

Marine n-3 polyumættede fedtsyrer og iskæmisk hjertesygdom

Baggrund og status

Professor Erik Berg Schmidt

Århus Universitetshospital,
Aalborg Sygehus, Kardiologisk Afdeling, Lipidklinikken og
Kardiovaskulært Forskningscenter

Lægerne *Dyerberg* & *Bang* fra Klinisk-kemisk Afdeling på Aalborg Sygehus fremsatte i 1978 den hypotese, at n-3 polyumættede fedtsyrer fra fisk kunne forebygge aterosklerose og trombose [1]. Til grund herfor lå en række undersøgelser af grønlandske fangere, hvor *Bang* & *Dyerberg* påviste, at fangerne havde en antiaterosklerotisk lipidprofil og en betydelig nedsat trombocytreaktivitet sammenlignet med syddanske kontrolpersoner. Dette tilskrev *Bang* & *Dyerberg* fangernes kost, der var baseret på især sæl og hval, med et meget stort indhold af n-3 polyumættede fedtsyrer. Deres observationer vakte international opsigt og var starten på et nyt forskningsområde, hvori man har fokuseret på, hvorvidt n-3 polyumættede fedtsyrer (også kaldet omega-3 polyumættede fedtsyrer eller fiskeolier) beskytter mod iskæmisk hjertesygdom.

n-3 fedtsyrer; biokemi og typer

Der findes to typer af n-3 polyumættede fedtsyrer [2]. Dels n-3 polyumættede fedtsyrer fra fisk, hvoraf de væsentligste er eikosapentaensyre (EPA) og dokosaheksaensyre (DHA); dels α -linolensyre, der primært forekommer i planteolier. α -linolensyre indgår blandt andet i den såkaldte Middelhavskost, og visse undersøgelser tyder på en selvstændig betydning heraf, men α -linolensyre vil ikke blive omtalt yderligere.

Indholdet af marine n-3 polyumættede fedtsyrer er størst i fede fisk som sild, makrel og laks, der typisk indeholder 2-3 g n-3 polyumættede fedtsyrer pr. 100 g, mens mere magre fisk som eksempelvis torsk og rødspætte indeholder ca. 0,2 g n-3 polyumættede fedtsyrer pr. 100 g. Indholdet af n-3 polyumættede fedtsyrer i fisk afhænger af fangststed og fangsttidspunkt, og indholdet opgives noget varierende [2]. I de fleste vestlige lande ligger den gennemsnitlige indtagelse af marine n-3 polyumættede fedtsyrer på under 0,3 g pr. døgn.

Epidemiologiske fund

Efter *Bang* & *Dyerbergs* originale fund hos grønlandske fangere er der publiceret en lang række epidemiologiske undersøgelser fra alle verdensdele af effekten af fiskekonsum på mani-

festationer af iskæmisk hjertesygdom. I en metaanalyse fra 2004, hvori der indgik 228.864 personer, konkluderede man, at fiskekonsum i forhold til intet eller et yderst minimalt fiskeindtag var relateret til statistisk signifikante reduktioner i total og fatal iskæmisk hjertesygdom på henholdsvis 14% og 17% [3].

Dyreeksperimentelle studier

Effekten af n-3 polyumættede fedtsyrer på udvikling af trombose og aterosklerose er undersøgt i flere dyremodeller. Der har overordnet været en tendens til, at fisk/n-3 polyumættede fedtsyrer har haft en gunstig effekt, men fundene har ikke været entydige og synes også at afhænge af den anvendte model [4]. Derimod har n-3 polyumættede fedtsyrer reduceret risikoen for ventrikelflimren under iskæmi og reperfusion i dyremodeller [4].

Biokemiske effekter og mekanismer

Marine n-3 polyumættede fedtsyrer indbygges i celler og væv efter indtagelsen. Herfra frigives de efter aktivering og metaboliseres til thromboxan A₃ i trombocytter og til leukotrien B₅ i leukocytter. Disse produkter (eikosanoide) er mindre aktive end dem, der stammer fra en kost indeholdende de mere udbredte n-6 polyumættede fedtsyrer [2], der metaboliseres til proaggregatorisk og vasokonstriktivt thromboxan i trombocytter og til proinflammatorisk leukotrien B₄ i leukocytter. Ved at øge kostens indhold af n-3 polyumættede fedtsyrer på bekostning af n-6 polyumættede fedtsyrer fås derved en relativt antiaggregatorisk og antiinflammatorisk effekt. En konsistent effekt efter indtagelse af marine n-3 polyumættede fedtsyrer er desuden et fald i plasmatriglycerider, hvilket primært er betinget af en nedsat produktion i leveren af *very low density lipoproteins* [2]. En øget indtagelse af n-3 polyumættede fedtsyrer til mere end 2 g pr. døgn (og gerne endnu højere) er derfor et reelt alternativ til behandling med fibrater, såfremt hypertriglyceridæmi ønskes farmakologisk behandlet. Udvalgte effekter af marine n-3 polyumættede fedtsyrer fremgår af **Figur 1**. Disse effekter kan påvises ved indtagelse af 1-2 g daglig af n-3 polyumættede fedtsyrer og er generelt gunstige, jo højere indtagelsen er.

En mulig væsentlig klinisk effekt af marine n-3 polyumættede fedtsyrer er en antiarytmisk effekt, en øgning af hjertefrekvensvariabilitet og en mulig nedsat risiko for pludselig hjerthed [5].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Publicerede kliniske studier

Hypotesen om en gunstig effekt af en øget indtagelse af marine n-3 polyumættede fedtsyrer hos patienter efter et akut myokardieinfarkt understøttes primært af resultaterne fra to kliniske interventionsstudier [6, 7]. Studierne er gennemgået detaljeret andetsteds [5], men i det britiske Diet and Rein-farction Trial (DART) var der blandt 2.033 mænd randomiseret til indtagelse af fed fisk to gange ugentlig i to år en reduktion i død af iskæmisk hjertesygdom på 29%, mens der ingen effekt var på forekomst af akut myokardieinfarkt [6]. Indtagelsen af marine n-3 polyumættede fedtsyrer i DART-studiet var formentlig 0,5-1 g pr. døgn. I et stort italiensk studie (GISSI-Prevenzione) blev 11.324 patienter efter et myokardieinfarkt i tillæg til moderne post-myokardieinfarktbehandling randomiseret til en fiskeoliekapsel (0,85 g n-3 polyumættede fedtsyrer), 300 mg vitamin E, kombinationen af disse to eller ingenting daglig i trethalvt år [7]. I de to grupper, der fik fiskeolie, var der en reduktion i død fra iskæmisk hjertesygdom på 15-20% og en 45% reduktion i pludselig hjertedød. I et nyt studie af forfatterne bag DART – og med et tilsvarende design som det første DART-studie – var der blandt 3.114 mænd under 70 år med stabil angina pectoris og tilrådet indtagelse af fed fisk en grænse-signifikant overdødelighed af iskæmisk hjertesygdom og en signifikant øget forekomst af pludselig hjertedød efter 3-9 års opfølgning [8]. Resultaterne kan ikke negligeres, men der har været rejst betydelige metodologiske indvendinger mod studiet [9]. Dette studie er en væsentlig årsag til, at man i et Cochrane-review publiceret i 2004 [10] forholdt sig relativt kritisk til en øget indtagelse af marine n-3 PUFA med henblik på at reducere forekomsten af iskæmisk hjertesygdom. Resultaterne fra øvrige kliniske interventionsstudier er blevet gennemgået for nyligt [5]. Det skal her blot fremhæves, at disse omfatter fundet af en nedsat risiko for restenose i venøse grafter efter koronar bypassoperation efter et kosttilskud med fiskeolie; en ændring af sammensætningen af aterosklerotiske carotisplaks (færre makrofager og tykkere fibros kappe) hos patienter, der blev behandlet med carotisendarterektomi og forud herfor givet n-3 polyumættede fedtsyrer; flere studiers fund at indtagelse af n-3 polyumættede fedtsyrer nedsætter risikoen for pludselig hjertedød, og desuden et studie, der viste at intravenøst givet n-3 polyumættede fedtsyrer (en ny administrationsform af n-3 polyumættede fedtsyrer) var i stand til at forhindre ventrikulær

takykardi hos 5 af 7 patienter under elektrofysiologisk testning.

Konklusion og aktuelle studier

Resultater fra epidemiologiske studier, dyreeksperimentelle undersøgelser og in vitro-undersøgelser samt fra studier af effekter af marine n-3 polyumættede fedtsyrer på risikofaktorer for iskæmisk hjertesygdom støtter hypotesen om en gunstig effekt af n-3 polyumættede fedtsyrer på iskæmisk hjertesygdom. Hypotesen understøttes i et vist omfang af fundene fra de hidtidigt publicerede kliniske studier, men flere data fra store veldeignede og velgennemførte studier med mennesker vil som fremført i Cochrane-analysen være velkomne.

Resultater fra en række væsentlige kliniske studier med marine n-3 polyumættede fedtsyrer forventes at foreligge i løbet af 2005. Disse omfatter mindst fire studier med undersøgelse af risikoen for maligne ventrikulære arytmier hos patienter med en implanteret arytmi-brydende pacemaker; et stort japansk studie omfattende 15.000 personer uden hjertekar-sygdom, men med moderat dyslipidæmi randomiseret til behandling i fem år med et statin eller statin + n-3 polyumættede fedtsyrer og et dansk multicenterstudie, hvori man undersøger effekten af et kosttilskud med fiskeolie på kardiovaskulære endepunkter hos patienter, der har dokumenteret hjerte-kar-sygdom og er i kronisk hæmodialyse.

Herudover indgår n-3 polyumættede fedtsyrer i et igangværende stort GISSI-studie af patienter med hjerteinsufficiens; i et primært præventionsstudie ligeledes i GISSI-regi og i mindst tre studier, hvori n-3 PUFA hos patienter med type 2-diabetes mellitus undersøges.

På det foreliggende anbefales det, at patienter med iskæmisk hjertesygdom spiser fisk mindst to gange om ugen og opnår en ugentlig indtagelse af marine n-3 polyumættede fedtsyrer på ca. 7 g. Ved utilstrækkeligt fiskekonsum må fiskeoliekapsler overvejes, og dette tilrådes af undertegnede til patienter med iskæmisk hjertesygdom. Disse anbefalinger falder i tråd med anbefalinger fra såvel American Heart Association [2], Hjerteforeningen og Ernæringsrådet.

Den forskning, der blev sat i gang af danske læger for mere end 30 år siden, er således stadig levende og aktual.

Korrespondance: Erik Berg Schmidt, Lipidklinikken, Kardiologisk Afdeling, Aalborg Sygehus. DK-9100 Aalborg. E-mail: ebs@dadlnet.dk

Antaget: 27. januar 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen er skrevet på basis af forfatterens professortiltrædelsesforelæsning for at belyse aktive frontlinjeforskningsområder i Danmark.

Litteratur

1. Dyerberg J, Bang HO, Stoffersen E et al. Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis. *Lancet* 1978;2:117-9.
2. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106:2747-57.
3. Whelton SP, He J, Whelton PK et al. Meta-analysis of observational studies on fish intake and coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2004;93:1119-23.

Ringe effekt på plasma *low density lipoprotein*-kolesterol
Fald i plasma-triglycerider
Marginal øgning i plasma-*high density lipoprotein*-kolesterol
Nedsat trombocytreaktivitet
Nedsat leukocytreaktivitet
Antiarytmisk effekt
Mulig let hypotensiv effekt

Figur 1. Udvalgte effekter af n-3 polyumættede fedtsyrer i relation til iskæmisk hjertesygdom.

- Schmidt EB, Arnesen H, De Caterina R et al. Marine n-3 polyunsaturated fatty acids and coronary heart disease. Part I: Background, epidemiology, animal data, effects on risk factors and safety. *Thromb Res* 2005;115:163-70.
- Schmidt EB, Arnesen H, Christensen JH et al. Marine n-3 polyunsaturated fatty acids and coronary heart disease. Part II: Clinical trials and recommendations. *Thromb Res* 2005;115:257-62.
- Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989;2:757-61.
- GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447-55.
- Burr ML, Ashfield-Watt PAL, Dunstan FDJ et al. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:193-200.
- Dyerberg J, Astrup AV, Stender S. N-3 flerumættede fedtsyrer og hjerte-karsygdom. *Ugeskr Læger* 2005;167:1971-2.
- Hooper L, Thompson RL, Harrison RA et al. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. *The Cochrane Database of Systemic Reviews* 2004, 3. Art. No CD003177.pub2. DOI:10.1002/14651858. CD003177.pub2.

Kirurgisk behandling af svær fedme

Effekt af laparoskopisk justerbar gastrisk banding

1. reservelæge Steen B. Pedersen, sygeplejerske Dorthe Møller, overlæge Jørgen Bendix Holme, professor Peter M. Funch-Jensen, overlæge Lars Bolvig Hansen, diætist Hanne Gammelgaard, overlæge Jens F. Bak & professor Bjørn Richelsen

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Medicinsk-endokrinologisk Afdeling C, Røntgenafdelingen og Gastrokirurgisk Afdeling

Resume

Introduktion: Formålet med undersøgelsen var at beskrive effekter af væggtabskirurgi med laparoskopisk udført justerbar gastrisk banding *laparoscopic adjustable gastric banding* (LAGB) på væggtab, komplikationer, ændringer i metaboliske risikofaktorer og livskvalitet.

Materiale og metoder: De første 55 patienter, der er opereret med denne metode på Århus Sygehus i perioden fra 1999 til 2003 blev fulgt prospektivt med henblik på væggtab og komplikationer.

Resultater: Legemsvægten var initialt 134 kg og *body mass index* ((BMI) på 46 kg pr. m²). Vægttabet var efter to år ca. 16 kg (spændvidde: 4-44,9 kg). Maksimalt væggtab opnås efter et til to år. Endvidere fandtes et fald i fasteplasmaglukose, en øgning i *high density lipoprotein* (HDL)-kolesterol og en reduktion i taljeomfanget. Der fandtes en betydelig bedring i den selv vurderede livskvalitet efter operationen. I alt fik ca. 25% komplikationer i form af infektion, væskeansamling og smerter omkring det subkutane reservoir efter indgrebet. Antallet af komplikationer var størst i den første del af perioden, hvilket tyder på, at operativ erfaring kan nedsætte komplikationsfrekvensen. Hos fire patienter blev hele eller dele af båndsystemet fjernet.

Konklusion: LAGB synes at være en sikker fedmeoperation med opnåelse af sufficente væggtab til at give bedring i risikoprofilen og i livskvaliteten. LAGB synes velegnet til personer med et BMI

på mellem ca. 40 og 50 kg pr. m², og til personer som er meget motiverede for væggtab, og som har fuld forståelse for behandlingsprincippet.

Forekomsten af svær fedme (*body mass index* BMI \geq 40 kg pr. m²) er stigende herhjemme [1]. Konventionel behandling af fedme med hypokalorisk diæt og øget fysisk aktivitet kan give et væggtab på 5-10% af udgangsvægten efter 6-12 måneders behandling, men under 10% kan opretholde sådanne væggtab [2, 3]. Dette er i overensstemmelse med den store kontrollerede svenske undersøgelse *Swedish Obese Subject* (SOS), hvor kontrolgruppen, der ikke blev opereret, men fik traditionel væggtabsbehandling, ikke udviste noget væggtab over en 10-års-opfølgingsperiode [4]. Supplerende farmakologisk behandling af fedme har vist sig over 1-2 år at give 2-4 kg's ekstra væggtab i forhold til placebo, hvilket endnu ikke er det længe ventede gennembrud i fedmebehandlingen [5].

I mere end 50 år har der derfor været foretaget forskellige kirurgiske procedurer med henblik på at inducere blivende væggtab hos patienter med svær overvægt. Den jejunoleale bypassprocedure resulterede i store, blivende væggtab, men havde også store komplikationer [6, 7], hvorfor man de fleste steder for mere end 20 år siden ophørte med denne operation. I modsætning til i de fleste andre lande har den operative aktivitet i relation til svær overvægt været meget begrænset i Danmark. Dette medførte, at Dansk Selskab for Adipositasforskning i 2001 udgav en rapport med henblik på muligheden for at genoptage den operative behandling af svær overvægt i Danmark [8]. I rapporten blev den gastriske bypass og den justerbare gastriske banding foreslået som de mest hensigts-