diabetikere etc.) slik at det er vanskelig å trekke en konklusjon angående den kliniske relevansen av studiene. Det er derfor et stort behov for mer forskning på hele fagområdet marine proteiner. Et høyere antall dyrestudium er gjennomført og her er det dokumentert helseeffekter knyttet til hjertekarsykdommer, diabetes og overvekt. Slike dyrestudier kvalifiserer til å se på mekanismene, samt legge et grunnlag for videre kliniske forsøk. Det er dog gjort lite studier på inflammasjon og åreforkalkning og her er det også et behov for mer dokumentasjon på mekanismene for å sette videre retning. Med de resultatene som foreligger på dyrestudium er det flere relevante fokusområder for videre kliniske studium der man ser på effekten av marine proteiner på

- blodtrykk hos normale og mildt hypertensive individer
- inflammasjonsmarkører sett i sammenheng med åreforkalkning
- antioksidativ status

9 Referanser

Aadland, E. K., Lavigne, C., Graff, I. E., Eng, O., Paquette, M., Holthe, A., Mellgren, G., Jacques, H. & Liaset, B. 2015. Lean-seafood intake reduces cardiovascular lipid risk factors in healthy subjects: results from a randomized controlled trial with a crossover design. *Am J Clin Nutr,* 102**,** 582-92.

Ait-Yahia, D., Madani, S., Savelli, J. L., Prost, J., Bouchenak, M. & Belleville, J. 2003. Dietary fish protein lowers blood pressure and alters tissue polyunsaturated fatty acid composition in spontaneously hypertensive rats. *Nutrition,* 19**,** 342-6.

Ait Yahia, D., Madani, S., Prost, J., Bouchenak, M. & Belleville, J. 2005. Fish protein improves blood pressure but alters HDL2 and HDL3 composition and tissue lipoprotein lipase activities in spontaneously hypertensive rats. *Eur J Nutr,* 44**,** 10-7.

Bernstein, A. M., Sun, Q., Hu, F. B., Stampfer, M. J., Manson, J. E. & Willett, W. C. 2010. Major Dietary Protein Sources and Risk of Coronary Heart Disease in Women. *Circulation,* 122**,** 876-883.

Boukortt, F. O., Girard, A., Prost, J. L., Ait-Yahia, D., Bouchenak, M. & Belleville, J. 2004. Fish protein improves the total antioxidant status of streptozotocin-induced diabetes in spontaneously hypertensive rat. *Med Sci Monit,* 10**,** BR397-404.

Cao, W., Zhang, C., Hong, P., Ji, H. & Hao, J. 2010. Purification and identification of an ACE inhibitory peptide from the peptic hydrolysate of Acetes chinensis and its antihypertensive effects in spontaneously hypertensive rats. *International Journal of Food Science & Technology,* 45**,** 959-965.

de Mello, V. D., Erkkila, A. T., Schwab, U. S., Pulkkinen, L., Kolehmainen, M., Atalay, M., Mussalo, H., Lankinen, M., Oresic, M., Lehto, S. & Uusitupa, M. 2009. The effect of fatty or lean fish intake on inflammatory gene expression in peripheral blood mononuclear cells of patients with coronary heart disease. *Eur J Nutr,* 48**,** 447-55.

Demonty, I., Deshaies, Y., Lamarche, B. & Jacques, H. 2003. Cod protein lowers the hepatic triglyceride secretion rate in rats. *J Nutr,* 133**,** 1398-402.

Dort, J., Leblanc, N., Maltais-Giguere, J., Liaset, B., Cote, C. H. & Jacques, H. 2013. Beneficial effects of cod protein on inflammatory cell accumulation in rat skeletal muscle after injury are driven by its high levels of arginine, glycine, taurine and lysine. *PLoS One,* 8**,** e77274.

Dort, J., Sirois, A., Leblanc, N., Cote, C. H. & Jacques, H. 2012. Beneficial effects of cod protein on skeletal muscle repair following injury. *Appl Physiol Nutr Metab,* 37**,** 489-98.

Dragnes, B. T., Larsen, R., Ernstsen, M. H., Mæhre, H. K. & Elvevoll, E. O. 2008. Impact of processing on the taurine content in processed seafood and their corresponding unprocessed raw materials. *International Journal of Food Science and Nutrition,* 12**,** 1-10.

Elvevoll, E. O., Barstad, H., Breimo, E. S., Brox, J., Eilertsen, K. E., Lund, T., Olsen, J. O. & Osterud, B. 2006. Enhanced incorporation of n-3 fatty acids from fish compared with fish oils. *Lipids,* 41**,** 1109-14.

Elvevoll, E. O., Eilertsen, K. E., Brox, J., Dragnes, B. T., Falkenberg, P., Olsen, J. O., Kirkhus, B., Lamglait, A. & Osterud, B. 2008. Seafood diets: Hypolipidemic and antiatherogenic effects of taurine and n-3 fatty acids. *Atherosclerosis,* 200**,** 396-402.

Enari, H., Takahashi, Y., Kawarasaki, M., Tada, M. & Tatsuta, K. 2008. Identification of angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides derived from salmon muscle and their antihypertensive effect. *Fisheries Science,* 74**,** 911-920.

Erkkila, A. T., Schwab, U. S., de Mello, V. D. F., Lappalainen, T., Mussalo, H., Lehto, S., Kemi, V., Lamberg-Allardt, C. & Uusitupa, M. I. J. 2008. Effects of fatty and lean fish intake on blood pressure in subjects with coronary heart disease using multiple medications. *European Journal of Nutrition,* 47**,** 319-328.

Erkkila, A. T., Schwab, U. S., Lehto, S., de Mello, V. D., Kangas, A. J., Soininen, P., Ala-Korpela, M. & Uusitupa, M. I. 2014. Effect of fatty and lean fish intake on lipoprotein subclasses in subjects with coronary heart disease: a controlled trial. *J Clin Lipidol,* 8**,** 126-33.

Fahmi, A., Morimura, S., Guo, H. C., Shigematsu, T., Kida, K. & Uemura, Y. 2004. Production of angiotensin I converting enzyme inhibitory peptides from sea bream scales. *Process Biochemistry* 39**,** 1195-1200.

Fujii, M., Matsumura, N., Mito, K., Shimizu, T., Kuwahara, M., Sugano, S. & Karaki, H. 1993. Antihypertensive effects of peptides in autolysate of bonito bowels on spontaneously hypertensive rats. *Biosci Biotechnol Biochem,* 57**,** 2186-8.

Fujita, H., Yokoyama, K., Yasumoto, R. & Yoshikawa, M. 1995. Antihypertensive effect of thermolysin digest of dried bonito in spontaneously hypertensive rat. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl,* 22**,** S304-5.

Gascon, A., Jacques, H., Moorjani, S., Deshaies, Y., Brun, L. D. & Julien, P. 1996. Plasma lipoprotein profile and lipolytic activities in response to the substitution of lean white fish for other animal protein sources in premenopausal women. *Am J Clin Nutr,* 63**,** 315-21.

Gunnarsdottir, I., Tomasson, H., Kiely, M., Martinez, J. A., Bandarra, N. M., Morais, M. G. & Thorsdottir, I. 2008. Inclusion of fish or fish oil in weight-loss diets for young adults: effects on blood lipids. *Int J Obes (Lond),* 32**,** 1105-12.

Helsedirektoratet 2015. Samfunnskostnader ved sykdom og ulykker - Helsetap, helsetjenestekostnader og produksjonstap fordelt på diagnoser og risikofaktorer.

Jensen, I. J., Eysturskareth, J., Madetoja, M. & Eilertsen, K. E. 2014. The potential of cod hydrolyzate to inhibit blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Nutr Res,* 34**,** 168-73.

Jensen, I. J., Walquist, M., Liaset, B., Elvevoll, E. O. & Eilertsen, K. E. 2016. Dietary intake of cod and scallop reduces atherosclerotic burden in female apolipoprotein E-deficient mice fed a Western-type high fat diet for 13 weeks. *Nutr Metab (Lond),* 13**,** 8.

Jung, W. K., Mendis, E., Je, J. Y., Park, P. J., Son, B. W., Kim, H. C., Choi, J. K. & Kim, S. K. 2006. Angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptide from yellowfin sole (Limanda aspera) frame protein and its antihypertensive effect in spontaneously hypertensive rats. *Food Chemistry,* 94**,** 26-32.

Karaki, H., Kuwahara, M., Sugano, S., Doi, C., Doi, K., Matsumura, N. & Shimizu, T. 1993. Oral administration of peptides derived from bonito bowels decreases blood pressure in spontaneously hypertensive rats by inhibiting angiotensin converting enzyme. *Comp Biochem Physiol C,* 104**,** 351-3.

Kawasaki, T., Seki, E., Osajima, K., Yoshida, M., Asada, K., Matsui, T. & Osajima, Y. 2000. Antihypertensive effect of valyl-tyrosine, a short chain peptide derived from sardine muscle hydrolyzate, on mild hypertensive subjects. *J Hum Hypertens,* 14**,** 519-23.

Kumar, S. A., Magnusson, M., Ward, L. C., Paul, N. A. & Brown, L. 2015. A green algae mixture of Scenedesmus and Schroederiella attenuates obesity-linked metabolic syndrome in rats. *Nutrients,* 7**,** 2771-87.

Lacaille, B., Julien, P., Deshaies, Y., Lavigne, C., Brun, L. D. & Jacques, H. 2000. Responses of plasma lipoproteins and sex hormones to the consumption of lean fish incorporated in a prudent-type diet in normolipidemic men. *J Am Coll Nutr,* 19**,** 745-53.

Lavigne, C., Marette, A. & Jacques, H. 2000. Cod and soy proteins compared with casein improve glucose tolerance and insulin sensitivity in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab,* 278**,** E491-500.

Lavigne, C., Tremblay, F., Asselin, G., Jacques, H. & Marette, A. 2001. Prevention of skeletal muscle insulin resistance by dietary cod protein in high fat-fed rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab,* 281**,** E62-71.

Leaf, D. A. & Hatcher, L. 2009. The effect of lean fish consumption on triglyceride levels. *Phys Sportsmed,* 37**,** 37-43.

Lee, S. H., Qian, Z. J. & Kim, S. W. 2010. A novel angiotensin I converting enzyme inhibitory peptide from tuna frame protein hydrolysate and its antihypertensive effect in spontaneously hypertensive rats. *Food Chemistry,* 118**,** 96-102.

Li, Y., Zhou, J., Huang, K., Sun, Y. & Zeng, X. 2012. Purification of a novel angiotensin I-converting enzyme (ACE) inhibitory peptide with an antihypertensive effect from loach (Misgurnus anguillicaudatus). *J Agric Food Chem,* 60**,** 1320-5.

Liaset, B., Madsen, L., Hao, Q., Criales, G., Mellgren, G., Marschall, H. U., Hallenborg, P., Espe, M., Froyland, L. & Kristiansen, K. 2009. Fish protein hydrolysate elevates plasma bile acids and reduces visceral adipose tissue mass in rats. *Biochim Biophys Acta,* 1791**,** 254-62.

Liu, X., Zhang, M., Zhang, C. & Liu, C. 2012. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitory, antihypertensive and antihyperlipidaemic activities of protein hydrolysates from Rholipema esculentum. *Food Chemistry,* 134**,** 2134–2140.

Morris, M. C., Brockman, J., Schneider, J. A., Wang, Y., Bennett, D. A., Tangney, C. C. & van de Rest, O. 2016. Association of Seafood Consumption, Brain Mercury Level, and APOE epsilon4 Status With Brain Neuropathology in Older Adults. *JAMA,* 315**,** 489-97.

Mozaffarian, D. 2016. Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity: A Comprehensive Review. *Circulation,* 133**,** 187-225.

Mozaffarian, D. & Wu, J. H. 2011. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol,* 58**,** 2047-67.

Ngo, D. H., Kang, K. H., Ryu, B., Vo, T. S., Jung, W. K., Byun, H. G. & Kim, S. K. 2015. Angiotensin-I converting enzyme inhibitory peptides from antihypertensive skate (Okamejei kenojei) skin gelatin hydrolysate in spontaneously hypertensive rats. *Food Chem,* 174**,** 37-43.

Ono, S., Hosokawa, M., Miyashita, K. & Takahashi, K. 2003. Isolation of Peptides with Angiotensin I-converting Enzyme Inhibitory Effect Derived from Hydrolysate of Upstream Chum Salmon Muscle. *Journal of Food Science,* 68**,** 1611-1614.

Otani, L., Ninomiya, T., Murakami, M., Osajima, K., Kato, H. & Murakami, T. 2009. Sardine peptide with angiotensin I-converting enzyme inhibitory activity improves glucose tolerance in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Biosci Biotechnol Biochem,* 73**,** 2203-9.

Ouellet, V., Weisnagel, S. J., Marois, J., Bergeron, J., Julien, P., Gougeon, R., Tchernof, A., Holub, B. J. & Jacques, H. 2008. Dietary cod protein reduces plasma C-reactive protein in insulin-resistant men and women. *J Nutr,* 138**,** 2386-91.

Parra, D., Bandarra, N. M., Kiely, M., Thorsdottir, I. & Martinez, J. A. 2007. Impact of fish intake on oxidative stress when included into a moderate energy-restricted program to treat obesity. *Eur J Nutr,* 46**,** 460-7.

Patel, P. S., Forouhi, N. G., Kuijsten, A., Schulze, M. B., van Woudenbergh, G. J., Ardanaz, E., Amiano, P., Arriola, L., Balkau, B., Barricarte, A., Beulens, J. W., Boeing, H., Buijsse, B., Crowe, F. L., de Lauzon-Guillan, B., Fagherazzi, G., Franks, P. W., Gonzalez, C., Grioni, S., Halkjaer, J., Huerta, J. M., Key, T. J., Kuhn, T., Masala, G., Nilsson, P., Overvad, K., Panico, S., Quiros, J. R., Rolandsson, O., Sacerdote, C., Sanchez, M. J., Schmidt, E. B., Slimani, N., Spijkerman, A. M., Teucher, B., Tjonneland, A., Tormo, M. J., Tumino, R., van der, A. D., van der Schouw, Y. T., Sharp, S. J., Langenberg, C., Feskens, E. J., Riboli, E., Wareham, N. J. & InterAct, C. 2012. The prospective association between total and type of fish intake and type 2 diabetes in 8 European countries: EPIC-InterAct Study. *Am J Clin Nutr,* 95**,** 1445-53.

Qian, Z. J., Je, J. Y. & Kim, S. K. 2007. Antihypertensive effect of angiotensin i converting enzyme-inhibitory peptide from hydrolysates of Bigeye tuna dark muscle, Thunnus obesus. *J Agric Food Chem,* 55**,** 8398-403.

Ramel, A., Jonsdottir, M. T. & Thorsdottir, I. 2009. Consumption of cod and weight loss in young overweight and obese adults on an energy reduced diet for 8-weeks. *Nutr Metab Cardiovasc Dis,* 19**,** 690-6.

Rylander, C., Sandanger, T. M., Engeset, D. & Lund, E. 2014. Consumption of lean fish reduces the risk of type 2 diabetes mellitus: a prospective population based cohort study of Norwegian women. *PLoS One,* 9**,** e89845.

Sato, M., Oba, T., Yamaguchi, T., Nakano, T., Kahara, T., Funayama, K., Kobayashi, A. & Nakano, T. 2002. Antihypertensive effects of hydrolysates of wakame (Undaria pinnatifida) and their angiotensin-I-converting enzyme inhibitory activity. *Ann Nutr Metab,* 46**,** 259-67.

Smith, J. D., Hou, T., Ludwig, D. S., Rimm, E. B., Willett, W., Hu, F. B. & Mozaffarian, D. 2015. Changes in intake of protein foods, carbohydrate amount and quality, and long-term weight change: results from 3 prospective cohorts. *Am J Clin Nutr,* 101**,** 1216-24.

Sun, Q., Wang, B., Li, Y., Sun, F., Li, P., Xia, W., Zhou, X., Li, Q., Wang, X., Chen, J., Zeng, X., Zhao, Z., He, H., Liu, D. & Zhu, Z. 2016. Taurine Supplementation Lowers Blood Pressure and Improves Vascular Function in Prehypertension: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Hypertension,* 67**,** 541-9.

Tastesen, H. S., Keenan, A. H., Madsen, L., Kristiansen, K. & Liaset, B. 2014a. Scallop protein with endogenous high taurine and glycine content prevents high-fat, high-sucrose-induced obesity and improves plasma lipid profile in male C57BL/6J mice. *Amino Acids,* 46**,** 1659-71.

Tastesen, H. S., Ronnevik, A. K., Borkowski, K., Madsen, L., Kristiansen, K. & Liaset, B. 2014b. A mixture of cod and scallop protein reduces adiposity and improves glucose tolerance in high-fat fed male C57BL/6J mice. *PLoS One,* 9**,** e112859.

Thorsdottir, I., Tomasson, H., Gunnarsdottir, I., Gisladottir, E., Kiely, M., Parra, M. D., Bandarra, N. M., Schaafsma, G. & Martinez, J. A. 2007. Randomized trial of weight-loss-diets for young adults varying in fish and fish oil content. *Int J Obes (Lond),* 31**,** 1560-6.

Uhe, A. M., Collier, G. R. & O'Dea, K. 1992. A comparison of the effects of beef, chicken and fish protein on satiety and amino acid profiles in lean male subjects. *J Nutr,* 122**,** 467-72.

Vikoren, L. A., Nygard, O. K., Lied, E., Rostrup, E. & Gudbrandsen, O. A. 2013. A randomised study on the effects of fish protein supplement on glucose tolerance, lipids and body composition in overweight adults. *Br J Nutr,* 109**,** 648-57.

WHO 2011. Hypertenstion fact sheet, Department of Sustainable Development and Healthy Environments.

Wu, J. H., Micha, R., Imamura, F., Pan, A., Biggs, M. L., Ajaz, O., Djousse, L., Hu, F. B. & Mozaffarian, D. 2012. Omega-3 fatty acids and incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr,* 107 Suppl 2**,** S214-27.

Xie, C. L., Kim, J. S., Ha, J. M., Choung, S. Y. & Choi, Y. J. 2014. Angiotensin I-converting enzyme inhibitor derived from cross-linked oyster protein. *Biomed Res Int,* 2014**,** 379234.

Yahia, D. A., Madani, S., Prost, E., Prost, J., Bouchenak, M. & Belleville, J. 2003. Tissue antioxidant status differs in spontaneously hypertensive rats fed fish protein or casein. *J Nutr,* 133**,** 479-82.

Yang, P., Jiang, Y., Hong, P. & Cao, W. 2013. Angiotensin I converting enzyme inhibitory activity and antihypertensive effect in spontaneously hypertensive rats of cobia (Rachycentron canadum) head papain hydrolysate. *Food Sci Technol Int,* 19**,** 209-15.

Zhang, M., Bi, L. F., Fang, J. H., Su, X. L., Da, G. L., Kuwamori, T. & Kagamimori, S. 2004. Beneficial effects of taurine on serum lipids in overweight or obese non-diabetic subjects. *Amino Acids,* 26**,** 267-71.

Zhao, Y., Li, B., Dong, S., Liu, Z., Zhao, X., Wang, J. & Zeng, M. 2009. A novel ACE inhibitory peptide isolated from Acaudina molpadioidea hydrolysate. *Peptides,* 30**,** 1028-33.