

# Omega-3-fettsyrer er fortsatt gunstig ved hjertesykdom

Observasjonsstudier og prospektive, randomiserte kliniske studier har vist at omega-3-fettsyrer har gunstige kardiovaskulære effekter. I en sekundærprofylaktisk undersøkelse fra 2003 og en metaanalyse av kliniske studier er det satt spørsmålstegn ved dette.

De to studiene har imidlertid metodologiske mangler som gjør at de ikke rokker ved konklusjonen at inntak av fisk, fiskeolje og omega-3-fettsyrer gir redusert risiko for død og kardiovaskulære hendelser.

*Oppgitte interessekonflikter:*  
Se til slutt i artikkelen

En rekke observasjonsstudier og prospektive, randomiserte kliniske studier har vist at inntak av fisk og fiskeolje som inneholder omega-3-fettsyrer som eikosapentaensyre (EPA) og dokosaheksaensyre (DHA), har gunstige effekter ved kardiovaskulære sykdommer (1–6). Noen mener at dette i betydelig grad er relatert til preparatens antiarytmiske egenskaper (6–11). I GISSI-Prevenzione-studien ble pasienter med gjennomgått hjerteinfarkt behandlet med 1 g omega-3-fettsyrer per dag. Etter 3,5 år var hyppigheten av hjertedød, koronar død og plutselig død signifikant redusert med henholdsvis 35 %, 35 % og 45 % sammenliknet med dem som ikke fikk omega-3-fettsyrer (6). I begge gruppene fikk ca. 45 % av pasientene et statinpreparat. Liknende funn er gjort i en stor japansk studie, hvor vel 9 000 pasienter fikk 1,8 g EPA per dag i tillegg til statinbehandling og vel 9 000 bare statiner (7). Etter 4,6 år var det i den første gruppen i forhold til komparatorgruppen 19 % lavere forekomst av det primære endepunktet, som var plutselig død, fatalt og ikke-fatalt hjerteinfarkt, ustabil angina pectoris og gjennomgått koronar intervensjon (bypassoperasjon eller perkutan koronar intervensjon).

I en studie publisert i 2003 og en metaanalyse av kliniske studier fra 2006 er det imidlertid satt spørsmålstegn ved de gunstige effektene av omega-3-fettsyrer, og i begge studiene ble det konkludert at preparatene ikke har noen klar effekt på totaldødelighet,

kombinerte kardiovaskulære hendelser eller kreft (12, 13). Pressen har gitt disse studiene stor oppmerksomhet. Vi har både fra publikum og kolleger fått kommentarer som «det viser seg jo nå at omega-3-fettsyrer ikke er gunstig likevel». Vi vil her nærmere omtale disse studiene og drøfte dem i relasjon til andre «positive» undersøkelser.

## Kliniske studier

I en sekundærprofylaktisk studie ble 3 114 menn med angina pectoris fulgt i ni år (12). De ble inndelt i fire grupper og gitt forskjellig kostholdsråd: gruppe 1 skulle spise mer fisk (to måltider fet fisk per uke eller 3 g fiskeolje per dag hvis de ikke kunne spise fisk), gruppe 2 skulle innta mer frukt, gruppe 3 skulle innta mer fisk og frukt, gruppe 4 fikk ingen kostråd. Risikoen for død, hjertedød og plutselig død var i gruppe 1 i forhold til gruppe 4 økt med henholdsvis 15 % (relativ risiko (RR) 1,15; 95 % KI 0,96–1,36), 26 % (RR 1,26; 95 % KI 1,00–1,58) og 54 % (RR 1,54; 95 % KI 1,06–2,23).

Studien var ikke blindet. Bare hos 50 % av deltakerne var det dokumentert koronar hjertesykdom, hvilket indikerer at dette ikke var noen reell sekundærprofylaktisk undersøkelse. Kostholdsveiledning ble bare gitt ved studiestart og etter ni måneder. Studien ble avbrutt i 12 måneder på grunn av manglende finansiering, og da den ble gjenopptatt, fikk bare 10 % av deltakerne spørsmål om kostholdet (14). Det amerikanske helsedepartementet har konkludert med at studiens metodologiske kvalitet er svak (15).

I en metaanalyse som inkluderte mange små og noen få store kliniske studier, ble det konkludert at omega-3-fettsyrer, dvs. EPA, DHA og  $\alpha$ -linolensyre (ALA) ikke hadde noen klar gunstig effekt på variablene død (RR 0,87; 95 % KI 0,73–1,03) eller kombinerte kardiovaskulære hendelser (RR 0,95; 95 % KI 0,82–1,12) (13). Også denne studien er blitt kritisert på grunn av metodologiske mangler. Både primær- og sekundærprofylaktiske studier ble tatt med. De aktivt behandlede individene fikk ulike opplegg, enten råd om økt inntak av fisk, inntak av fiskeoljekapsler/omega-3-fettsyrer i varierende doser eller inntak linfrøolje (ALA). Etter eksklusjon av Burr og medarbeideres studie (12) var det en 17 % signifikant reduksjon i risikoen for død (RR 0,83; 95 % KI 0,75–0,91) (16). Den største studien som inn-

gikk i metaanalysen, var en norsk primærprofylaktisk studie utført i 1965–66 (17). 6 716 menn fikk 5,5 g ALA per dag (linfrøolje) og 6 690 fikk placebo, dvs. solsikkefrø (0,14 g ALA per dag). Det var ingen signifikante forskjeller i totaldødelighet eller død av koronar hjertesykdom i de to gruppene. Dette kan relateres til kort oppfølgingstid (ett år) og at dødeligheten hos de presumptivt friske individene var lav (0,4 %).

På den annen side er det i to andre metaanalyser vist gunstige kardiovaskulære effekter av inntak av omega-3-fettsyrer og fisk (18, 19). I den ene, som omfattet 11 kliniske forsøk, ga dietetisk inntak av omega-3-fettsyrer og tilskudd av omega-3-fettsyrer 30 % redusert risiko for død på grunn av hjerteinfarkt og plutselig død (18). I den andre, som omfattet 19 observasjonsstudier, hvorav 14 kohortstudier og fem pasientkontrollstudier, ga inntak av fisk versus lite eller intet inntak av fisk signifikant redusert hyppighet av fatal og total koronar hjertesykdom med henholdsvis 17 % (RR 0,83; 95 % KI 0,76–0,90) og 14 % (RR 0,86; 95 % KI 0,81–0,92) (19). Det amerikanske helsedepartementet publiserte i 2004 en rapport basert på arbeidet utført i tidsrommet 1966–2003. Man konkluderte med at resultatene fra primær- og sekundærprofylaktiske studier understøtter hypotesen om at inntak av fisk, fiskeolje og omega-3-fettsyrer gir redusert risiko for død og for ulike kardiovaskulære hendelser (15).

## Konklusjon

Tilgjengelig og relevant litteratur, som omfatter både observasjonsstudier og kliniske kontrollerte forsøk, viser at inntak av fisk, fiskeolje og omega-3-fettsyrer forebygger utvikling av kardiovaskulære sykdommer.

Metaanalyser må vurderes kritisk, idet de kan gi feilaktig informasjon når de bygger på ikke-oppfylte metodemessige forutsetninger (20).

### Knud Landmark

*k.h.landmark@labmed.uio.no*

### Ivar Aursnes

### Åsmund Reikvam

Institutt for farmakoterapi  
Det medisinske fakultet  
Universitetet i Oslo  
0316 Oslo

### Carina S. Alm

Nasjonalforeningen for folkehelsen

**Oppgitte interessekonflikter:** Knud Landmark har mottatt honorar og/eller reisestøtte fra Pfizer, Solvay Pharma og Leo Pharma. Åsmund Reikvam har mottatt honorar for foredrag, møteledelse og rådgiving og/eller reisestøtte fra AstraZeneca, Aventis, MSD, Nycomed og Pfizer. Ivar Aursnes og Carina S. Alm har ingen interessekonflikter.

#### Litteratur

1. Shekelle RB, Missel L, Paul O et al. Fish consumption and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 31: 820.
2. Kromhout D, Bosschier RB, Coulander CDL. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 1205–9.
3. Burr ML, Gilbert JF, Holliday RM et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarctions: Diet and Reinfarction Trial (DART). *Lancet* 1989; 2: 757–61.
4. Dolocek TA. Epidemiological evidence of relationships between dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (434413). *Proc Soc Exp Biol Med* 1992; 200: 177–82.
5. Daviglius ML, Stamler J, Oriencia AJ et al. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 1046–53.
6. 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.
7. Yokoyama M. JELIS – Japan eicosapentaenoic acid (EPA) lipid intervention study. [www.medscape.com/viewarticle/518574](http://www.medscape.com/viewarticle/518574) (21.11.2006).
8. Marchioli R, Barzi F, Bomba E et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002; 105: 1897–903.
9. Albert CM, Hennekens CH, Donnell CJ et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998; 279: 23–8.
10. Siscovick DS, Raghunathan TE, King I et al. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *JAMA* 1995; 274: 1363–7.
11. Landmark K. Fisk, fiskeoljer, arytmi og plutselig død. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 2328–31.
12. 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.
13. Hooper L, Thompson RI, Harrison RA et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: a systematic review. *BMJ* 2006; 332: 752–5.
14. Harper CR, Jacobson TA. Usefulness of omega-3 fatty acids and the prevention of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1521–9.
15. Effects of omega-3 fatty acids on cardiovascular disease. [www.ahrq.gov/clinic/epccsums/o3cardsum.pdf](http://www.ahrq.gov/clinic/epccsums/o3cardsum.pdf) (21.11.2006).
16. Astrup A, Dyerberg J. Fish is still healthy. [www.bmj.com/cgi/eletters/bmj.38755.366331.2Fv1](http://www.bmj.com/cgi/eletters/bmj.38755.366331.2Fv1) (21.11.2006).
17. Natvig H, Borchgrevink CF, Dedichen J et al. A controlled trial of the effects of linolenic acid on incidence of coronary heart disease. The Norwegian Vegetable Oil Experiment of 1965–66. *Scand J Clin Lab Invest* 1968; 105: S1–S20.
18. Bucher HC, Hengstler 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; 12: 298–304.
19. 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.
20. Kristiansen IS. Metaanalyser – statistisk alkymi for det 21. århundre? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 2615.

*Manuskriptet ble mottatt 14.6. 2006 og godkjent 6.12. 2006. Medisinsk redaktør Petter Gjersvik.*