

# EFFEKT AV OMEGA-3-FETTSYRER I KOSTEN VED HJERTE- OG KARSYKDOM

*Elin Strand, Klinisk institutt 2, Universitetet i Bergen*

Omega-3 flerumettede fettsyrer er bioaktive fettsyrer som virker via ulike mekanismer i kroppen. De mest omtalte og studerte omega-3-fettsyrene er eikosapentaensyre (EPA) og dokosaheksaensyre (DHA) fra marine kilder. Signalisering fra fettsyrer via reseptorer eller sensorer i celler bestemmer hvilke gener som uttrykkes i ulike vev og gir effekter på både lipid-, glukose- og proteinmetabolismen.

*European Food Safety Authority* anbefaler et inntak på 250-500 mg/dag av EPA og DHA eller to porsjoner med fet fisk per uke for den generelle befolkning. *American Heart Association* anbefaler 1 g/dag for pasienter med hjerte- og karsykdom og 2-4 g/dag for pasienter med høye triglyseridnivå.

I prospektive primærprevenjonsstudier er det funnet en rekke positive effekter relatert til inntak av fisk og omega-3-fettsyrer, inkludert redusert totalmortalitet og redusert fatal og ikke-fatal koronar hjertesykdom. Det er også gjort studier som ikke har vist noen effekt. Totalt sett peker funnene mot at et fiskemåltid 1-2 ganger i uken har positive effekter sammenliknet med et veldig lavt fiskeinntak (1). Den japanske randomiserte studien *JELIS* som inkluderte statin-behandlede pasienter med et høyt fiskeinntak, viste redusert risiko for koronare hendelser etter EPA-intervensjon (2). Den norske studien *Diet and Omega-3 Intervention Trial* blant 563 menn ga derimot ingen effekt av et omega-3-tilskudd på 2,4 g/dag (3).

Randomiserte sekundærprevenjonsstudier har vist motstridende resultater. De mye omtalte studiene *DART* og *GISSI* viste positive effekter av omega-3-fettsyrer hos pasienter med gjennomgått hjerteinfarkt. *DART* viste at inntak av fet fisk minst 2 ganger i uken var assosiert med redusert mortalitet (4), mens den store *GISSI*-studien viste redusert risiko for det samlede

endepunktet død, ikke fatalt hjerteinfarkt og slag (5). På den annen side viste den mindre omtalte *DART 2*-studien økt mortalitet ved et høyt inntak av fiskeolje (6). Designen her var den samme som i *DART*, men i en populasjon med stabil angina. De randomiserte studiene *Alpha-Omega* og *Omega* blant pasienter med gjennomgått hjerteinfarkt viste ingen reduksjon i risiko for koronare hendelser, hjertedød eller total død etter omega-3-intervensjon (7, 8). Den store, nylig publiserte *Risk and Prevention Study* blant pasienter med høy risiko for hjerte- og karsykdom viste ingen effekt på hjertesykdom eller hjertedød etter behandling med 1 g/dag omega-3 (9). Det er altså mindre overbevisende resultater når man ser på disse studiene samlet, og man ser en tendens til at de sammenhengene man fant for noen tiår siden ikke lenger er tilstede i nyere studier. Generelt er nyere studier utført blant pasienter med en antatt mer optimal medikamentell behandling, inkludert statiner, beta-blokkere og antitrombotiske medikamenter, noe som kan bidra til en begrenset effekt av omega-3-tilskudd i disse populasjonene.

Nyere meta-analyser på omega-3-inntak og assosiasjon til hjerte- og karsykdom har også vist motstridende resultater (10-14), noe som trolig i stor grad kan forklares av heterogenitet i de studerte populasjonene. Selv om resultatene ikke er entydige, virker de mest fremtredende effektene av EPA og DHA å ligge på redusert hjertedød. Videre har et høyt omega-3-inntak hos pasienter med diabetes vært assosiert med redusert koronararteriesykdom, redusert hjertesvikt, redusert forekomst av arytmi-relaterte hendelser og redusert totaldød. Til tross for dette var det manglende effekt av omega-3-tilskudd på utfallene kardiovaskulære hendelser og død

i en stor, nylig publisert studie blant pasienter med dyslipidemi (*Origin*) (15).

I mitt PhD-arbeid inngår en prospektiv kohort-studie blant pasienter som fikk utført diagnostisk hjertekateterisering for hovedsakelig stabil angina pectoris ved Haukeland og Stavanger universitetssykehus i perioden 1999-2004, der formålet var å studere om et samlet inntak av omega-3 i kosten og gjennom tilskudd påvirket risikoen for koronare hendelser, inkludert hjerteinfarkt. Kostvaner ble kartlagt ved at pasientene fylte ut et spørreskjema der inntaket av en rekke matvarer ble registrert og beregnet. Det var ingen klar sammenheng mellom inntak av omega-3 eller fisk og risiko for koronare hendelser blant de 2412 studerte pasientene (16).

Gjennom sub-gruppeanalyser ble imidlertid et høyt inntak av omega-3 assosiert med signifikant redusert forekomst av hjerteinfarkt hos pasienter med diabetes mellitus. Det var derimot tegn til ugunstige effekter med økt risiko for fatalt hjerteinfarkt ved et høyt inntak blant pasienter uten diabetes og da begrenset til sub-gruppen av pasienter med normal/lav HbA1c < 5,7 % (17). Denne foreslåtte ugunstige effekten kan muligens være knyttet til hypoglykemi, da den økte risikoen var assosiert med spesielt lave HbA1c-nivåer ved studiestart. Dette kan muligens støttes av en fersk studie som viser økt arytmi-tendens hos diabetespasienter med hypoglykemi (18). Våre resultater illustrerer at en prospektiv kohort kan bestå av individer med ulike metabolske egenskaper og at omega-3-fettsyrer derfor ikke nødvendigvis gir samme effekt i sub-grupper.

En dyremodell ble benyttet for å studere langtidsvirkningen av de bioaktive fettsyrene omega-3 (fiskeolje) og tetracyclioacetic acid (TTA) i hjertet hos rotter. Intervensjonene påvirket en rekke faktorer involvert i fettsyremetningen. Blant annet førte behandling med den modifiserte fettsyren TTA, som i stor grad påvirker gener involvert i lipidmetabolismen, til en opphopning av omega-3-fettsyrer i hjer-

tet, sammenlignet med lever (19). Dette viser at omega-3-konsentrasjonen i vev ikke nødvendigvis bestemmes av omega-3 alene, men i betydelig grad også påvirkes av metabolske forhold.

Samlet kan disse funnene være viktige for å kartlegge hvem som kan ha nytte eller ulempe av et høyt omega-3-inntak og understreker behovet for individuelle kostholdsråd. Resultatene gir en indikasjon på hvilke mekanismer som påvirkes og danner noe av grunnlaget for videre arbeid i forskningsgruppen.

Oppsummert indikerer litteraturen at et regelmessig inntak av fisk 1-2 ganger i uken kan ha en gunstig, forebyggende effekt på hjerte- og karsykdom. Omega-3-fettsyrer er en essensiell del av et balansert kosthold, men det er ingen studier som gir et åpenbart grunnlag for bruk av omega-3-tilskudd hos lavrisikoindivider. Etter introduksjon av moderne medikamenter som statiner i sekundær profylakse ser bruk av omega-3-tilskudd ikke ut til å gi en klar effekt blant hjertepasienter generelt. Et høyt omega-3-inntak kan likevel være gunstig i visse undergrupper, men skadelige effekter kan ikke utelukkes. Det er generelt gjennomført få studier på betydningen av et sunt kosthold som en del av moderne sekundærprofylakse ved hjerte- og karsykdom. Videre studier bør vurdere om ulike fenotyper kan kreve individuelle kostråd, inkludert vedrørende inntak av omega-3-fettsyrer.

## Redaktørens kommentar:

Elin Strand disputerte 26.06.2013 for PhD-graden ved Universitetet i Bergen med avhandlingen:

*“Bioactive fatty acids and coronary heart disease - Mechanisms and clinical effects of dietary fatty acids”.*

Hun har laget denne omtalen av omega-3-fettsyrer og hjertesykdom for *Hjerteforum*. En kort forkusert omtale av doktorgraden finnes på: [http://www.uib.no/info/dr\\_grad/2013/Strand\\_Elin.html](http://www.uib.no/info/dr_grad/2013/Strand_Elin.html)

## Referanser

1. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA* 2006;296:1885-99.
2. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090-8.
3. Einvik G, Klemsdal TO, Sandvik L, Hjerkin EM. A randomized clinical trial on n-3 polyunsaturated fatty acids supplementation and all-cause mortality in elderly men at high cardiovascular risk. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:588-92.
4. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, Elwood PC, Deadman NM. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989;2:757-61.
5. Investigators G-P. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999;354:447-55.
6. Burr ML, Ashfield-Watt PA, Dunstan FD, Fehily AM, Breay P, Ashton T, Zotos PC, Haboubi NA, Elwood PC. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:193-200.
7. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;363:2015-26.
8. Rauch B, Schiele R, Schneider S, Diller F, Victor N, Gohlke H, Gottwik M, Steinbeck G, Del Castillo U, Sack R, et al. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010;122:2152-9.
9. Risk Prevention Study Collaborative G, Roncaglioni MC, Tombesi M, Avanzini F, Barlera S, Caimi V, Longoni P, Marzona I, Milani V, et al. n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 2013;368:1800-8.
10. Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F. Long chain omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a systematic review. *Br J Nutr* 2012;107 Suppl 2:S201-13.
11. Zheng J, Huang T, Yu Y, Hu X, Yang B, Li D. Fish consumption and CHD mortality: an updated meta-analysis of seventeen cohort studies. *Public Health Nutr* 2012;15:725-37.
12. Kotwal S, Jun M, Sullivan D, Perkovic V, Neal B. Omega 3 Fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:808-18.
13. Kwak SM, Myung SK, Lee YJ, Seo HG. Efficacy of Omega-3 Fatty Acid Supplements (Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid) in the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: A Meta-analysis of Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trials. *Arch Intern Med* 2012;172:686-94.
14. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;308:1024-33.
15. Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Diaz R, Dyal L, Jung H, Maggiono AP, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, et al. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:309-18.
16. Manger MS, Strand E, Ebbing M, Seifert R, Refsum H, Nordrehaug JE, Nilsen DW, Drevon CA, Tell GS, Bleie O, et al. Dietary intake of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids and coronary events in Norwegian patients with coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 2010;92:244-51.
17. Strand E, Pedersen ER, Svingen GF, Scharthum-Hansen H, Rebnord EW, Bjorndal B, Seifert R, Bohov P, Meyer K, Hiltunen JK, et al. Dietary intake of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids and risk of myocardial infarction in coronary artery disease patients with or without diabetes mellitus: a prospective cohort study. *BMC Med* 2013;11:216.
18. Tsujimoto T, Yamamoto-Honda R, Kajio H, Kishimoto M, Noto H, Hachiya R, Kimura A, Kakei M, Noda M. Vital Signs, QT Prolongation, and Newly Diagnosed Cardiovascular Disease during Severe Hypoglycemia in Type 1 and Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 2013 Aug 12. [Epub ahead of print]
19. Strand E, Bjorndal B, Nygard O, Burri L, Berge C, Bohov P, Christensen BJ, Berge K, Wergedahl H, Viste A, et al. Long-term treatment with the pan-PPAR agonist tetradecylthioacetic acid or fish oil is associated with increased cardiac content of n-3 fatty acids in rat. *Lipids Health Dis* 2012;11:82.