

# SISTE NYTT OM MIDDELHAVSKOSTHOLDET

*Mette Svendsen, klinisk ernæringsfysiolog, ph.d., Seksjon for preventiv kardiologi,  
Avdeling for endokrinologi, sykkelig overvekt, og forebyggende medisin,  
Medisinsk klinikk, Oslo universitetssykehus*

Det siste nye om middelhavskostholdet bekrefter funnet til Ancel Keys og medarbeidere i Seven Countries-studien allerede på slutten av 1960 tallet, nemlig at et plantebasert kosthold med olivenolje som den viktigste fettkilden var relatert til mindre hjerte- og karsykdom (1). Seven Countries-studien, som inkluderte middelaldrende menn, var banebrytende i sitt slag, men hadde sine metodologiske svakheter. Senere har randomiserte, kliniske studier bekreftet disse funnene både i sekundær- og primærprevensjon (2,3). Middelhavskostholdet har vært karakterisert som et kosthold rikt på plantebaserte matvarer (frukt, grønnsaker, kornprodukter, bønner, nøtter), frisk frukt som den typiske daglige dessert, olivenolje som primær fettkilde, fermenterte (melkesyregjerdede) meieri-produkter (yoghurt og ost), fisk og kylling i små til moderate mengder, opptil fire egg per uke, begrensede mengder rødt kjøtt og vin drukket til hovedmåltidene (4,5). I denne artikkelen vil jeg først beskrive det vi i dag vet om helseeffektene ved middelhavskostholdet basert på resultatene fra PREDIMED-studien (Prevención con Dieta Mediterránea)(3). Deretter skal jeg komme nærmere inn på mulige mekanismer og hvordan middelhavskostholdet er i praksis. Eller sagt med Ancel Keys ord: *How eat well and stay well - the Mediterranean way* (6).



## Helseeffekter ved middelhavskostholdet

### Kardiovaskulær sykdom

I «Lyon Diet Heart»-studien fant man at et middelhavsbasert kosthold reduserte risiko for kardiovaskulær død og -sykdom med 37 % når både alvorlige (hjerteinfarkt, ustabil angina pectoris, slag, hjertesvikt, emboli) og mindre alvorlige hendelser (elektiv revaskularisering, restenose, venøse tromboser) var inkludert i endepunktet. Av de 605 deltagerne i studien var 90 % menn, alle med etablert hjerte- og karsykdom og gjennomsnittsalderen var 54 år (2). I PREDIMED-studien viste Estruch og medarbeidere risikoreduksjon ved et middelhavsbasert kosthold beriket med enten kaldpresset olivenolje ( $HR_{adj}=0,70$ , 95 % konfidensintervall [KI] 0,54-0,92) eller en miks av usaltede nøtter ( $HR_{adj}=0,72$ , 95 % KI 0,54 - 0,96) sammenlignet med et kosthold som var mer fettreduert. Totalt ble 7447 eldre, spanske kvinner (60 - 80 år) og menn (55 - 80 år) med risikofaktorer for hjerte- og karsykdom randomisert i et 1:1:1-forhold til enten middelhavskosthold med kaldpresset olivenolje, middelhavskosthold med nøttemiks eller et mer fettreduert kosthold (kontroll). Nær 50 % av deltagerne hadde fedme, en tilsvarende andel hadde diabetes type 2, omtrent 2/3 hadde dyslipidemi og over 80 % hadde hypertensjon. Studien ble stoppet etter en median oppfølgingstid på 4,8 år fordi interimanalyser viste risikoreduksjon for det kombinerte endepunktet kardiovaskulær sykdom, der risikoreduksjonen hovedsakelig var drevet av færre slag. Frafallsprosenten var i underkant av 10 %, men høyere i kontrollgruppen enn i intervensjonsgruppene. Subgruppeanalyser viste spesielt gunstig effekt av middelhavskosthold beriket

med olje eller nøtter blant deltagere med hypertensjon, diabetes, dyslipidemi, fedme og blant røykere (3). Til tross for gunstig effekt av et middelhavsbasert kosthold med økt inntak av kaldpresset olivenolje og nøtter blant deltagere med fedme, bekrefter PREDIMED-studien økt totalmortalitet med økende abdominal fedme spesielt blant kvinner (7). I studien ble abdominal fedme målt ved både midjeomkrets og midje-høyde ratio. Kvinner med midjeomkrets over 105 cm hadde dobbelt i risiko for mortalitet i løpet av studietiden ( $HR_{adj} = 1,93$ , 95 % KI 1,21-3,07) sammenlignet med kvinner med midjemål under 95 cm (7). Man fant ikke samme signifikante sammenheng hos menn med midjeomkrets over 110 cm ( $HR_{adj} = 1,57$ , 95 % KI 0,99-2,51). Dette kan muligens skyldes en viss grad av seleksjonsbias ved at menn med økt midjemål i større grad kan ha utviklet hjerte- og karsykdom i yngre alder og ikke ble inkludert i studien. Det er viktig å merke seg at kostintervensjonen ikke reduserte den økte mortaliteten ved abdominal fedme, men man fant heller ingen økt risiko blant deltagerne med høyest midje-høyde ratio verken i olivenoljegruppen ( $P=0,72$ ) eller i nøttegruppen ( $P=0,64$ ). Dette så man tydeligst innad i olivenoljegruppen der midje-høyde ratio 0,63-0,67 var assosiert med redusert mortalitet ( $HR_{adj} = 0,54$ , 95 % KI 0,30 til 0,98) mens stor grad av abdominal fedme (midje-høyde ratio 0,67-1,00) ikke var forbundet med økt total dødelighet ( $HR_{adj} = 1,25$ , 95 % KI 0,75 til 2,08) (7). Dette kan tyde på at økt inntak av fett fra olivenolje og nøtter trygt kan anbefales til eldre menn og kvinner med abdominal fedme og økt risiko for hjerte- og karsykdom. I denne sammenheng kan det bemerkes at deltagerne i PREDIMED-studien rapporterte et relativt høyt daglig inntak av kaldpresset olivenolje (2 - 3 ss) og nøtter (13 g) ved inklusjon, et inntak som ytterligere ble økt i intervensjonsgruppene sammenlignet med kontrollgruppen (3).

## Diabetes

Insidensen av diabetes var ikke primært endepunkt i PREDIMED-studien, men i en subgruppeanalyse fant man gunstige effekter spesielt i gruppen som økte inntaket av kaldpresset olivenolje (8). Blant 3541 deltagere uten diabetes ved inklusjon fikk

80 i olivenoljegruppen, 92 i nøttegruppen og 101 i kontrollgruppen diabetes etter 4,1 års oppfølging. Etter multivariateanalyser fant man 40 % redusert risiko for diabetes i olivenoljegruppen ( $HR=0,60$ , 95 % KI 0,43 - 0,85) og en mindre ikke-signifikant effekt i nøttegruppen ( $HR=0,82$ , 95 % KI 0,61 - 1,10) (8). Her er det viktig å merke seg at randomiseringen i PREDIMED-studien ikke var stratifisert i forhold til diabetes. Resultatet er i samsvar med en meta-analyse av 10 prospektive studier som inkluderte 136 846 deltagere. Her fant man at god etterlevelse av et middelhavsbasert kosthold var forbundet med 23 % redusert risiko for diabetes type 2 (9).

## Blodtrykk og andre risikofaktorer

Ved studieslutt i PREDIMED-studien fant man at andelen som fikk et bedre kontrollert blodtrykk økte både i intervensjonsgruppene og i kontrollgruppen. I tillegg så man en liten, men signifikant diastolisk blodtrykksreduksjon: -1,5 mmHg (95 % KI 2,0 - 1,0) i olivenoljegruppen og -0,6 mmHg (95 % KI 1,2 - 0,2) i nøttegruppen sammenlignet med kontrollgruppen, men ingen reduksjon i systolisk blodtrykk (10). Disse resultatene er basert på standardiserte, kontormålte blodtrykk. I et underutvalg av 235 deltagere målte man endringer i 24 timers ambulatorisk blodtrykk etter 1 år. Her fant man også en effekt på systolisk blodtrykk i intervensjonsgruppene, men ingen effekt i kontrollgruppen (11).

I en meta-analyse som inkluderte både randomiserte kliniske studier og epidemiologiske studier med til sammen mer enn 500 000 personer, fant man 30 % redusert risiko for metabolsk syndrom ved å følge et middelhavsbasert kosthold (12). Et middelhavsbasert kosthold sammenlignet med et mer fettredusert kosthold har i en annen meta-analyse basert på randomiserte, kliniske studier med i alt 2650 deltagere og en oppfølgingstid på 2 år vist gunstig effekt på blodtrykk, fastende glukose, totalkolesterol og vektreduksjon (13). Ett års data fra PREDIMED-studien viste bedring i fastende glukose og total kolesterol uten endring i fysisk aktivitet eller kroppsvekt (11). Dette kan tyde på at det er endringene i kostholdet og spesielt inntaket av kaldpresset olivenolje og nøtter (gitt gratis i anbefalte

mengder til intervensjonsgruppene) som kan være med på å forklare de gunstige helseeffektene.

## Mulige mekanismer

I en metaanalyse fant man at inntak av olivenolje var assosiert med 26 % redusert risiko for slag, men ingen signifikant sammenheng mellom inntak av olivenolje og redusert risiko for hjertesykdom (14). I en prospektiv analyse fra PREDIMED-studien fant man en 10 % redusert risiko for kardiovaskulær sykdom for hver spiseskje (10 g) økt inntak av olivenolje (15). Oljen som ble brukt i PREDIMED-studien var av typen *extra virgin*. Generelt er olivenolje rik på enumettet fett som er mindre utsatt for oksidering enn flerumettet fett, men *extra virgin*-varianten er også rik på bioaktive stoffer og antioksidanter som polyfenoler, fytosteroler og vitamin E. I en tilsvarende prospektiv analyse av inntak av nøtter fant man at nøttekonsum var assosiert med redusert risiko for kardiovaskulær og total mortalitet (16). Nøtter inneholder som olivenolje mye enumettet fett; valnøtter inneholder også omega-3 fettsyren alfa-linolensyre. I tillegg inneholder nøtter fiber, mineraler og andre bioaktive stoffer (polyfenoler) som kan tenkes å ha gunstige helseeffekter. De eksakte mekanismene for hvordan disse komponentene kan påvirke utvikling av kardiovaskulær sykdom, er ikke klarlagt. I OmniHeart-studien (The Optimal Makronutrient Intake Trial to Prevent Heart Disease) fant man gunstig effekt på både lipider (total kolesterol, HDL-kolesterol, non-HDL-kolesterol, triglyserider) og blodtrykk med økt andel olivenolje og nøtter i kostholdet (17). I et utvalg av deltagerne i PREDIMED-studien fant man at plasma nitrogenoksid (NO) var positivt korrelert med urinutskillelse av polyfenol i olje- og nøttegruppen. Videre var økningen i NO assosiert med redusert systolisk og diastolisk blodtrykk, noe som kan tyde på at polyfenolene i den kaldpressede olivenoljen og nøttemiksen brukt i studien kan ha hatt gunstig helseeffekt gjennom økt biotilgjenn-

gelighet av NO og bedret endotelfunksjon (18). Et middelhavsbasert kosthold gjennomført som i olivenolje- og nøttegruppen i PREDIMED-studien, kan også ha en anti-inflammatorisk effekt gjennom reduksjon i plasmakonsentrasjon av interleukin-6, tumor nekrosefaktor- reseptor (TNFR) 60 og TNFR 80 (19).

Svaret på spørsmålet om hvordan intervensjonen i PREDIMED-studien har påvirket lipider i forhold til subfraksjoner og for eksempel endinger konsentrasjonen av de mer aterogene små, tette LDL ved studieslutt har vi ikke. Det er så langt ikke publisert endepunktdata for disse variablene eller for vektutvikling i løpet av studietiden. Dette vil være avgjørende for å få en bedre forståelse av mekanismene.

## Middelhavskostholdet i praksis

Middelhavskostholdet er på mange måter frodig. Dette vises i rådene gitt til deltagerne i henholdsvis olivenolje- og nøttegruppen i PREDIMED-studien (3).

Deltagerne ble anbefalt daglig inntak av henholdsvis 4 ss (1/2 dl) olivenolje eller 1 håndfull nøttemiks (15 g valnøtter, 7,5 g hasselnøtter, 7,5 g mandler). Det ble lagt vekt på å spise både frukt og grønnsaker til minst to måltider per dag. Belgfrukter som bønner, kikerter og linser samt fisk ble anbefalt 3 ganger i uken. I tillegg ble det anbefalt å erstatte rødt kjøtt fra svin og storfe med hvitt kjøtt fra kylling. Når det gjelder alkohol, var vin i moderate mengder (1 - 2 glass) tilatt til hovedmåltidet for dem som allerede hadde denne vanen.

Anbefalingene for begrenset inntak gjelder stort sett for de samme matvarene som vi kjenner fra de norske kostrådene (begrens inntaket av rødt kjøtt og fete kjøttprodukter, smør, fløte, sukker og salt)(20). Det som skiller disse anbefalingene er først og fremst mengden olje og nøtter som ikke er kvantifisert i de norske kostrådene.

Hovedfokus i PREDIMED-studien var matvarebasert; det var helheten i kostholdet som var viktig. Man kan si at i olivenolje- og nøttegruppene optimaliserte man dette ved



å fokusere på økt inntak av den eksklusive, kaldpressede olivenoljen og økt inntak av de tradisjonelle nøttene. Deltagerne i olje-gruppen fikk 15 l kaldpresset olivenolje, og deltagerne i nøttegruppen fikk 4,7 kg nøttemiks delt ut ved hver tre-måneders visitt i studietiden. Dette ga rom for litt «ekstra» til resten av familien. Både biomarkører og kostholdsdata bekrefter at intervensjonen i disse gruppene var vellykket. I gruppen som fikk fettreduisert mat var det derimot begrensinger på både dette fett og «sofritoen», som er den tradisjonelle sausen laget ved å la olivenolje og løk godgjøre seg med tomater på svak varme over tid, til smaken kommer skikkelig fram. Smak er en viktig ingrediens i middelhavskostholdet. Olivenoljen setter smak til grønnsaker og belgfrukter som bønner og linser. Fett kan redusere tømmingsraten i magesekken etter matinntak, øke utskillelsen av glukagon-lik peptid-1 (21) og kan dermed påvirke mettethet og apetittregulering. På samme måte kan nøtter ha en mettende effekt (22). Intervensjonsgruppen ble anbefalt å spise nøttene som snacks i løpet av dagen eller før siste måltid, for dermed å kunne redusere inntaket til neste hovedmåltid, og med dette redusere risiko for vektøkning. Det er ikke publisert data for vektutvikling fram til studieslutt i PREDIMED-studien, men det er verd å merke seg at i denne studien fant man risikoreduksjon for kardiovaskulær sykdom uten restriksjoner på mengde fett fra olivenolje og nøtter. Man fant ingen slik risikoreduksjon i LookAHEAD-studien (Action for Health in Diabetes) der man intervenserte med energirestriksjon i et fettreduisert kosthold (23).

Kanskje skal vi ta frodigheten i middelhavskostholdet med oss inn i våre kostråd til pasienter med risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom? Kostholdsdata fra pasienter med høy risiko for hjerte- og karsykdom og lang erfaring som klinisk ernæringsfysiolog har vist meg at inntaket av olje, nøtter, grønnsaker, belgfrukter og frukt er langt under det som var anbefalt i PREDIMED-studien. Erfaring fra PREDIMED-studien kan tyde på at vi kan gi praktiske råd uten øvre grense når det gjelder inntak av disse matvarene for optimal helseeffekt av middelhavskostholdet. Utfordringen ligger i å tilpasse

rådene i forhold til norske mattradisjoner og spisevaner. I «Lyon Diet Heart»-studien ble intervensjonen tilpasset deltagerens smak ved å inkludere en rapsolebasert margarin i tillegg til olivenolje som fettkilde i kosten (24). Mennene fra distriktet rundt Lyon likte ikke smaken av olivenolje på samme måte som spanjolene i PREDIMED-studien. Likeledes kan kaldpresset olivenolje være mindre smakelig for noen norske ganer. Da kan det være en mulighet å inkludere alternativer som rapsole, rapsolebasert margarin og avocado i måltidene i stedet. Disse matvarene har ikke vitenskapelig dokumentasjon på harde endepunkter, men rapsole inkludert i et nordisk kosthold har vist forbedret lipidprofil (25), og avocado i et ellers hjertevennlig kosthold har vist bedret lipidprofil og redusert konsentrasjon av små, tette LDL-partikler (26).

## Oppsummering og anbefaling

PREDIMED-studien har vist at et middelhavsbasert kosthold med daglig inntak av kaldpresset (extra virgin) olivenolje eller usaltede nøtter reduserte risiko for hjerte- og karsykdom med 30 % blant eldre kvinner og menn i primærprevensjon. Mekanismene er ikke avklart, men risikoreduksjonen for det kombinerte endepunktet kardiovaskulær sykdom var hovedsakelig drevet av færre slag. Ved studieslutt er det rapportert en liten, men signifikant senkning i kontormålt diastolisk blodtrykk (-1,5 mm Hg i olivenoljegruppen og -0,6 mm Hg i nøttegruppen versus kontroll). Både den kaldpressede olivenoljen og nøttene (valnøtter, hasselnøtter og mandler) inneholder blant annet bioaktive stoffer som polyfenoler. Disse kan tenkes å redusere blodtrykk gjennom bedret endotelfunksjon. I tillegg har de vist en anti-inflammatorisk effekt. Effekten av middelhavskostholdet i forhold til risiko for diabetes var ikke et primært endepunkt i PREDIMED-studien, men i en subgruppeanalyse fant man 40 % redusert risiko for diabetes i olivenoljegruppen og ingen signifikant risikoreduksjon i nøttegruppen. Det er ikke rapportert endringer i lipidprofil ved studieslutt, og dette vil være viktig for å få en bedre forståelse av mekanismene for den reduserte hjerte- og karrisiko.

Hvis man skal forsøke å overføre anbefalingene for det middelhavsbaserte kostholdet i PREDIMED-studien til norske forhold, er det viktig å huske på at kostråd alltid skal individualiseres og ta hensyn til smak og kultur. Å endre matvaner tar tid og alle små skritt i riktig retning er positive.

### Anbefalinger for et middelhavsbasert kostråd:

- Forsøk å inkludere olivenolje som dressing eller som fett i matlagning hver dag. Hvis du ikke liker olivenolje, kan du eventuelt variere med rapsolje eller rapsoljebasert margarin.
- Ha gjerne 1 håndfull nøttemiks som et daglig mellommåltid.
- Forsøk å inkludere salat til lunsj, slik at du spiser grønnsaker 2 ganger per dag (totalt helst 400 g).
- Forsøk å spise 2-3 frukt hver dag (600 g), gjerne som en erstatning for andre søtsaker.
- Inkluder belgfrukter som bønner, linser og kikerter i salater eller andre middagsretter og supper, helst 3 ganger per uke.
- Spis gjerne fisk og sjømat 3 ganger per uke; varier ellers med kylling slik at du spiser mindre rødt kjøtt.
- Bruk gjerne tomatbaserte sauser med olivenolje og løk, i stedet for mer krem- og smørbaserte varianter.

### Referanser

1. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, et al. The diet and 15-years death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol* 1986;124:903-915.
2. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Mamelle N, Monjaud I, Touboul P, Delaye J. Effect of a Mediterranean type of diet on the rate of cardiovascular complications in patients with coronary artery disease. Insights into the cardioprotective effects of certain nutrients. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1103-1108.
3. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279-90.
4. Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, Drescher G, Ferro-Luzzi, Helsing E, Trichopoulos D. Mediterranean diet pyramid: a

cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr* 1995;61(suppl):1402S-1406S.

5. Ros E, Martínez-González MA, Estruch R, Salas-Salvadó J, Fitó M, Martínez JA, Corella D. Mediterranean diet and cardiovascular health: Teachings of the PREDIMED study. *Adv Nutr* 2014;5:330S-336S.
6. Wright CM. Biographical notes on Ancel Keys and Salim Yusuf: Origins and significance of the Seven Countries Study and the INTERHEART Study. *J Clin Lipidol* 2011;5:434-440.
7. Martínez-González MA, García-Arellano A, Bes-Rastrollo M, Corella D, et al. Obesity indexes and total mortality among elderly subjects at high cardiovascular risk: the PREDIMED study. *PLoS One* 2014;9:e103246.
8. Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, Ros E, Covas MI, Ibarrola-Jurado N, et al. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: A subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;160:1-10.
9. Koloverou E, Esposito K, Giugliano D, Panagiotakos D. The effect of Mediterranean diet on the development of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of 10 prospective studies and 136846 participants. *Metab Clin Experim* 2014;63:903-911.
10. Toledo E, Hu FB, Estruch R, Buil-Cosiales P, Salas-Salvadó J, Covas MI, et al. Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the PREDIMED trial: results from a randomized controlled trial. *BMC Med* 2013;11:207.
11. Doménech M, Roman P, Lapetra J, García de la Corte FJ, Sala-Vila A, de la Torre R, et al. Mediterranean diet reduces 24-hours ambulatory blood pressure, blood glucose and lipids: One year randomized, clinical trial. *Hypertension* 2014;64:69-76.
12. Kastorinei CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components. A meta-analysis of 50 studies and 534906 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1299-1313.
13. Nordmann AJ, Suter-Zimmermann K, Bucher HC, Shai I, Tuttle K, Estruch R, Briel M. Meta-analysis comparing Mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors. *Am J Med* 2011;124:841-851.
14. Martínez-González MA, Domínguez LJ, Delgado-Rodríguez. Olive-oil consumption and risk of CHD and/or stroke: a meta-analysis of case-control, cohort and intervention studies. *Brit J Nutr* 2014;112:248-259.
15. Guasch-Ferré M, Hu FB, Martínez-González MA, Fitó M, Bulló M, Estruch R, et al. Olive oil intake and risk of cardiovascular disease and mortality in the PREDIMED study. *BMC Med* 2014;12:78.

16. Guasch-Ferré M, Bulló M, Martínez-González MÁ, Ros E, Corella D, Estruch R, et al. Frequency of nut consumption and mortality risk the PREDIMED nutrition trial. *BMC Med* 2013;11:164.
17. Appel LJ, Sacks FM, Carey V, Obarzanek E, Swain JF, Miller ER. Effects of protein, monounsaturated fat and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids. Results of the OmniHeart Randomized trial. *JAMA* 2005;294:2455-2464.
18. Medina-Remón A, Tresserra-Rimbau A, Pons A, Tur JA, Martorell M, Ros E, et al. Effect of total dietary polyphenols on plasma nitric oxide and blood pressure in a high cardiovascular risk cohort. The PREDIMED randomized trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015;1:60-67.
19. Urpi-Sarda M, Casas R, Chiva-Blanch G, Romero-Mamani ES, Valderas-Martínez P, Arranz S, et al. Virgine olive oil and nuts as key foods of the Mediterranean diet effects on inflammatory biomarkers related to atherosclerosis. *Pharmacol Res* 2012;65:577-583.
20. Helsedirektoratet. Anbefalinger om kosthold, ernæring og fysisk aktivitet. [www.helsedirektoratet.no](http://www.helsedirektoratet.no): Sosial- og helsedirektoratet, 2014.
21. Gentilcore D, Chaikomin R, Jones KL, Russo A, Feinle-Bisset C, Wishart JM, et al. Effects of fat on gastric emptying of and the glyce-  
mic, insulin, and the incretin responses to a carbohydrate meal in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2062-2067.
22. Tan SY, Dhillon J, Mattes RD. A review of the effects of nuts on appetite, food intake, metabolism, and body weight. *Am J Clin Nutr* 2014;Suppl 1:412S-422S.
23. The Look AHEAD Research group. Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: the Look AHEAD study. *Obesity* (Silver Spring) 2014;22:5-13.
24. de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Jean-Lois M, Monjaud I et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994;343:1454-1459.
25. Uusitupa M, Hermansen K, Savolainen MJ, Schwab U, Kolehmainen M, Brader L et al. Effects of an isocaloric healthy Nordic diet on insulin sensitivity, lipid profile and inflammation markers in metabolic syndrome – a randomized study (SYSDIET). *J Intern Med* 2013;274:52-66.
26. Wang L, Bordi PL, Flemming JA, Hill AM, Kris-Etherton PM. Effects of a moderate fat diet with and without avocados on lipoprotein particle number, size and subclasses in overweight and obese adults: a randomized, controlled trial. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001355.