



SILL

– havets silver är *guld* för hjärtat

CHALMERS

Medverkande forskare från Livsmedelsvetenskap, Chalmers

Prof. Ann-Sofie Sandberg, Bitr. prof. Ingrid Undeland, Dr Helen Linqvist, Dr Britt Gabrielsson
Dr Cecilia Svelander, Dr Nathalie Scheers, Dr Thippeswamy Sannaveerappa, Dr Sofia Marmon,
Doktorand Lillie Cavonius
Forskningsingenjörerna Nils-Gunnar Carlsson och Annette Almgren

*Medverkande forskare från samarbetspartners:**Systembiologi, Chalmers*

Prof. Jens Nielsens forskargrupp

Molekylär mikroskopi, Chalmers

Bitr. prof. Annika Enejders forskargrupp

Sahlgrenska akademien vid Göteborgs universitet

Prof. Agneta Holmängs forskargrupp
Prof. Bassan Soussis forskargrupp
Prof. Björn Fagerbergs forskargrupp

AstraZeneca

Adj. prof. Li Min Gang, Dr Anna-Maria Langkilde, Dr Johannes Wikström

*Medverkande företag:**Västfem AB i samarbete med Tjörns kommun*

Domestein Enghav Sverige AB
Paul Mattsson AB
Västkustfilé AB
Västkustfisk SVC AB
Klädesholmen Seafood AB
Astrid Fiskeexport AB
Konservsönerna AB
MP Produkter HB
Abba Seafood AB

Tack till

Leif Mannerström för framtagning av recept
MicVac AB för lunchlådor till humanstudie



Bakgrund

En av vår tids största utmaningar är att allt fler blir överviktiga på grund av dåliga matvanor och låg fysisk aktivitet, vilket ökar risken för utveckling av hjärt-kärlsjukdom och vuxendiabetes.

Redan på 70-talet upptäckte danska forskare att eskimåer på Grönland hade betydligt lägre dödlighet i hjärt-kärlsjukdom än européer. Detta föreslog man, berodde på att deras mat i stort sett bara bestod av marina livsmedel som är rika på de långa omega-3-fettsyrorna, vilka skulle kunna skydda mot hjärt-kärlsjukdom. Danskarnas studie blev startskottet för omfattande forskning i hela världen med målet att förklara sambandet.

På Chalmers Livsmedelsvetenskap startade vi 2001 en uppbyggnad av forskning kring marina livsmedel. Samtidigt bildades företaget Västfem AB, bestående av 9 fiskberedningsföretag samt Tjörns kommun, med syfte att utveckla functional foods-produkter baserade på marina livsmedel och den forskning som togs fram på Chalmers. Den marina forskargruppen på Chalmers består idag av 2 seniora forskare, 7 doktorander och 2 post docs och utgör en stark plattform för fortsatt forskning inom marina råvaror.

År 2002 startade Chalmers i samverkan med Västfem AB, ett stort forskningsprojekt "Sill- som functional foods" finansierat av EU:s Fiskerifond, Forskningsrådet Formas, Västra Götalands regionen och Chalmers. Under projektperioden 2002 till 2013 har den totala omsättningen uppgått till drygt 25 Mkr.

Syftet har varit att koppla ihop unika forskningskompetenser, högteknologiska diagnostik- och detektionsmetoder vid Chalmers och Sahlgrenska Akademin, för att undersöka hälsofördelar av att äta sill, framför allt relaterat till hjärt-kärlsjukdom. I samverkan med regionalt näringsliv och samhälle har syftet också varit att bidra till ett ökat förädlingsvärde och höjd kvalitet hos svensk sillråvara, fler sillprodukter på marknaden och en ökad konsumtion av sill.

Följande fyra studier på människa har utförts för att undersöka effekt av sill på riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom:

- Interventionsstudie med s.k. "crossover design"; 150g ugnsbakad sill per dag jämfört med 150g kyckling/fläskfilé per dag under fyra veckor till 15 friska överviktiga kvinnor och män.
- Interventionsstudie med s.k. "crossover design"; 150g ugnsbakad sill per dag jämfört med 150g kyckling/fläskfilé i 2 sexveckorsperioder till 35 friska överviktiga män.
- Enmåltidsförsök: jämförelse mellan 150g ugnsbakad sill, inlagd sill och köttfärs till 17 friska överviktiga män.
- Observationsstudie: samband mellan halter av omega-3-fettsyror EPA och DHA i blod och utveckling av åderförkalkning hos 487 män

Dessa studier visar:

- Att intag av sill ökar HDL-kolesterolet (det goda kolesterolet) och sänker triglyceridhalten i blodet, vilket minskar risken för hjärt-kärlsjukdom. Omega-3-fettsyror EPA och DHA från sill tas upp i tarmen och ökar halten i blodet.
- Att ökad halt EPA och DHA i blodet är associerat med minskad risk för åderförkalkning.
- Att ugnsbakad sill och inlagd sill har samma gynnsamma effekt på blodfetterna, men att inlagd sill ger något ökat insulinsvar beroende på innehållet av socker

I projektet har också fyra djurstudier och en cellstudie utförts för att förklara mekanismer för hälsoeffekterna och vilka fraktioner/ämnen i sillen som ligger bakom. Vidare har en ny metod tagits fram för att mäta härskning av sill samt ett nytt koncept för stabilisering av mald eller frusen sillfilé.

Samtliga studier har utförts på sill fångad i Västerhavet.



Sill är en fet fisk som innehåller massor av omega-3-fettsyror, högvärdiga proteiner, selen, vitamin D och vitamin B12. Till skillnad från många andra fiskar finns det fortfarande gott om sill, och sillen är förhållandevis billig att köpa.

Vi har en tradition av att fiska mycket sill i Sverige, men tyvärr används runt hälften av fångsten till andra ändamål än livsmedel, till exempel för att mata lax i laxodlingarna. Detta är inte hållbart i det långa loppet. I stället bör vi ta till vara på den nyttiga sillen, äta den som den är, och använda den i nya spännande och vällsmakande produkter.

Vad händer med fettets när vi äter fisk?

Efter att vi ätit en måltid som innehåller fett tas fettets upp i tarmen där det förpackas i partiklar som kallas kylomikroner. Dessa kylomikroner transporterar sedan fetterna från tarmen till levern via lymfsystemet och blodbanan. Levern tar hand om de olika komponenterna i kylomikronerna, använder dem eller packeterar om dem för leverans till andra organ i kroppen.

Utöver kylomikroner finns det andra proteinrika fettdroppar, så kallade lipoprotein, som transporterar fett i blodet. De olika fettdropparna innehåller olika mängder kolesterol och triglycerider och är omgivna av fosfolipidmembran. Dessa har fått olika benämningar med avseende på deras densitet. HDL kallas lipoprotein av hög densitet medan de med låg densitet kallas för LDL.

Det finns också flera undergrupper som t.ex. VLDL som har väldigt låg densitet.

Hjärt-kärlsjukdom och effekter av fet fisk

Högt blodtryck, höga blodfettnivåer och lätt inflammation i kärlväggen är kända riskfaktorer för hjärtinfarkt och stroke. Ett kritiskt steg i utvecklingen av dessa sjukdomar är uppkomsten av åderförkalkning (arterioskleros). Arterioskleros beror på att lipoproteinerna i blodet lagras in i blodkärlens väggar och bildar ett "plack".

Att ha mycket LDL och VLDL, men lite HDL, i blodet är förknippat med ökad risk för arterioskleros. Omvänt är det alltså bra med förhållandevis höga HDL-nivåer. HDL har nämligen en renande funktion i blodet eftersom HDL-partikeln binder upp fett och transporterar det till levern och därmed "tömmer" blodbanan på fett. Detta är orsaken till att HDL kallas "det goda kolesterolet" och LDL "det onda kolesterolet".

Flera välgjorda interventionsstudier i människa har visat att fisk i kosten, framför allt fet fisk, minskar riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom.



Vad kan då fiskens skyddande effekter bero på?

Man har sett att konsumtionen av fet fisk minskar halten triglycerider i blodet och andelen HDL ökar.

Tidigare studier har också visat att de långkedjiga omega-3-fettsyror som finns i fet fisk dämpar inflammation och minskar blodets koagulation och därmed risken för proppbildning. Flera av dessa olika förklaringar kan samverka till den dokumenterat gynnsamma effekten.

Intressant nog har det tidigare inte funnits några studier gjorda för att specifikt kartlägga hur sill påverkar riskfaktorer för hjärtsjukdom, även om man traditionellt sett alltid sagt att sill är nyttigt.

Denna kunskapslucka ville vi på Chalmers, ihop med Sahlgrenska Akademin, regionen och fiskberedningsföretagen inom Västfem AB fylla.

Sill minskar risken för hjärtsjukdom

Våra interventionsstudier på människor har visat att konsumtion av sill ökar nivåerna av HDL i blodet hos friska överviktiga personer. Ökat HDL minskar risken för arterioskleros (åderförkalkning) hos de sillätande personerna. Vi såg också en trend mot sänkning av triglyceridnivåer i blodet.

När man gör sådana här studier är det viktigt att kunna kontrollera att försökspersonerna verkligen äter det man vill studera effekten av. Man behöver då



mäta så kallade biomarkörer i blodet. Vi har använt fiskfettsyror, vitamin B12 och selen som biomarkörer för sillintag. I en så kallad epidemiologisk studie på 500 män fann vi också ett samband mellan höga nivåer av omega-3-fettsyror i blodet och minskad utveckling av arterioskleros.

Vi har även gjort djurförsök för att bättre kunna studera mekanismerna bakom de positiva effekterna av sill. I försök på så kallade transgena möss som lätt utvecklar arterioskleros orsakad av dieten kunde vi också visa att mald sillfilé ökade HDL-nivåerna i blodet. Mössens blodnivåer av VLDL blev också lägre, vilket är mycket gynnsamt. Dessutom kunde vi direkt visa att sillfärstdieten minskade förekomsten av plack i aorta.

Med hjälp av systembiologi¹⁾ har vi funnit att silldieten förbättrade fettomsättningen i levern hos mössen genom att påverka kolesterol- och gallsyrabildningen. Tillsammans visar

denna forskning tydligt att sill minskar risken för hjärtsjukdom.

I en annan studie födde vi upp råttor på en diet med mycket socker och fett i kombination med sillfärs eller kallpressad sillolja.

Det visade sig att tillskottet av sill normaliserade blodfettnivåerna och förbättrade insulinkänsligheten hos råttorna. Detta är inte bara positivt för att motverka hjärt-kärlsjukdom, utan kan också ha betydelse för att minska risken för utveckling av typ 2 diabetes.

Men, det är inte bara oljan i sill som har positiva hälsoeffekter utan också den vattenlösliga fraktionen av sill är nyttig. Den antioxidativa kapaciteten i blodet hos råttor ökade vid intag av sillfärs eller en pressvätska från sillfärs. Denna effekt fick man inte efter intag av sillolja.

Att sillvätskan har antioxidativa egenskaper dokumenterade vi också

¹⁾ Systembiologi - handlar om att översätta biologins och kemins språk till matematik.

i studier på isolerade vita blodkroppar från människa; här hämmade sillvätskan produktionen av fria radikaler.

I andra s.k. "provvrörsstudier" såg vi att sillvätska hämmar oxidation av humant LDL. Denna goda effekt förstärktes av att låta sillvätskan passera ett simulerat mag-/tarmnedbrytningssteg. Det kan därför vara mer fördelaktigt att äta sillen som den är, i stället för att svälja kapslar med sillolja.

Mer forskning angående hälsoeffekter av vattenfraktionen och dess komponenter behövs för att klargöra sambanden.

I studier på möss har vi också funnit att det är nyttigare att äta sill än kött under graviditeten. Sillintag minskade risken för att avkomman skulle bli fet. Silldiet under övergångsperioden från bröstmjölk till fast föda förbättrade musungarnas insulinkänslighet, något

som minskar risken för utveckling av diabetes. Silldiet var också gynnsamt för blodfetterna hos den vuxna musen.

Nyligen gjorde vi också ett måltidsförsök på lätt överviktiga män för att jämföra hur tre olika måltider bestående av ugnsbakad sill, inlagd sill och nötfärs påverkade bl.a. blodfetterna efter måltid. Förutom skillnaden i proteinkälla (sill/inlagd sill/kött) var måltiderna likadana. Vi fann ökade blodfetter efter köttmåltiden jämfört med båda sillmåltiderna och också en ökad D-vitaminhalt i blodet efter sillmåltiderna. Inlagd sill gav också upphov till ett något högre insulinsvar beroende på det socker som används i inläggningen.



Det är viktigt med kvalitet

För att vi skall få ta del av sillens hälsoeffekter är det viktigt att vi lyckas bevara fiskens näringsinnehåll. Man måste därför hantera sillen på ett sådant sätt att man förhindrar härskning (oxidation) av de fina fetterna eller oönskad förlust av antioxidanter och vitaminer. Sedan vill man naturligtvis också att fisken skall vara god och se aptitretande ut.

I flertalet av våra studier har man visat att fiskens blod är en starkt bidragande faktor till såväl härskning som antioxidant-/vitaminförlust hos fisk.

Baserat på denna kunskap har vi utvecklat ett enkelt färgbaserat test för att mäta härskningsgraden hos fisk-

muskel; förlusten av röd färg orsakad av blodets hemoglobin överensstämmer i princip fullständigt med kemiska och sensoriska mått på härskning; enkelt och fiffigt!

Vi har också visat att tillsats av en pressvätska från mald sillfilé kan skydda fiskmuskel mot härskning initierad av blod. I många studier har pressvätskan blandats in i en fiskfärs, men i en studie har den också använts för att glasera frysta sillfiléer.

Denna studie visade att det var mer gynnsamt för hållbarheten att glasera frysta sillfiléer i sillvätska istället för i vatten. Även dessa studier pekar alltså på att pressvätska från sill tycks vara laddad med antioxidanter!

Användningen av sillvätska som en helt naturlig antioxidant i sillprodukter visar härmed stor potential och kommer förhoppningsvis att stärkas av mer forskning i framtiden.

Sammanfattningsvis kan sägas att kvalitetsarbetet har bidragit till framtagandet av en ny snabbmetod för att mäta härskning i fisk, samt till ett nytt koncept för stabilisering av mald eller frusen fiskfilé (berikad eller glaserad med en vätska från den egna arten).

Det har också konstaterats att det är en utmaning att gå från laboratorieskala till pilotskala i fiskberedningsprocessen. Analyser av en lång rad nyframtagna sillprodukter visar också att dessa är rika på omega-3-fettsyror.

Mindre studier har slutligen underlättat för byte av förpackningsmaterial i storköksförpackad marinerad sill; från glas till plast.

Hälsopåståenden

De olika närings- och hälsopåståenden som kan göras på sillprodukter bl.a. baserat på dess innehåll av omega-3-fettsyror återfinns på Livsmedelsverkets hemsida www.s/v.se

Produktutveckling

Utveckling av många nya sillprodukter med omega-3-innehåll pågår i flera av Västfems företag och i andra Västfem närstående bolag. Produkterna säljs under flera olika varumärken inom såväl grossist- som detaljhandelsledet. En inte obetydlig export förekommer till flera länder i Europa. I själva projektarbetet har fem olika sillprodukter utvecklats.

Om du vill du veta mer

Ett stort antal publikationer finns tillgängliga för den vetgirige, antingen via bibliotek eller via internet.

Nedan presenteras ett urval av vetenskapligt publicerade arbeten från den presenterade forskningen.

Hälsoaspekter

Gunnarsson, G., Undeland, I., Sannaveerappa, T., Sandberg A-S, Lindgård, A., Mattsson-Hultén, L and Soussi, B. Inhibitory effect of known antioxidants and of press juice from herring (*Clupea harengus*) light muscle on the generation of free radicals in human monocytes. *J Agric Food Chem.* 54 (21) 8212-8221, 2006.

Lindqvist H, Langkilde AM, Undeland I, Råndental T, Sandberg AS (2007). Herring (*Clupea harengus*) supplemented diet influence risk factors for CVD in overweight subjects. *Eur J Clin Nutr*, 61:1106-13.

Lindqvist H (2008). Influence of Herring (*Clupea harengus*) intake on risk factors for cardiovascular disease. *PhD Thesis, Chalmers University of Technology.*

Lindqvist H, Langkilde A-M, Undeland I, Sandberg A-S (2009). Herring (*Clupea harengus*) intake influences lipoproteins but not inflammation and oxidation markers in overweight men. *Br J Nutr*, 101(3):383-90

Lindqvist H, Sandberg A-S, Undeland I, Stener-Viktorin E, Larsson B-M, Sannaveerappa T, Lönn M, Holmäng A (2009). Influence of herring (*Clupea harengus*) and herring fractions on metabolic status in rats fed a cafeteria diet. *Acta Physiol*, 196(3):303-14.

Lindqvist, H, Sandberg, A-S, Fagerberg, B, Hulthe J. 2009. Plasma phospholipid EPA and DHA in relation to atherosclerosis in 61-year-old men. *Atherosclerosis*, 205:574-578.

Nookaew I; Gabrielsson B G, Holmang A, Sandberg A-S, Nielsen J (2010). Identifying Molecular Effects of Diet through Systems Biology: Influence of Herring Diet on Sterol Metabolism and Protein Turnover in Mice. *Plos One*, 5 (8)

Brackmann C, Gabrielsson B, Svedberg F, Holmäng A, Sandberg A-S, Enejder A (2010). Nonlinear microscopy of lipid storage and fibrosis in muscle and liver tissues of mice fed high-fat diets. *J Biomed Opt.* 15(6).

Gabrielsson BG, Wikström J, Jakubowicz R, Marmon SK, Carlsson NG, Jansson N, Gan LM, Undeland I, Lönn M, Holmäng A, Sandberg AS (2012). Dietary herring improves plasma lipid profiles and reduces atherosclerosis in obese low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Int J Mol Med.* 29(3):331-7.

Scheers N, Lindqvist H, Langkilde AM, Undeland I, Sandberg A-S. 2013. Vitamin B12 as a potential compliance marker for fish intake. *Eur J Nutr* 53:1327-1333



Kvalitetsaspekter

Svelander C, Gabrielsson B G, Almgren A, Gottfries J, Olsson J, Undeland I, Sandberg AS. 2014. Postprandial lipid and insulin response among healthy, overweight men to mixed meals served with baked herring, pickled herring or baked minced beef. *Eur J Nutr Epub ahead of print*

Hussain A, Nookaew I, Khoomrung S, Andersson L, Larsson I, Hulthén L, Jansson N, Jakubowicz R, Nilsson S, Sandberg A-S, Nielsen J, Holmäng A. 2013. A maternal diet of fatty fish reduces body fat of offspring compared with a maternal diet of beef and a post-weaning diet of fish improves insulin sensitivity and lipid profile in adult C57BL/6 male mice. *Acta Physiol* 209:220-234.

Sannaveerappa T, Westlund S, Sandberg A-S, Undeland I. 2007. The Changes in the Antioxidative Property of Herring (*Clupea harengus*) Press Juice during a Simulated Gastrointestinal Digestion. *J Agr Food Chem* 55: 10977-10985.

Omerovic, E., Lindbom, M., Ramunddal, T., Lindgård, A., Undeland, I., Sandberg, A-S., Soussi, B. Aqueous fish extract increases survival in the mouse model of acute cytostatic toxicity. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2008, 27 (1), article 81.

Sannaveerappa T, Sandberg A-S, Undeland I(2007). Antioxidative Properties of Press Juice from Herring (*Clupea harengus*) Against Hemoglobin (Hb) Mediated Oxidation of Washed Cod Mince. *J Agr Food Chem*. 55:9581-9591.

Sannaveerappa, T., Sandberg, A-S, Undeland, I. Evaluation of occasional nonresponse of a washed cod mince model to hemoglobin (Hb)-mediated oxidation. *J Agric Food Chem*. 2007; 55(11):4429-35

Sannaveerappa T (2007). Antioxidative properties of Herring (*Clupea harengus*) Press Juice in Food, In vitro and In vivo Model Systems. *PhD Thesis, Chalmers University of Technology*.

Wetterskog, D.; Undeland, I. Loss of redness (a^*) as a method to measure hemoglobin-mediated lipid oxidation in washed cod mince. *J. Agric. Food Chem*. 2004, 52 (24), 7214-7221.

Cavonius, L and Undeland, I. Press juice from herring (*Clupea harengus*) as a glaze for frozen herring fillets. Poster 4.7 presented at the 41st WEFTA meeting, Gothenburg, Sweden, Sept 27-Sept 30, 2011 (<http://www.wefta.org/default.asp?ZNT=S0T1O-1P49>)

Det är *gott* med SILL

Många förknippar sill med inlagd sill på burk. Eller som stekt strömming med potatismos.

Men, det går också alldeles utmärkt att tillaga sillen på samma sätt som annan fet fisk. Något som är mycket gott är att tillaga sillfiléer i ugnen under ett täcke av purjolök, lagrad ost, lite grädde, salt och muskot.

Ett annat förslag är att marinera sillen i rikligt med pesto och parmesanost. Baka den sedan i ugnen i 175°C, ca 20 minuter. Servera tillsammans med bandspaghetti och en klick gräddfil utblandad med vitlöksost. Klipp gärna lite färsk gräslök över till slut!