

Oversigtsartikel

Erik Berg Schmidt Overlæge dr.med. Medicinsk Afdeling Hjørring/Brønderslev Sygehus & Steen Dalby Kristensen Adm. Overlæge dr.med. Kardiologisk Afdeling B Skejby Sygehus, Aarhus Universitetshospital

Fisk eller fiskeolie efter akut myokardieinfarkt?

Fisk og fiskeoliekoncentrater indeholder n-3 polyumættede fedtsyrer (PUFA), især eicosapentaensyre (EPA) og docosahexaensyre (DHA). n-3 PUFA kan også fås fra planter (dog ikke EPA og DHA), men alpha-linolensyre og andre plantederiverede n-3 PUFA vil ikke blive yderligere omtalt. I denne artikel vil vi kort opridse baggrunden for at anbefale indtagelse af n-3 PUFA efter akut myokardieinfarkt (AMI). For mere detaljerede oversigtsarbejder om effekten af marine n-3 PUFA henvises læseren til (1-4)

Historisk baggrund: Lægerne H.O.Bang og J.Dyerberg fra klinisk-kemisk afdeling, Aalborg Sygehus foretog fra 1970-82 i alt 6 ekspeditioner til Grønland. Bang og Dyerberg kunne bekræfte kasuistiske rapporter om en påfaldende lav dødelighed af hjertesygdom hos grønlandske fangere og fandt, at de grønlandske fangere havde en antiaterogen lipidprofil med lavere serum total- og LDL-kolesterol, lavere triglycerid og en tendens til et højere HDL-kolesterol end en alders- og kønsmatched dansk kontrolgruppe (5). Dette tilskrev Bang og Dyerberg de grønlandske fangeres - set med danske øjne - særegne kost baseret på havføde (især sæl og hval) og et gennemsnitligt indtag på 10-14 g/dag af n-3 PUFA (gennemsnitsdanskerens indtag af EPA + DHA er til sammenligning i dag ca. 0.2 g/døgn). Parallelt hermed påviste de et meget højt indhold af EPA og DHA indbygget i grønlandernes fedtsyrer. Senere fandt Dyerberg & Bang at eskimoerne havde en markant nedsat aggregation af trombocytter og en forlænget blødningstid som udtryk for en antitrombotisk påvirkning af karvægs-trombocyt interaktionen (6). Understøttet af egne eksperimentelle fund, der blandt andet viste at EPA førte til produktion af inaktivt Tromboxan A₃ i trombocytter på bekostning af det stærkt proaggregatoriske og vasokonstriktive Thromboxan A₂ dannet med udgangspunkt i de mere almindeligt forekommende "vestlige" n-6 PUFA, fremsatte Dyerberg et al. den hypotese at EPA havde antitrombotisk og antiaterosklerotisk effekt (7-8).

I 1980 blev der publiceret en anden dansk undersøgelse, der viste at Grønlandske eskimoer havde et sygdomsmønster der afveg betydeligt fra hvad man så i den vestlige verden, blandt andet en yderst lav forekomst af AMI (9).

Undersøgelserne på Grønland har dannet baggrund for en lang række undersøgelser der har sigtet på at afdække om en øget indtagelse af n-3 PUFA fra fisk kan mindske risikoen for at udvikle iskæmisk hjertesygdom (IHS) og bedre prognosen efter AMI.

De næste milepæle I 1985 blev der i det samme nummer af New England Journal of Medicine publiceret 3 arbejder, der alle har fået en væsentlig betydning for n-3 PUFAs mulige rolle i forebyggelse af IHS. Kromhout et al (10) viste således i en epidemiologisk undersøgelse, at risikoen for død af IHS var reduceret blandt hollændere, der spiste blot

en lille smule fisk sammenholdt med ikke-fiskespisere; Phillipson et al. (11) fandt at n-3 fedtsyrer meget markant kunne nedsætte blodets indhold af triglycerider hos personer med svær hypertriglyceridæmi, mens Lee et al. (12) viste at n-3 PUFA kunne modulere leukocytters aktivitet i antiinflammatorisk retning. Den første store kliniske undersøgelse af post-AMI patienter blev publiceret i 1989, hvor Burr et al. (13) i det britiske Diet and Reinfarction Trial (DART) viste at patienter der spiste fed fisk 2 gange ugentlig (formentlig svarende til knapt 1g n-3 PUFA/dag) havde en ca 30% mortalitetsreduktion efter 2 års intervention. Endelig blev det italienske multicenterstudie GISSI-Prevenzione publiceret i august 1999 og her fandt man en mortalitetsreduktion på 15-20% hos post-AMI patienter der fik en fiskeoliekapsel dagligt i 3.5 år (14).

Hvorfra fås marine n-3 PUFA: n-3 langkædede PUFA (synonymt med omega-3 fedtsyrer eller fiskeolier) forekommer naturligt i fisk. Indholdet i fede fisk (fx sild, makrel og laks) er 2-5 g n-3 PUFA per 100 g fisk, mens magre fisk (fx torsk og rødspætte) indeholder ca 0.2 g n-3 PUFA per 100 g fisk. n-3 PUFA kan i koncentreret form fås blandt andet i torskelevertran og i fiskeoliekapsler og i små mængder være tilsat eksempelvis brød.

Epidemiologi: Observationerne fra Grønland og efterfølgende fra Holland har fået andre forskere til at undersøge om fiskekonsum nedsætter risikoen for IHS. Resultaterne har hyppigt været gunstige, men ikke entydige. Ved en gennemgang af litteraturen konkluderede Marckmann & Grønbæk (15) at indtagelse af 40-60 g fisk per dag var associeret til en betydelig nedsat risiko for IHS i populationer med høj risiko for IHS. I en finsk undersøgelse publiceret i efteråret 2000 undersøgtes risikoen for IHS under 10 års opfølgning af hjerteriske midaldrende mænd (16). Risikoen for akutte koronare begivenheder var 44% lavere hos personer med den højeste kvintil af serums indhold af n-3 PUFA sammenholdt med personer i den laveste kvintil.

Dyreeksperimentelle studier: Effekten af n-3 PUFA på forekomsten af aterosklerose og/eller trombose er undersøgt i mere end 30 dyrestudier. I hovedparten af studierne har n-3 PUFA haft en gunstig effekt (1,17).

Effekt af n-3 PUFA på risikofaktorer for IHS: Der er foretaget en lang række undersøgelser af effekten af n-3 PUFA på kendte og mistænkte risikofaktorer for IHS. Undersøgelserne er typisk foretaget med et kosttilskud med n-3 PUFA i form af fiskeoliekapsler og sjældnere via et øget fiskekonsum. Mange undersøgelser har anvendt doser af n-3 PUFA på 2-5 g dagligt og i disse doser har n-3 PUFA ingen væsentlig effekt på blodets indhold af LDL- og HDL-kolesterol, men sænker triglycerideindholdet, hæmmer leukocytters og trombocytters reaktivitet og reducerer blodtrykket med 2-4 mm Hg hos hypertensive (1). Der er beskedne holdepunkter for at n-3 PUFA har en gunstig effekt på endotelfunktionen, mens der ikke er sikre holdepunkter for gunstige effekter på øvrige risikofaktorer for IHS (18). De biokemiske effekter er mere udtalte ved højere doser (> 5g/dag) af n-3 PUFA, der imidlertid sjældent er klinisk relevante, og det er værd at bemærke at et dagligt indtag af n-3 PUFA under 0.5-1 g (de doser der har været indtaget i de fleste epidemiologiske studier og i DART og GISSI-Prevenzione) ikke har sikre påviste effekter på risikofaktorer for IHS (1,4).

Der er tiltagende evidens for en antiarytmisk effekt af n-3 PUFA (18,19). J.H.Christensen et al. har således i en række studier fundet at marine n-3 PUFA øger hjertefrekvensvariabiliteten hos patienter med dokumenteret eller høj risiko for IHS (20-23). Denne effekt regnes i dag for at være af stor betydning for n-3 PUFAs gunstige effekt på død efter AMI.

-

Studier med kliniske endepunkter:

Primær prevention: Der findes ikke - og vil næppe nogen sinde komme - randomiserede studier af effekten af n-3 PUFA på risikoen for IHS hos hjerteriske personer.

Sekundær prevention efter AMI: I DART blev 2033 mænd randomiseret til at spise fed fisk 2 gange ugentlig (alternativt fiskeoliekapsler, der blev anvendt af 20%) eller fik sædvanlige kostråd (13). Der var en signifikant reduktion af total og kardial død (30% relativ risikoreduktion, 3.5% absolut risikoreduktion), men ingen effekt på non-fatalt AMI efter 2 års observation.

I Gissi-Prevenzione (14) blev 11.324 patienter randomiseret til en fiskeoliekapsel daglig (Omacor indeholdende 0.85 g n-3 PUFA), 300 IE vitamin E, kombinationen af n-3 PUFA og vitamin E eller intet kosttilskud i 3.5 år. Der var en signifikant mortalitetsreduktion (relativ risikoreduktion 15-20%, absolut risikoreduktion 2.3%), ingen effekt på reinfarkthypighed, men en 45% signifikant relativ reduktion af pludselig hjertedød hos gruppen der fik n-3 PUFA.

I et studie fra Indien blev 404 patienter indlagt til observation for AMI randomiseret til et dagligt kosttilskud med enten 1.8 g EPA + DHA, 2.8 g alpha-linolensyre (plantederiveret n-3 PUFA) eller placebo i et år (24). Gruppen der fik fiskeolie havde 25% færre "hjerteevents" ($p < 0.05$) og en non-signifikant tendens til færre non-fatale AMI, færre tilfælde af hjertedød og pludselig død end placebogruppen.

Sekundær prevention efter revaskularisering: I et norsk studie (25) blev 610 patienter efter koronar bypass operation randomiseret til et kosttilskud med 3.5 g n-3 PUFA/dag eller placebo i 1 år. Der var en signifikant reduktion af angiografisk tillukning af venøse (men ikke arterielle) grafts hos gruppen der fik n-3 PUFA (25,26).

Mindre initiale studier viste at n-3 PUFA reducerede incidensen af restenose efter perkutan transluminal angioplastik, men 3 store studier, designet til at dokumentere denne effekt, faldt alle negativt ud (4,26). Der foreligger ikke publicerede studier af en eventuel effekt af n-3 PUFA hos patienter der har fået indsat stents.

I et tysk studie af 223 patienter med angiografisk påvist koronarsklerose var der en grænsesignifikant regression af de koronararteriografiske fund efter et dagligt kosttilskud på 2 g n-3 PUFA i 2 år (27), mens et mindre amerikansk studie ikke kunne bekræfte dette fund (28).

Bivirkninger og risici: Forurening af fisk er tidvis fremme i medierne som en relativ hindring for indtagelse af store mængder af fisk, men regnes sædvanligvis ikke for noget problem. Fiskeoliekapsler af god kvalitet er rensede for pesticider og tungmetaller. Anvendes der torskellevertran bør denne opbevares i køleskab og forbruges relativt hurtigt af hensyn til risiko for harskning (oxidation) af fedtsyrerne (1).

Konklusion: Indtagelse af ca 1 g n-3 PUFA fra fisk per dag synes at reducere mortaliteten efter AMI, måske især risikoen for pludselig hjertedød. Det anbefales patienter med tidligere AMI at spise fisk i en mængde svarende hertil og såfremt dette ikke kan gennemføres, da indtage en tilsvarende mængde n-3 PUFA fra fiskeoliekapsler (svarende til 1-2 kapsler per dag afhængig af præparat).

-

Referencer

1. Schmidt EB. n-3 fatty acids and the risk of coronary heart disease. Dan Med Bull 1997; 44: 1-22 (*Disp*).
2. Connor SL, Connor WE. Are fish oils beneficial in the prevention and treatment of coronary artery disease? Am J Clin Nutr 1997; 66 (suppl): 1020S-31S.
3. Angerer P, von Schacky C. n-3 polyunsaturated fatty acids and the cardiovascular system. Curr Opin Lipidol 2000; 11: 57-63.
4. Schmidt EB, Skou HA, Christensen JH, Dyerberg J. n-3 fatty acids from fish and coronary artery disease: implications for public health. Public Health Nutr 2000; 3: 91-8.
5. Bang HO, Dyerberg J, Nielsen AB. Plasma lipid and lipoprotein pattern in Greenlandic West-coast Eskimos. Lancet 1971; i: 1143-6.
6. Dyerberg J, Bang HO. Hemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimos. Lancet 1979; ii: 433-5.
7. Dyerberg J, Bang HO, Stoffersen E, Moncada S, Vane J. Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? Lancet 1978; ii: 117-9.
8. Dyerberg J, Bang HO. A hypothesis on the development of acute myocardial infarction in Greenlanders. Scand J Clin Invest 1982; 42 (suppl 161): 7-13.
9. Kromann N, Green A. Epidemiologic studies in the Upernavik district, Greenland: incidence of some chronic diseases 1950-74. Acta Med Scand 1980; 208: 401-6.
10. Kromhout D, Bosschieter EB, Coulander CDL. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. N Engl J Med 1985; 312: 1205-9.

11. Phillipson BE, Rothcock DW, Connor WE, Harris WS, Illingworth DR. Reduction of plasma lipids, lipoproteins, and apoproteins by dietary fish oils in patients with hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 1985; 312: 1210-6.
12. Lee TH, Hoover RL, Williams JD et al. Effect of dietary enrichment with eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on in vitro neutrophil and monocyte leukotriene generation and neutrophil function. *N Engl J Med* 1985; 312: 1217-24.
13. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; ii: 757-61.
14. 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.
15. Marckmann P, Grønbæk M. Fish consumption and coronary heart disease mortality. A systematic review of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 585-90.
16. Rissanen T, Voutilainen S, Nyyssönen K, Lakka TA, Salonen JT. Fish oil-derived fatty acids, docosahexaenoic acid and docosapentaenoic acid, and the risk of acute coronary events. *Circulation* 2000; 102: 2677-9.
17. Soei LK, Lamers JMJ, Sassen LMA, et al. Fish oil: A modulator of experimental atherosclerosis in animals. In: Kristensen SD, Schmidt EB, De Caterina R, Endres S, eds. *n-3 fatty acids: Prevention and treatment of vascular disease*. Bi & Gi Publishers, Springer Verlag 1995; 55-75.
18. Schmidt EB, Christensen JH. Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and coronary heart disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3: 109-15.
19. Christensen JH, Schmidt EB. The effect of n-3 fatty acids on autonomic cardiac regulation. *Lipids* (in press).
20. Christensen JH, Gustenhoff P, Korup E et al. Effect of fish oil on heart rate variability in survivors of myocardial infarction: a double blind randomised controlled trial. *BMJ* 1996; 312: 677-8.
21. Christensen JH, Korup E, Aarøe J et al. Fish consumption, n-3 fatty acids in cell membranes, and heart rate variability in survivors of myocardial infarction with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1670-3.
22. Christensen JH, Aarøe J, Knudsen N et al. Heart rate variability and n-3 fatty acids in patients with chronic renal failure - a pilot study. *Clin Nephrol* 1998; 49: 102-6.

23. Christensen JH, Skou HA, Fog L et al. Marine n-3 fatty acids, wine intake, and heart rate variability in patients referred for coronary angiography. *Circulation* 2001; 103: 651-7.
24. Singh RB, Niaz MA, Sharma JP, Kumar R, Rastogi V, Moshiri M. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fish oil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infarction: The Indian experiment of infarct survival-4. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997; 11: 485-91.
25. Eritsland J, Arnesen H, Grønseth K, Fjeld NB, Abdelnoor M. Effect of dietary supplementation with n-3 fatty acids on coronary artery bypass graft patency. *Am J Cardiol* 1996; 77: 31-36.
26. Arnesen H. The use of omega-3 fatty acids in revascularisation procedures. *Lipids* (in press).
27. von Schacky C, Angerer P, Kothny W, Theisen K, Mudra H. The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 554-62.
28. Sacks FM, Stone PH, Gibson M, Silverman DI, Rosner B, Pasternak RC. Controlled trial of fish oil for regression of human coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1492-8.