

Uzun Zincirli Omega-3 Yağ Asitleri (EPA ve DHA) ve Oleik Asidin Sütün Zenginleştirilmesinde Kullanımı

Gülfem Ünal, Merve Açu

Ege Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Süt Teknolojisi Bölümü, Bornova, İzmir

Geliş Tarihi (Received): 10.05.2012, Kabul Tarihi (Accepted): 17.08.2012

✉ Yazışmalardan Sorumlu Yazar (Corresponding author): gulfem.unal@ege.edu.tr (G. Unal)

☎ 0 232 311 27 32 📠 0 232 342 57 13

ÖZET

Gıda endüstrisi son yıllarda, kalp-damar hastalıkları üzerinde olumsuz etkileri olduğu iddia edilen doymuş yağ miktarı azaltılmış süt üretme eğilimindedir. Diyetetik doymuş yağ yerine uzun zincirli omega-3 yağ asitleri (eikosapentaenoik (EPA) ve dokosahekzaenoik (DHA) asitler) ve oleik asidin bulunmasının başta kolesterol olmak üzere kan lipidlerini düşürerek kardiyovasküler riski azalttığı bildirilmektedir. Bu derlemede EPA, DHA ve oleik asidin ve bu yağ asitleri ile zenginleştirilmiş süt tüketiminin sağlık üzerindeki etkileri üzerinde durulmuştur. Ayrıca, sütün zenginleştirilmesinde EPA, DHA ve oleik asidin kullanım olanakları ilgili *in vivo* çalışmalar değerlendirilerek yorumlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Eikosapentaenoik asit (EPA), Dokosahekzaenoik asit (DHA), Oleik asit, Zenginleştirilmiş süt, Kardiyovasküler hastalık

Use of Long Chain Omega-3 Fatty Acids (EPA and DHA) and Oleic acid in Milk Enrichment

ABSTRACT

In recent years, the food industry has shown a tendency to produce milk with a reduced content of saturated fat, which is claimed to have negative effects on cardiovascular diseases in humans. The substitution of dietary saturated fat with long chain omega-3 fatty acids (eicosapentaenoic (EPA) and docosahexaenoic (DHA) acids) and oleic acid has been reported to decrease cardiovascular risk by reducing blood lipids, mainly cholesterol. In this review, the effect of EPA, DHA, and oleic acid consumption and the consumption of milk enriched with these fatty acids on human health have been discussed. Furthermore, the possible use of EPA, DHA, and oleic acid in the enrichment of milk has been presented by reviewing the related *in vivo* studies.

Key Words: Eicosapentaenoic acid (EPA), Docosahexaenoic acid (DHA), Oleic acid, Enriched milk, Cardiovascular disease

GİRİŞ

Fonksiyonel gıdalar son yıllarda popülerite kazanmış olup kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere birçok hastalığın iyileşmesine yardımcı olmaktadır. Bu gıdalar kolesterol gibi risk faktörlerini azaltarak kardiyovasküler sağlığı iyileştirmektedir. Süt ve süt ürünleri her gün tüketilen, biyolojik olarak yararlı kalsiyum bakımından çok iyi bir kaynak olan, son derece besleyici gıdalardır.

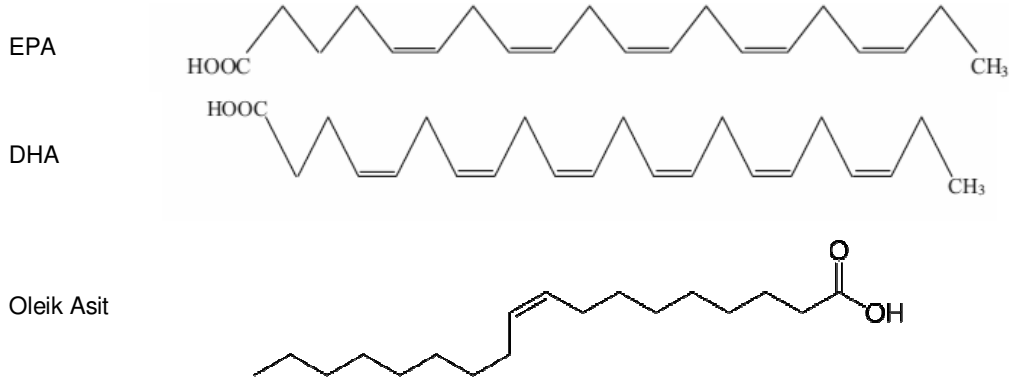
Süt ve süt ürünleri sağlıklı gıdalar olarak değerlendirilmelerine karşın süt yağının %70'ini doymuş yağ asitleri oluşturmaktadır. Bu yağ asitleri (temel olarak miristik ve palmitik asit) toplam ve LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) kolesterolü yükselterek kardiyovasküler hastalık riskini arttırabileceğinden dolayı süt yağı tüketiminin sınırlandırılması gerekmektedir [1, 2].

Sütü daha sağlıklı hale getirebilmek amacıyla bileşiminde bulunan doymuş yağ asitlerinin yerine çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) ve zeytinyağının temel yağ asidi olan oleik asidin getirilmesi bir seçenek olarak düşünülmüştür [3]. Avrupa ülkelerinde bazı süt firmaları daha sağlıklı sütler elde edebilmek amacıyla süt yağı yerine çoklu doymamış yağ asitlerini, oleik asidi veya bu ikilinin kombinasyonlarını kullanmaktadır [2].

Omega-3, omega-6 ve omega-9 yağ asitleri sütte bulunan çoklu doymamış yağ asitleridir. Omega-3 ve omega-6 yağ asitleri esansiyel yağ asitleri olup, organizma tarafından sentezlenemedikleri için gıdalar ile vücuda dışarıdan alınmaları gerekmektedir [4]. Özellikle omega-3 yağ asitlerinin kalp hastalıkları üzerinde birçok olumlu etkilerinin olduğu belirtilmektedir [5]. Buna benzer olarak, uzun zincirli omega-3 yağ asitlerinin de glikoz metabolizmasını ve insülin direncini düzenlediği bilinmektedir [6]. En önemli uzun zincirli omega-3 yağ

asitleri; eikosapentaenoik asit (EPA; 20:5 *n*-3) ve dokosaheksaenoik (DHA; 22:6 *n*-3) asittir [7].

EPA ve DHA esansiyel özellikte olan α -linolenik asitten (ALA; 18:3 *n*-3) sentezlenmektedir [8, 9]. EPA ve DHA temel olarak karbon zincirinin metil ucundaki ilk çift bağın pozisyonu nedeniyle birbirinden ayrılırlar. Söz konusu yağ asitlerinin başlıca kaynaklarını tek hücreli fitoplanktonlar ve deniz yosunları oluşturmaktadır. ALA insan metabolizması tarafından sentezlenemediğinden dolayı EPA ve DHA'dan sağlık açısından faydalanabilmek için, bu yağ asitlerinin diyet ile dışarıdan alınmaları gerekmektedir. Uzun zincirli çoklu doymamış bu iki yağ asidinin vücutta biyokimyasal ve fizyokimyasal yönden olumlu etkiler göstererek yaşam döngüsü açısından büyük öneme sahip olduğu belirtilmektedir [3, 10].



Şekil 1. EPA, DHA ve oleik asidin kimyasal yapıları [10]

Oleik asit ise esansiyel olmayan omega-9 yağ asitleri içerisinde yer almaktadır. Oleik asit çeşitli hayvansal ve bitkisel yağlar ile zeytinyağından doğal olarak elde edilmekte ve sağlık üzerinde olumlu etkiler göstermektedir [2]. EPA, DHA ve oleik asidin kimyasal yapıları Şekil 1'de verilmiştir.

Bu derlemede EPA, DHA ve oleik asidin sağlık açısından öneminden bahsedilerek, bu yağ asitleri ile zenginleştirilen süt tüketiminin insan sağlığı üzerinde yarattığı etkiler ele alınacaktır. Böylece, söz konusu yağ asitlerinin sütün zenginleştirilmesindeki kullanım olanakları ortaya konulmuş olacaktır.

EPA, DHA ve OLEİK ASİDİN SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

Yapılan araştırmalar, omega-3 yağ asitlerinin kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, kanser, tip 2 diyabet, çeşitli merkezi sinir sistemi bozuklukları ve felç gibi birçok hastalık üzerinde olumlu etkiler gösterdiğini bildirmektedir [9]. Özellikle son yıllarda omega-3 yağ asitleri ile zenginleştirilmiş gıdaların hastalıkların önlenmesinde etkili olabileceği belirtilmektedir. Bu yağ asitleri ile zenginleştirilmiş gıdaların tüketiminin artırılmasının kalp hastalıklarının önlenmesi

bakımından önem taşıdığı Kolanowski ve Laufenberg [11] tarafından da vurgulanmıştır.

Thorsdottir ve ark. [6] tarafından yapılan çalışmada sütteki omega-3 yağ asitlerinin tip 2 diyabet vakalarını azaltabileceği görülmüştür. Hipertansiyon hastalığı bulunan insan ve hayvanlar üzerinde yapılan birçok çalışmada uzun zincirli yağ asitlerinin, özellikle de EPA ve DHA'nın kan basıncının düşürülmesinde önemli etkileri olduğu ortaya konmuştur. Mori ve ark. [12] tarafından yapılan bir çalışmada DHA'nın kalp atış hızının ve kan basıncının düşmesine neden olduğu görülürken, EPA'nın çok fazla bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir.

MacLean ve ark. [13] omega-3 yağ asitleri ile kanser tedavisi arasındaki ilişkiyi incelemişler, bu yağ asitlerinin bazı kanser türlerinin oluşumunun engellenmesinde ve tedavisinde etkili olabileceğini bildirmişlerdir. Leitzmann ve ark. [14] tarafından 47866 erkek üzerinde 14 yıl boyunca sürdürülen diğer bir araştırmada EPA ve DHA'nın prostat kanserinin önlenmesinde etkili olduğu belirlenmiştir. Bunun yanında, Kolanowski ve Laufenberg [11] balık yağı ile zenginleştirilmiş gıdaların tüketiminin kansere karşı koruyucu etki yaratabileceğini bildirmiştir.

Omega-3 yağ asitleri sinir ve beyin dokusunun gelişimi açısından da önem taşımakta, bu yağ asitlerinin yetersiz alımı beyinde DHA sentezinin azalmasına ve omega-6 yağ asitlerinin sentezinin artmasına yol açmaktadır [15, 16, 17]. Japonya'da fazla miktarda balık tüketimine bağlı olarak alzheimer hastalığının çok az oranda görüldüğü tespit edilmiştir. Hassimoto ve ark. [18] yağlı balıkta ve balık yağı takviyelerinde, omega-3 yağ asitlerinin beyin inflamasyonunu azaltabildiğini, ayrıca beyin gelişiminde ve sinir hücrelerinin yenilenmesinde rol oynayabildiğini ifade etmişlerdir. Hayvanlar üzerinde yapılan deneyler omega-3 yağ asitleri eksikliğinin nöral fonksiyonlarda önemli bozulmalara öncülük ettiğini göstermektedir. Son 10 yıl içinde de nöropsikolojik düzensizlikler ile (depresyon ve şizofreni gibi) omega-3 yağ asitleri arasında önemli bir ilişki olduğu görülmüştür [19].

Yapılan diğer bazı çalışmalarda ise balık tüketiminin ve omega-3 yağ asitleri alımının trombotik veya iskemik felç oluşumunu engellediği belirtilmektedir. Iso ve ark. [20] 14 yıl süren ve 79839 kadın üzerinde yaptıkları araştırmalarında, haftada en az 2 öğün balık tüketen bireylerin ayda 1 öğün balık tüketenlere göre, %52 daha az trombotik felç riski taşıdıklarını belirlemişlerdir. He ve ark.'nın [21] bu konuda yaptıkları benzer bir çalışmada da, 43671 sağlıklı erkek 12 yıl süre ile izlenmiş ve ayda 1 öğün balık tüketenlerin daha az balık tüketenlere göre % 43 daha az iskemik felç riski taşıdığı saptanmıştır.

Omega-3 yağ asitlerinin hamilelik döneminde de önem taşıdığı bilinmektedir. Özellikle hamileliğin son üç ayında ve bebeklik döneminde gerekli olan omega-3 yağ asitlerinin beyin, göz ve sinir sistemi gelişimi için oldukça etkili olduğu belirtilmektedir. Ayrıca hamilelik döneminde; omega-3 yağ asitleri alınmasının prematüre doğum riskini de azalttığı ifade edilmektedir [22].

Diyet ile alınan yağ kompozisyonunun düzenlenmesi kan lipid konsantrasyonunu etkilemektedir. Oleik asidin sağlık üzerindeki en belirgin etkileri doymuş yağ yerine oleik asidin kullanıldığı çalışmalarda görülmüştür. Yapılan bir çalışmada doymuş yağ asitlerinden sağlanan enerjinin %5'inin oleik asit tarafından karşılanması durumunda LDL kolesterol seviyesinin düşmesine bağlı olarak koroner kalp hastalığı riskinin %20-40 oranında azaldığı belirlenmiştir [23]. Birçok ülkede doymuş yağ tüketimi tavsiye edilen sınırın üzerinde olduğundan oleik asit alımının artırılması doymuş yağ tüketimini sınırlandıracağından dolayı yararlı olarak görülmektedir. Daha fazla miktarda oleik asit alımının tereyağı yerine zeytinyağı tüketilmesi veya doymuş yağca zengin gıdaların teknolojik olarak oleik asit içeriği lehinde modifiye edilmesi şeklinde gerçekleştirilebileceği bildirilmiştir [2].

İLGİLİ ÇALIŞMALAR

EPA, DHA ve /veya oleik asit ilave edilen sütler ile ilgili *in vivo* çalışmalar yapılmış ve bu tip diyet ile beslenmenin sağlık üzerine etkisi incelenmiştir. Söz konusu çalışmalar; çocuklar, sağlıklı kişiler, kardiyovasküler hastalığı veya metabolik sendromu

bulunan bireyler olmak üzere çeşitli gruplar üzerinde planlanmıştır.

Çocuklar üzerinde yapılan çalışma sayısı oldukça az olup Estévez-González ve ark. [24] tarafından yapılan çalışmada oleik asit ve çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) ile zenginleştirilen süt tüketiminin kolesterol düzeyleri üzerindeki etkisi incelenmiştir. 14 ay süren çalışma sonunda toplam kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde sırasıyla, %7.2 ve %9.5 oranında azalma belirlenmiştir. Romeo ve ark. [25] tarafından 8-14 yaş arası sağlıklı çocuklar üzerinde yapılan diğer bir çalışmada ise PUFA, oleik asit, karbonhidrat, vitamin ve mineraller ile zenginleştirilen süt tüketiminin etkisi araştırılmıştır. 5 ay süre ile normal diyetlerine ek olarak zenginleştirilmiş süt tüketen çocuklarda kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olan endotelial hücre aktivasyonunda azalma tespit edilmiştir.

Omega-3 yağ asitleri ve oleik asit ile zenginleştirilen süt tüketiminin sağlık üzerindeki etkileri sağlıklı ve hiperlipidemi bireyler üzerinde yapılan çeşitli çalışmalar ile de araştırılmıştır. Söz konusu çalışmaların planı, uygulama grubu ve süresi ile çalışmalardan elde edilen sonuçlar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1'den görüldüğü üzere yapılan çalışmaların genelinde omega-3 yağ asitleri ve oleik asit ile zenginleştirilen süt tüketimi kan kolesterol düzeylerini olumlu yönde etkilemiştir. Ancak Castro ve ark. [32] tarafından yapılan çalışmada kesin bir sonuç elde edilememiş, sağlık açısından fayda sağlanabilmesi için bu şekilde zenginleştirilmiş sütlerin düzenli olarak tüketilmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Benzer çalışmalar kardiyovasküler hastalığı veya metabolik sendromu bulunan kişiler üzerinde de yapılmıştır. Salmerón ve ark. [34] tarafından yapılan bir araştırmada omega-3 yağ asitleri, oleik asit ve folik asit ilaveli sütleri tüketen bireylerin kan kolesterol ve trigliserit düzeyleri incelenmiş; kolesterol seviyelerinin düştüğü, trigliserit düzeylerinde ise önemli bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Yapılan diğer bir çalışmada; periferik vasküler hastalığı bulunan bireylere 1 yıl boyunca günde 500 mL omega-3 yağ asitleri, oleik asit ve bazı vitaminler ile zenginleştirilmiş süt verilmiş, kişilerin toplam kolesterol düzeylerinin düştüğü, LDL kolesterol ve trigliserit seviyelerinin ise değişmediği saptanmıştır [35]. Aynı sütü 1 yıl boyunca tüketen miyokard infarktüsü hastalığı bulunan kişiler üzerinde yapılan diğer bir çalışmada kişilerin günde 500 mL bu sütü tüketmeleri sağlanmıştır. Çalışma sonunda kişilerin plazmalarındaki toplam ve LDL kolesterol düzeylerinin sırasıyla, %11 ve 13 oranında azaldığı saptanmıştır [36]. Yapılan her iki çalışmada da kardiyovasküler hastalığı bulunan kişilerin bu tip süt ürününü günlük diyetlerinde bulundurmalarının olası risk faktörlerini azaltabileceği sonucuna varılmıştır.

Tablo 1. Omega-3 yağ asitleri ve oleik asit ile zenginleştirilmiş süt tüketen sağlıklı ve hiperlipidemi bireyler üzerinde yapılan çalışmalar

Çalışma Grubu	Çalışma Planı	Uygulama Süresi	Sonuç	Kaynak
Sağlıklı erkekler	EPA ve DHA içeren farmakolojik kapsül (EPA+DHA, 4.5g) kullanımı	5 hafta	Trigliserit düzeyinde azalma	[26]
Sağlıklı bireyler	3-4g EPA+DHA kullanımı	2 hafta	Trigliserit düzeyinde azalma	[27]
Sağlıklı genç bireyler	500 mL/gün EPA, DHA, α -linoleik asit ve E vitamini ile zenginleştirilmiş süt tüketimi	6 hafta	Trigliserit düzeyinde %19 ve HDL kolesterol düzeyinde %19 azalma	[28]
25-45 yaş arası sağlıklı bireyler	500 mL/gün EPA, DHA, oleik asit ve vitaminler ilave edilmiş süt tüketimi	8 hafta	LDL kolesterol düzeyinde %20, toplam kolesterol düzeyinde %7 azalma	[29]
45-65 yaş arası orta derecede hiperlipidemi hastası bireyler	500 mL/gün oleik asit ve PUFA ilave edilmiş süt tüketimi	8 hafta	LDL kolesterol düzeyinde %13, toplam kolesterol düzeyinde %9, trigliserit düzeyinde %24 azalma	[30]
60-78 yaş arası orta derecede hiperkolesterol hastası bireyler	ALA veya EPA/DHA ile zenginleştirilmiş süt tüketimi	9 hafta	ALA'nın LDL kolesterol üzerindeki etkisinin EPA/DHA'ya göre daha baskın olması	[31]
Sağlıklı bireyler	Omega-3 ile zenginleştirilmiş süt tüketimi	6 hafta	Kesin bir sonuç elde edilmemiştir.	[32]
25-65 yaş arası orta derecede kardiyovasküler hastalık riski taşıyan bireyler	500 mL/gün zenginleştirilmiş süt tüketimi	1 yıl	LDL kolesterol düzeyinde %6, toplam kolesterol düzeyinde %4, plazma trigliserit düzeyinde %10 azalma	[33]

Benito ve ark.'nın [37] metabolik sendromu bulunan 72 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada ise, EPA+DHA ve oleik asit ile zenginleştirilmiş süt tüketiminin etkisi incelenmiştir. Çalışmanın kontrol grubunda kolesterol düzeyleri değişmezken, söz konusu sütü günde 500 mL tüketen bireylerin toplam ve LDL kolesterol düzeylerinin 3 ay sonunda sırasıyla, %6.2 ve 7.5 oranında azaldığı gözlenmiştir.

Görüldüğü üzere, yapılan çalışmaların tamamına yakınında 2 hafta-1 yıl süre ile tüketilen zenginleştirilmiş süt miktarı günlük 500 mL (ortalama 2 su bardağı) olarak belirlenmiştir. Zenginleştirilmiş sütün iki su bardağı kadar tüketilmesi kişiye ortalama 600 mg kalsiyum sağlamakta olup, bu miktar yetişkinler için önerilen günlük kalsiyum alımının (900 mg) %65'ini karşılamaktadır. Yapılan çalışmalarda günlük EPA+DHA alımı ise yaklaşık 300 mg olarak belirlenmiş olup, bu miktar da Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) tarafından tavsiye edilen miktara (250 mg) oldukça yakındır [38]. Süt yağı içerisinde bulunan doymuş yağ asitleri yerine geçebilecek günlük oleik asit miktarı ise çalışmalarda çoğunlukla 5 g olarak bildirilmiştir.

EPA, DHA ve oleik asidin sütün zenginleştirilmesinde kullanımı sonucu sağlık üzerinde olumlu etkiler göstermelerinde bu yağ asitlerinin biyolojik olarak yararlı olmaları etkili olmaktadır. Sütün zenginleştirilmesinde kullanılan formülasyondaki EPA+DHA miktarının (300 mg) düşük olmasına rağmen kan değerlerini önemli ölçüde değiştirdiği yapılan birçok araştırmada belirlenmiştir [28, 30, 37]. Bu noktada; süt yağının miseller içinde yüksek oranda dispers halde bulunarak emilim için geniş bir yüzey alanı yaratması ve böylece yağ emilimi için oldukça etkin bir taşıyıcı olması büyük öneme sahiptir. Bunun yanında, sütün gün

boyunca vücuda yavaş yavaş ve belirli aralıklar ile alınan bir sıvı olması onun yararlılığını kolaylaştırarak omega-3 yağ asitlerinin biyolojik etkinliğini arttırmakta ve düşük dozlarda dahi aktif kalmalarını sağlamaktadır [28]. Sütün söz konusu yağ asitleri ile zenginleştirildiği tüm çalışmalar incelendiğinde, ilave edilen yağların bir emülsifiyer yardımı ile ön-emülsifikasyon işlemine tabi tutuldukları görülmektedir. Bu işlemin de EPA+DHA yağ asitlerinin emilimine önemli derecede katkı sağlayabileceği bildirilmiştir [39].

SONUÇ

Uzun zincirli omega-3 yağ asitleri ve/veya oleik asit ile zenginleştirilmiş süt tüketiminin etkisi sağlıklı ve kardiyovasküler hastalığı bulunan kişiler olmak üzere birçok denek grubunda incelenmiş ve sağlık açısından birçok olumlu etkileri olduğu bilimsel olarak kanıtlanmıştır. Bu yağ asitleri ile zenginleştirilmiş sütlerin dengeli bir diyet içerisinde yer aldığı takdirde LDL kolesterolü düşürerek kan lipit profilini iyileştirdiği yapılan çalışmalarda belirlenmiştir. Ancak bu tür gıdalar ile ilgili genel tavsiyelerde bulunmadan önce toplumun genelinde, hedeflenen farklı popülasyonlarda diyetetik alışkanlıklar dikkate alınarak yapılacak klinik çalışmalara gereksinim vardır. Günlük alınması gereken besin ögesi miktarı yaş ve cinsiyete göre farklılık gösterdiğinden dolayı yapılacak çalışmalarda bu faktörler dikkate alınmalıdır. Bunun yanında EPA ve DHA'nın vücutta farklı organlara hükmetmelerinden kaynaklanan hassasiyetten dolayı bu yağ asitlerinin gıdadaki dozu doğru bir şekilde ayarlanmalıdır.

Sonuç olarak, süt her gün tüketilen ve belirli besin öğelerinin alımını arttırmak üzere kullanılabilir iyi bir taşıyıcı gıda olarak kabul edilebilir. Cinsiyet, yaş ve

fizyoloji gibi faktörler dikkate alındığı takdirde uzun zincirli omega-3 yağ asitleri ve oleik asidin sütün zenginleştirilmesinde kullanımı mümkün gözükmetedir.

KAYNAKLAR

- [1] Wahrburg, U., 2004. What are the health effects of fat? *European Journal of Nutrition* 43 (Suppl 1): 1/6-1/11.
- [2] Lopez-Huertas E., 2010. Health effects of oleic acid and long chain omega-3 fatty acids (EPA and DHA) enriched milks. A review of intervention studies. *Pharmacological Research* 61: 200–207.
- [3] Arterburn, L. M., Hall, E. B., Oken, H., 2006. Distribution, interconversion, and dose response of *n*-3 fatty acids in humans. *American Journal of Clinical Nutrition* 83 (suppl): 1467S–1476S.
- [4] Eseceli H., Değirmencioglu A., Kahraman R., 2006. Omega Yağ Asitlerinin İnsan Sağlığı Yönünden Önemi. *Türkiye 9. Gıda Kongresi*, 24-26 Mayıs, 2006, Bolu, Türkiye, Bildiriler Kitabı sy: 403-406.
- [5] Connor, W.E., 2000. Importance of *n*-3 fatty acids in health and disease. *American Journal of Clinical Nutrition* 71 (suppl): 171S-175S.
- [6] Thorsdottir, I., Hill, J., Ramel, A., 2004. Omega-3 fatty acid supply from milk associates with lower type 2 diabetes in men and coronary heart disease in women. *Preventive Medicine* 39: 630 – 634.
- [7] Narayan B., Miyashita K., Hosakawa M., 2006. Physiological effects of eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA)—a review. *Food Reviews International* 22 (3): 291-307.
- [8] Williams, C.M., 2000. Dietary fatty acids and human health. *Annual Zootechnology* 49: 165-180.
- [9] Ruxton, C. H. S., Reed, S. C., Simpson, M. J. A., Millington K. J., 2004. The health benefits of omega-3 polyunsaturated fatty acids: a review of the evidence. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* 17: 449–459.
- [10] Calder, P.C., 2004. *n*-3 Fatty acids and cardiovascular disease: evidence explained and mechanisms explored. *Clinical Science* 107: 1-11.
- [11] Klanowski, W., Laufenberg, G., 2006. Enrichment of food products with polyunsaturated fatty acids by fish oil addition. *European Food Research and Technology* 222 (3-4): 472-477.
- [12] Mori, T.A., Bao, D.Q., Burke, V., Puddey, I.B., Beilin, L.J., 1999. Docosahexaenoic acid but not eicosapentaenoic acid lowers ambulatory blood pressure and heart rate in humans. *Hypertension* 34: 253–260.
- [13] MacLean, C.H., Newberry, S.J., Mojica, W.A., Khanna, P., Issa, A.M., Suttorp, M.J., Lim, Y.W., Traina, S.B. Hilton, L., Garland, R., Morton, S.C., 2006. Effects of omega-3 fatty acids on cancer risk: a systematic review. *Journal of the American Medical Association* 295 (4): 403-415.
- [14] Leitzmann, M.F., Stampfer, M.J., Michaud, D.S., Augustsson K., Colditz, G.C., Willett W.C., Giovannucci, E.L., 2004. Dietary intake of *n*-3 and *n*-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *American Journal of Clinical Nutrition* 80: 204-216
- [15] Horrocks, L.A., Yeo, Y.K., 1999. Health benefits of docosahexaenoic acid (DHA). *Pharmacological Research* 40 (3): 211-225.
- [16] Innis S. M., 2008. Dietary omega 3 fatty acids and the developing brain. *Brain Research* 1237: 35-43.
- [17] Guesnet, P., Alessandri, J-M., 2011. Docosahexaenoic acid (DHA) and the developing central nervous system (CNS) - Implications for dietary recommendations. *Biochimie* 93: 7-12.
- [18] Hashimoto, M., Hossain, S., Shimada, T., Sugioka, K., Yamasaki, H., Fujii, Y., Ishibashi, Y., Ichiro Oka, J., Shido, O., 2002. Docosahexaenoic acid provides protection from impairment of learning ability in Alzheimer's disease model rats. *Journal of Neurochemistry* 81 (5): 1084-1091.
- [19] Sinclair, A. J., Begg, D., Mathai, M., Weisinger R. S., 2007. Omega 3 fatty acids and the brain: review of studies in depression. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* 6 (Suppl 1): 391-397.
- [20] Iso, H., Rexrode, K.M., Stampfer, M.J., Manson, J.E., Colditz, G.A., Speizer, F.E., Hennekens, C.H., Willett, W.C., 2001. Intake of fish and omega-3 fatty acids and risks of stroke in women. *JAMA-Journal of the American Medical Association* 285 (3): 304-312.
- [21] He, K., Rimm, E.B., Merchant, A., Rosner, B.A., Stampfer, M.J., Willett, W.C., Ascherio, A., 2002. Fish consumption and risk of stroke in men. *JAMA* 288 (24): 3130-3136.
- [22] Şahingöz, S., 2007. Omega-3 yağ asitlerinin insan sağlığına etkileri. *Gazi Üniversitesi Endüstriyel Sanatlar Eğitim Fakültesi Dergisi* 21: 1-13.
- [23] Kris-Etherton, P.M., 1999. Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 100: 1253-1258.
- [24] Estévez-González, M.D., Saavedra-Santana, P., Betancor-León, P., 1998. Reduction of serum cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol levels in a juvenile population after isocaloric substitution of whole milk with a milk preparation (skimmed milk enriched with oleic acid). *Journal of Pediatrics* 132: 85-89.
- [25] Romeo, J., Wärnberg, J., García- Marmol, E., Rodríguez- Rodríguez, M., Diaz, L.E., Gomez-Martínez, S., Cueto, B., López-Huertas, E., Cepero, M., Boza, J.J., Fonollá, J., Marcos, A., 2011. Daily consumption of milk enriched with fish oil, oleic acid, minerals and vitamins reduces cell adhesion molecules in healthy children. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 21: 113-120.
- [26] Cobiac, L., Clifton, P.M., Abbey, M., Belling, G.B., Nestel, P.J., 1991. Lipid, lipoprotein, and hemostatic effects of fish vs fish-oil *n*-3 fatty acids in mildly hyperlipidemic males. *American Journal of Clinical Nutrition* 53: 1210-1216.
- [27] Harris, W.S., 1997. *n*-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *American Journal of Clinical Nutrition* 65 (5 Suppl): 1645S-1654S.
- [28] Visioli, F., Rise, P., Plasmati, E., Pazzucconi, F., Sirtori, C., Galli, C., 2000. Very low intakes of *n*-3 fatty acids incorporated into bovine milk reduce plasma triacylglycerols and increase HDL-cholesterol concentrations in healthy subjects. *Pharmacological Research* 41: 571-576.

- [29] Baró, L., Fonollá, J., Peña, J.L., Martínez-Férez, A., Lucena, A., Jiménez, J., Boza, J.J., López-Huertas, E., 2003. *n*-3 fatty acids plus oleic acid and vitamin supplemented milk consumption reduces total and LDL cholesterol, homocysteine and levels of endothelial adhesion molecules in healthy humans. *Clinical Nutrition* 22 (2): 175-182.
- [30] Carrero, J.J., Baró, L., Fonollá, J., González-Santiago, M., Martínez-Férez, A., Castillo, R., Jiménez, J., Boza, J.J., López-Huertas, E., 2004. Cardiovascular effects of milk enriched with ω -3 polyunsaturated fatty acids, oleic acid, folic acid, and vitamins E and B6 in volunteers with mild hyperlipidemia. *Nutrition* 20: 521-527.
- [31] Goyens, P.L.L., Mensink, R.P., 2006. Effects of alpha-linolenic acid versus those of EPA/DHA on cardiovascular risk markers in healthy elderly subjects. *European Journal of Clinical Nutrition* 60: 978-984.
- [32] Castro, I.A., Monteiro, V.C.B., Barroso, L.P., Bertolami, M.C., 2007. Effect of eicosapentaenoic/ docosahexaenoic fatty acids and soluble fibers on blood lipids of individuals classified into different levels of lipidemia. *Nutrition* 23: 127-137.
- [33] Fonollá, J., López-Huertas, E., Machado, F.J., Molina, D., Álvarez, I., Mármol, E., Navas, M., Palacín, E., García-Valls, M.J., Remón, B., Boza, J.J., Martí, J.L., 2009. Milk enriched with "healthy fatty acids" improves cardiovascular risk markers and nutritional status in human volunteers. *Nutrition* 25: 408-414.
- [34] Salmerón, L.M., Ramos, V.E., Carrero, J.J., Baró, L., López-Huertas, E., Ros, E., 2004. Supplementation with *n*-3 fatty acids, oleic acid and folic acid enriched milk: beneficial effects on the clinic and on lipid profile in free- living peripheral vascular disease (PVD) patients. *18th European Society for Vascular Surgery (ESVS) Congress*, September, 2004, Innsbruck, Austria. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 8:51-52 (abs.).
- [35] Carrero, J.J., López-Huertas, E., Salmeron, L.M., Baró, L., Ros, E., 2005. Daily supplementation with (*n*-3) PUFAs, oleic acid, folic acid, and vitamins B-6 and E increase pain-free walking distance and improves risk factors in men with peripheral vascular disease. *Journal of Nutrition* 135: 1393-1399.
- [36] Carrero, J.J., Fonollá, J., Martí, J.L., Jiménez, J., Boza, J.J., López-Huertas, E., 2007. Intake of fish oil, oleic acid, folic acid, and vitamins B6 and E for 1 year decreases plasma C-reactive protein and reduced coronary heart disease risk factors in male patients in a cardiac rehabilitation program. *Journal of Nutrition* 137: 384-390.
- [37] Benito, P., Caballero, J., Moreno, J., Gutiérrez-Alcántara, C., Muñoz, C., Rojo, G., Garcia, S., Soriguer, F.C., 2006. Effects of milk enriched with ω -3 fatty acid, oleic acid and folic acid in patients with metabolic syndrome. *Clinical Nutrition* 25: 581-587.
- [38] EFSA. 2009. Opinion of the scientific panel on dietetic products, nutrition and allergies on a request from the Commission related to labelling reference intake values for *n*-3 and *n*-6 polyunsaturated fatty acids. *EFSA Journal* 1176:1-11.
- [39] Garaiova, I., Guschina, I.A., Plummer, S.F., Tang, J., Wang, D., Plummer, N.T., 2007. A randomised cross-over trial in healthy adults indicating improved absorption of omega-3 fatty acids by pre-emulsification. *Nutrition Journal* 6: 4.