

N-3 flerumættede fedtsyrer og hjerte-kar-sygdom

Cochraneanalyse med uklar konklusion

Professor Jørn Dyerberg, professor Arne Astrup, e-mail: ast@kvl.dk & professor Steen Stender

Den Kgl. Veterinær- og Landbohøjskole,
Institut for Human Ernæring, Capio Diagnostik a.s., og
Amtssygehuset i Gentofte, Klinisk Biokemisk Afdeling

En dansk forskergruppe relaterede i 1970'erne indtaget på Grønland af n-3 flerumættede fedtsyrer, der findes i fisk og havpattedyr, til en nedsat forekomst af iskæmisk hjerte-kar-sygdom. Fundene førte til en hypotese om, at indtaget af n-3 flerumættede fedtsyrer via en effekt på tromboseberedskabet var årsagen til den lave hyppighed af iskæmisk hjerte-kar-sygdom. Siden har undersøgelser peget på en række andre virkninger af n-3 flerumættede fedtsyrer: nedsættelse af plasmatriglycerid, antiinflammatorisk effekt, nedsættelse af blodtrykket, bedret endotelfunktion, stabilitet af aterosklerotiske plak og en stabiliserende effekt på hjerterytmen med nedsat risiko for pludselig hjertedød.

Observerende epidemiologiske undersøgelser og randomiserede kliniske studier har overvejende støttet hypotesen om en forebyggende virkning af n-3 flerumættede fedtsyrer på iskæmisk hjerte-kar-sygdom. I en metaanalyse af 11 randomiserede kliniske studier med ca. 16.000 deltagere fandt man en risikoratio (RR, 95% sikkerhedsgrænser i parentes) i n-3 flerumættede fedtsyrer-gruppen for nonfatalt akut myokardieinfarkt på 0,8 (0,5-1,2), fatal myokardieinfarkt på 0,7 (0,6-0,8), total dødelighed på 0,8 (0,7-0,9) og pludselig hjertedød på 0,7 (0,6-0,9) [1].

Det kom derfor som en overraskelse, da man i en Cochrane-analyse fra 2004 af 48 randomiserede kliniske studier med ca. 37.000 og 41 observerende epidemiologiske undersøgelser med over en halv million deltagere, konkluderede, at »det er uklart, om tilskud til kosten af n-3 flerumættede fedtsyrer påvirker risikoen for det samlede antal døde, hjerte-kar-sygdom og kræftsygdom hos befolkningen generelt eller hos personer med øget risiko for eller som har hjerte-kar-sygdom« [2]. RR for død var i n-3 flerumættede fedtsyrer-gruppen 0,87 (0,73-1,03), for iskæmisk hjerte-kar-sygdom 0,95 (0,82-1,12) i randomiserede kliniske studier og 0,91 (0,73-1,13) i observerende epidemiologiske undersøgelser. Det anføres også, at en metaanalyse af tre relevante kohortestudier tyder på en beskyttende effekt af højere n-3-indtag på samlede antal døde med RR på 0,65 (0,48-0,88).

Der var statistisk signifikant heterogenitet i analysen, som

forsvandt, hvis et nyere, stort interventionsstudie (DART 2) blev udeladt. Dette medførte også, at RR for død i n-3 flerumættede fedtsyrer-gruppen blev signifikant nedsat til 0,83 (0,75-0,91).

DART 2-studiet viste en overraskende, men ikke-signifikant overdødelighed i gruppen, der spiste fed fisk eller fik fiskeolietilskud (RR = 1,15 (0,96-1,36)). Dette skyldtes en øget risiko for hjertedød og pludselig hjertedød (RR 1,26 og 1,54). Overdødeligheden i n-3 flerumættede fedtsyrer-gruppen fandt hovedsagelig sted i sidste halvdel af studiet, hvor man ændrede design og i stedet for kostråd om fed fisk tilrådede fiskeoliecapsler. En subgruppeanalyse af kostråd om fed fisk kontra fiskeolietilskud viste kun signifikant øget hjerte-kardødelighed i fiskeoliegruppen.

I DART 2-studiet blev kostinstruktionen givet ved studiestart og efter seks måneder. Der var ingen senere opfølgning i studiets ni år. Det er velkendt, at når aktiv kostintervention ophører, vender deltagerne hurtigt tilbage til gamle vaner. Det er også tænkeligt, at oplysninger om gunstige effekter af fisk førte til et større urapporteret indtag af fisk og fiskeolier i kontrolgruppen, ligesom fiskegruppen har følt en trykthed ved deres viden om at tilhøre fiskegruppen og derved kan have forværret deres livsstil mht mættet fedt, rygning, fysisk aktivitet, etc. En yderligere forklaring på det afvigende resultat kan være manglende kompliance, som kun blev checket hos 68 ud af 1.528 deltagere.

Næsten samtidig med Cochrane-rapporten, der også konkluderede, at »der er ikke nok evidens til at sige, at befolkningen skal ophøre med at indtage kost med højt indhold af n-3 flerumættede fedtsyrer« kom der i USA fra National Institute of Health en serie evidensrapporter om effekten af n-3 flerumættede fedtsyrer [3]. Rapporterne dækker en omfattende litteratursøgning (inklusive Cochrane-databasen og dermed DART 2-studiet) fra 1966-2003 og konkluderede: »at fundene understøtter hypotesen om, at indtag af n-3 flerumættede fedtsyrer, fisk og fiskeolie reducerer det samlede antal døde, pludselig død, død af hjerte-kar-sygdom etc.« Samme standpunkt er indeholdt i de officielle »Dietary Guidelines for Americans«, som udkom i januar 2005 [4].

I en ny metaanalyse af observerende epidemiologiske undersøgelser fra 2004 af associationen mellem fiskeindtag og hjerte-kar-sygdom, med 19 studier med ca. 230.000 deltagere og en opfølgningsperiode på fra 6 år til 30 år fandt man, at fiskeindtag var associeret til en RR for død af iskæmisk hjerte-kar-sygdom på 0,83 (0,76-0,90) og for iskæmisk hjerte-kar-sygdom på 0,86 (0,81-0,92) (5).

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

I Danmark har de hidtidige resultater ligesom i USA ført til kostråd om øget indtag af fisk for at sænke risikoen for iskæmisk hjerte-kar-sygdom. Den nye metaanalyse, de amerikanske rapporter og de omtalte svagheder ved DART 2 giver grundlag for at fastholde rådgivningen fra Ernæringsrådet og andre instanser om at spise mere fisk. I Danmark indtager voksne i gennemsnit ca. 20 g fisk om dagen. Anbefalingen er 40 g.

Litteratur

1. Bucher HC, Hengster P, Schindler C et al. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2002;112:298-304.
2. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA et al. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD003177.pub2. DOI:10.1002/14651858.CD003177.pub2
3. Effects of omega-3 fatty acids on cardiovascular disease. <http://www.ahcpr.gov/clinic/epcsums/o3cardsum.htm/dec.2004>.
4. Nutrition and your health: dietary guidelines for Americans. http://www.health.gov/dietaryguidelines/dga2005/report/HTML/D4_Fats.htm/dec.2004
5. 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.

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

Læge Karen Markussen Linnet

Pre- and perinatal risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) in childhood

Ph.d.-afhandlingen udgår fra Perinatal Epidemiologisk Forskningsenhed, Aarhus Universitet, ved Obstetriske og Pædiatriske Afdeling, Århus Universitetshospital. Studiet er gennemført i samarbejde med Børne- og Ungdomspsykiatrisk Hospital og Center for Registerforskning, Aarhus Universitet, og Pædagogisk Psykologisk Rådgivning og Sociallægeinstitutionen, Århus Kommune, i perioden 2000-2004.

Formålet med projektet var at undersøge sammenhængen mellem 1) intrauterin eksponering for cigaretrøg, alkohol og kaffe og risikoen for udvikling af ADHD og hyperkinetisk forstyrrelse (HKD) i barndommen samt 2) præterm fødsel og intrauterin væksthæmning og risikoen for disse adfærdsforstyrrelser.

Afhandlingen består af en oversigtsartikel vedrørende sammenhængen mellem intrauterin eksponering for cigaretrøg, alkohol og kaffe og ADHD, samt fire empiriske studier.

Baseret på data fra Den Århusianske Fødselskohorte undersøgte vi sammenhængen mellem moderens rygning under graviditeten og adfærdsproblemer, målt ved *rating scales*, blandt førskolebørn. Endvidere undersøgte sammenhængen mellem rygning, kaffe- og alkoholindtagelse under graviditet og ADHD og HKD i barndommen.

Baseret på data fra nationale registre undersøgte vi sam-

menhængen mellem intrauterin eksponering for rygning og HKD, og præterm fødsel og intrauterin væksthæmning og HKD.

Rygning i graviditeten var forbundet med en øget risiko for ADHD, HKD og lignende adfærd hos barnet, men et højt indtag af kaffe var ikke. Et moderat alkoholforbrug var forbundet med en nedsat risiko. Børn født med en gestationsalder mellem 34 og 37 uger og børn til termin med lav fødselsvægt havde en øget risiko for HKD.

Andre forhold end de genetiske synes således at kunne øge risikoen for ADHD.

Forf.s adresse: Fuldenvej 185, DK-8330 Beder.

E-mail: kmlinnet@ki.au

Forsvaret fandt sted den 21. april 2005.

Bedømmere: Christopher Gillberg, Sverige, Gorm Greisen og Sven Juul.

Vejledere: Tine Brink Henriksen, Per Hove Thomsen og Kirsten Wisborg.

Læge Torben Østergård:

Aspects of insulin resistance and physical fitness in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes

The effects of exercise training

Ph.d.-afhandlingen udgår fra Medicinsk-endokrinologisk Afdeling M, Århus Universitetshospital, samt farmakologisk institut, Aarhus Universitet.

Raske førstegradsslægtninge til patienter med type 2-diabetes (relativer) er ofte insulinresistente, har nedsat fysisk arbejdsevne (VO_{2max}) og flere insulinresistente type 2b-fibre i skeletmuskulaturen. Det var vores hypotese, at dette kunne være primære abnormiteter i patofysiologien bag type 2-diabetes, og dermed påvirke evnen til at respondere på længerevarende (ti uger) fysisk træning. Hovedkonklusionerne fra undersøgelsen er, at både relativer og en kontrolgruppe er i stand til at øge insulinfølsomhed og VO_{2max} komparabelt. Andre fund i studiet indikerer dog muskulære abnormiteter hos relativer, muligvis associeret til mitokondriedysfunktion.

Vi undersøgte, om dele af den makroangiopatiske sygdom relateret til type 2-diabetes (endotel-dysfunktion) kan ses hos relativer, og om sådanne mulige abnormiteter ville kunne påvirkes af motion. Studiet viste, at relativer kun har diskrete tegn på endotel-dysfunktion, og at man med normal endotel-funktion kun ser få ændringer efter fysisk træning.

Endelig undersøgte en potentiel genetisk indflydelse på evnen til at respondere på motion. Vores resultater støtter tidligere rapporter, at type 2-diabetes er relateret til en lavere hyppighed af Pro12Ala-polymorfien. Hverken denne eller ACE I/D-polymorfien synes at have betydning for evnen til at øge insulinfølsomhed og VO_{2max} med motion. Pro12Ala-polymorfien var associeret med størrelsen af vægtændringer hos relativer.