

Kan tillskott av fiskolja förbättra koncentrations- och inlärningsförmåga hos barn med ADHD?

En systematisk översiktsartikel

Asma Komsan och Simon Ivarsson

Självständigt arbete i klinisk nutrition 15 hp

Dietistprogrammet 180/240 hp

Handledare: Fredrik Bertz

Examinator: Mette Axelsen

2015-05-27

Sahlgrenska akademien



Sammanfattning

Titel:	Kan tillskott av fiskolja förbättra koncentrations- och inlärningsförmåga hos barn med ADHD?
Författare:	Asma Komsan och Simon Ivarsson
Handledare:	Fredrik Bertz
Examinator:	Mette Axelsen
Linje:	Dietistprogrammet, 180/240 hp
Typ av arbete:	Självständigt arbete i klinisk nutrition, 15 hp
Datum:	2015-05-27

Bakgrund: ADHD är en neuropsykiatrisk funktionsnedsättning som kan yttra sig på flera olika sätt som till exempel inlärnings- och koncentrationssvårigheter. Det innebär ofta en påfrestning för såväl individen som omgivningen. Vanligtvis behandlas ADHD med centralstimulerande läkemedel. I studier har man undersökt nivåer av omega-3-fettsyror EPA och DHA i cellmembranen hos barn med ADHD och funnit att de har lägre nivåer av än barn utan ADHD.

Syfte: Syftet var att undersöka det vetenskapliga underlaget för huruvida tillskott av EPA och/eller DHA i form av marin olja (fisk- eller algolja) har en positiv effekt på inlärningsförmåga och koncentrationsförmåga hos barn mellan sex och tolv år med ADHD.

Sökväg: Databaserna PubMed och Scopus Library användes vid litteratursökningen. Sökord var bland annat: omega 3 supplementation, attention, ADHD, cognition, fish oil, DHA, EPA, learning, attention deficit disorder with hyperactivity.

Urvalskriterier: Inklusionskriterier var RCT, humanstudier, barn mellan sex och tolv år med ADHD-diagnos enligt DSM, ej medicinerade eller stabilt medicinerade, artiklar på svenska eller engelska. Intervention i form av tillskott av fiskolja eller algolja innehållande EPA och/eller DHA. Exklusionskriterier var allvarlig komorbiditet, som till exempel autism eller mental retardation, samt studier kortare än tre månader.

Datinsamling och analys: Fyra studier bedömdes relevanta och granskades med hjälp av SBU:s ”Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier”. En av studierna bedömdes ha låg studiekvalitet och exkluderades därför från sammanvägningen. De valda effektmåtten evidensgraderades med hjälp av Göteborgs Universitets mall ”Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE”.

Resultat: Två studier visade signifikant förbättring på effektmåttet inlärningsförmåga. Evidensstyrkan bedömdes vara låg (++) . En studie visade signifikant förbättring, en studie visade signifikant försämring och en studie visade ingen skillnad på effektmåttet koncentrationsförmåga. Evidensstyrkan bedömdes vara mycket låg (+).

Slutsats: Det finns visst vetenskapligt underlag för att tillskott av fiskolja innehållande EPA och/eller DHA kan förbättra inlärningsförmåga hos barn mellan sex och tolv år med ADHD. Däremot saknas underlag med avseende på koncentrationsförmågan (+, mycket låg evidens). Det behövs dock mer forskning inom ämnet innan en rekommendation om att tillskott av fiskolja bör ges i syfte att förbättra inlärnings- och koncentrationsförmåga. Det finns dock inga skäl att avråda från det.

Abstract

Title: Does supplementation of fish oils improve attention and cognition in children with ADHD?
Author: Asma Komsan and Simon Ivarsson
Supervisor: Fredrik Bertz
Examiner: Mette Axelsen
Programme: Programme in dietetics, 180/240 ECTS
Type of paper: Bachelor's thesis in clinical nutrition, 15 hp
Date: May 27, 2015

Background: ADHD is a neuropsychiatric diagnosis that can manifest itself in many different ways such as learning difficulties and concentration problems. This is stressful for the affected individual and those in his/her environment. ADHD is usually treated with stimulant medications. Levels of the omega-3 fatty acids EPA and DHA in the cell membranes of children with ADHD have been studied, revealing lower levels compared to controls.

Objective: The purpose was to examine the scientific evidence on whether supplementation of fish oil/marine oil containing EPA and/or DHA has a positive effect on learning ability and concentration in children between six and twelve years with ADHD.

Search strategy: PubMed and Scopus Library were used in the literature search. Keywords were: omega 3 supplementation, attention, adhd, cognition, fish oil, DHA, EPA, learning, attention deficit disorder with hyperactivity.

Selection criteria: Inclusion criteria were RCTs, human studies, children between the ages of six and twelve with ADHD according to DSM, non-medicated or stably medicated, articles in English or Swedish. Intervention where supplementation of marine oil EPA and/or DHA. Exclusion criteria were severe co-morbidities, such as autism or mental retardation, as well as studies shorter than three months.

Data collection and analysis: Four studies met the criteria and were reviewed with SBU's "Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier". One of the studies were assessed to have poor study quality and therefore excluded from the averaging. The selected endpoints evidence was graded using the University of Gothenburg template "Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE".

Main results: Two studies showed significant improvement in the outcome measure cognition. The evidence level was considered to be low (++). One study showed significant improvement, one study showed significant impairment and one study showed no difference in the outcome measure attention. The evidence level was considered to be very low (+).

Conclusions: There is scientific evidence that supplementation of marine oil containing EPA and/or DHA may improve cognition and attention, in children between six and twelve years with ADHD. However, more research is needed before a recommendation on supplementation can be given in order to improve cognition or attention. However, there is no reason to give advice against it.

Förkortningar

AA	= Arakidonsyra (20:4 n-6)
ADHD	= Attention Deficit/Hyperactivity Disorder
ALA	= Alfa-linolensyra (18-3 n-3)
CBCL	= Children Behavior Checklist
CPRS	= Conners' Parent Rating Scale
CRS	= Conners' Rating Scales
CTRS	= Conners' Teacher Rating Scale
DHA	= Dokosahexanensyra (22:6 n-3)
DISYPS-II	= Diagnostik-System für psychische Störungen nach ICD-10 und DSM-IV für Kinder und Jugendliche – II
DSM	= Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (senaste utgåvan är nummer 5)
EPA	= Eikosapentaensyra (20:5 n-3)
Et al.	= med flera
GLA	= Gamma-linolensyra
HAWIK-IV, WMIS	= Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder, Working Memory Index Score
ICD	= International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ITT	= Intention to treat
KITAP/TAP	= Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung für Kinder/ Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
RCT	= Randomiserad kontrollerad studie
SBU	= Statens Beredning för Medicinsk Utvärdering
TOVA	= Test of variables of attention
TRF	= Teachers Report Form

Definitioner

CBCL	= Metod för att identifiera barn med beteendeproblematik
CRS	= Verktyg för att identifiera misstänkt ADHD. Finns för både föräldrar/vårdnadshavare, lärare och som självskattning
DISYPS-II	= Tyskt diagnos- och identifikationsverktyg för neuropsykiatriska sjukdomar som bygger på DSM och ICD
HAWIK-IV, WMIS	= Intelligenstest för barn, arbetsminnesdelen
Inlärningsförmåga	= I denna översiktsartikel tolkas begreppen ”working memory” och ”cognitive”, samt böjningar av dessa, som mått på inlärningsförmåga
KITAP/TAP	= Datorprogram som kan identifiera uppmärksamhetsstörning hos barn/ungdomar
Koncentrationsförmåga	= I denna översiktsartikel tolkas begreppen ”attention” och ”inattention”, samt böjningar av dessa, som mått på koncentrationsförmåga
Stabilt medicinerad	= Valfungerande medicinering, individen svarar bra på medicinen
TOVA	= Datorprogram som kan identifiera uppmärksamhetsstörning och stödja en ADHD-diagnos

Innehåll

1. Introduktion	6
1.1 Bakgrund	6
1.1.1 ADHD	6
1.1.2 Omega-3-fettsyror	7
1.1.3 Samband mellan ADHD och omega-3	8
1.2 Problemformulering	8
1.3 Syfte	8
1.4 Frågeställning	8
2. Metod	9
2.1 Inklusions- och exklusionskriterier	9
2.2 Datainsamlingsmetod	9
2.3 Databearbetning	10
2.4 Kvalitetsgranskning och analys	11
3. Resultat	12
3.1 Enskilda studiers resultat och kvalitet	12
3.1.1 Gustafsson et al. (2010)	12
3.1.2 Widenhorn-Müller et al. (2014)	13
3.1.3 Voigt et al. (2001)	13
3.2 Enskilda studiers kvalitet	16
3.3 Evidensgradering	16
4. Diskussion	17
4.1 Sammanfattning resultat	17
4.2 Metoddiskussion	17
4.3 Resultatdiskussion	18
4.4 Svagheter och styrkor med översiktsartikeln	20
4.5 Slutsats	20
Referenser	21

1. Introduktion

1.1 Bakgrund

1.1.1 ADHD

Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) är en neuropsykiatrisk funktionsnedsättning som diagnostiseras enligt kriterier i DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, senaste utgåvan är DSM-V) (1). Det är en funktionsnedsättning som utvecklas när man är barn och symptom ska ha visat sig innan 12 års ålder.

ADHD kan yttra sig på tre olika sätt:

- I kombinationen brist på uppmärksamhet och hyperaktivitet/impulsivitet,
- Huvudsakligen som brist på uppmärksamhet, eller
- Huvudsakligen som hyperaktivitet/impulsivitet.

DSM-V beskriver brist på uppmärksamhet hos personer med ADHD som något som visar sig som till exempel svårigheter att behålla koncentrationen på en uppgift som inte beror på trots eller oförstånd.

Hyperaktivitet hos barn med ADHD beskrivs som till exempel överdriven motorisk aktivitet i olämpliga situationer eller överdriven pratsamhet. Impulsivitet beskrivs som ogenomtänkta handlingar som innebär en risk att individen skadar sig. DSM-V delar även upp funktionsnedsättningen i olika grader, lätt, medel eller svår utifrån symptombild och grad av symptom (1).

ADHD kan medföra inlärnings- och skolanpassningsvårigheter samt påverka familjereaktionen och kamratrelationer negativt (2). Tre till fem procent av alla barn i skolåldern i Sverige beräknas ha ADHD. Det uppskattas vara tre till sex gånger fler pojkar än flickor som är diagnostiserade med ADHD vilket speglas i forskningen där det främst är pojkar som det forskats på (2).

Det finns en rad olika skattningsskalor som används för att kunna ställa diagnosen ADHD utifrån barnens symptom. Conners skattningsskalor (CRS, Conners Rating Scales) som riktar sig till barn i åldrarna 6-16 år är en vanlig typ av skattningsskalor. De är validerade och används för att mäta hyperaktivitet och koncentrationsproblem. Conners' Parent Rating Scale (CPRS) och Conners' Teacher Rating Scale (CTRS) är två typer av Conners skattningsskalor. CPRS riktar sig till föräldrar och innefattar frågor om inlärningsproblem, uppförandeproblem, psykosomatiska hälsa, impulsivitet och ängslan. CTRS är för lärare och består av frågor angående uppförandeproblem, hyperaktivitet, emotionella problem, ängslighet, sociala problem och dagdrömmande (3).

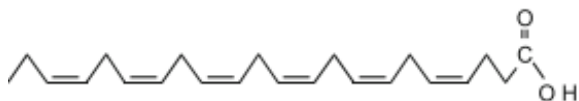
Orsaker till uppkomsten av ADHD är inte helt kända. Ärftlighet verkar vara den vanligaste orsaken till att man utvecklar ADHD, men även miljön tros spela viss roll enligt Socialstyrelsen (2). Psykosociala faktorer, som familjereaktioner och socioekonomisk status, kan påverka barnets kognitiva utveckling negativt. Andra riskfaktorer för ADHD kan vara alkoholintag och rökning hos modern under graviditet som kan orsaka avvikelser i hjärnans utveckling. Även bly kan påverka negativt under fostertiden och öka risken för att utveckla ADHD (2). Det är inte kartlagt hur hjärnan fungerar hos de som har ADHD. Det finns dock teorier om att signalsubstanserna noradrenalin och dopamin är involverade och i någon del fungerar annorlunda än hos personer som inte har ADHD (4).

ADHD hos barn behandlas i de flesta fall med centralstimulerande läkemedel, exempelvis metylfenidat, som rekommenderas av Läkemedelverket som förstahandspreparat (5). Andra läkemedel vid ADHD är atomoxetin och amfetamin. I ca hälften av fallen avbryts behandlingen inom två år. Det beror oftast på för dålig effekt av läkemedlet och inte på biverkningar (6). Gemensamt för de centralstimulerande läkemedlen är att de höjer koncentrationen av noradrenalin och dopamin i hjärnan. Enligt Socialstyrelsen ska läkemedlet alltid kombineras med andra stödåtgärder i skola och till föräldrarna som till exempel pedagogisk hjälp och speciella undervisningsgrupper (2). De centralstimulerande läkemedlen kan dock ha biverkningar som till exempel aptitlöshet, muntorrhet och sömnsvårigheter (2, 6). Det är viktigt behandlingen individualiseras så man hittar rätt läkemedel för att minimera biverkningsprofilen (5).

1.1.2 Omega-3-fettsyror

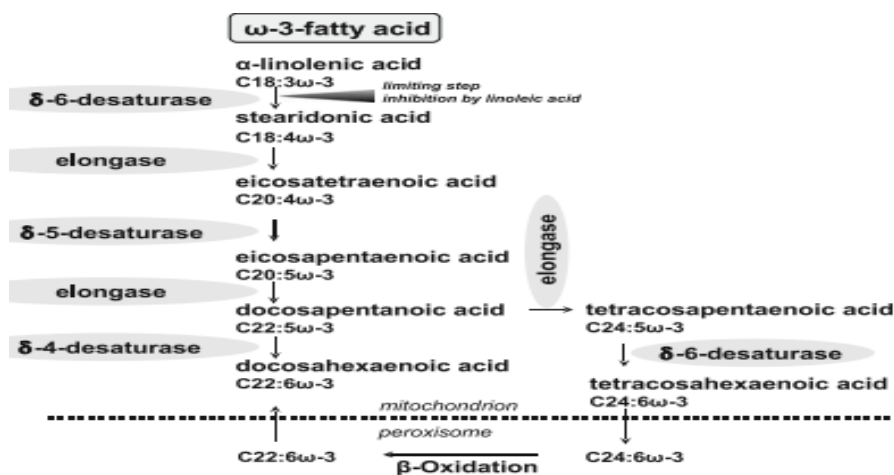
Fleromättade fettsyror (på engelska: polyunsaturated fatty acids, PUFA) är viktiga för hjärnans- och det centrala nervsystemets utveckling. De vanligaste omega-3-fettsyrorna är alfa-linolensyra (ALA), eikosapentaensyra (EPA) och dokosaheksaensyra (DHA). ALA kan i kroppen metaboliseras till EPA som i sin tur kan metaboliseras till DHA (7). Hjärnan består av 15-30 % av PUFA. Omega-6-fettsyran arakidonsyra (AA) och DHA är de två fettsyror som det finns mest av i cellmembranens fosfolipider i hjärnan (8). Omega-3-fettsyror har flertalet funktioner i utvecklingen av det centrala nervsystemet. Det påverkar bland annat cellmembranens formbarhet och reglering av olika genuttryck (9). Detta är viktigt för att hjärnan ska utvecklas normalt och omega-3 är även en viktig komponent i fosfolipidmembranet runt nervcellerna av samma anledning. Under tillväxten är hjärnan känslig och brist på näringsämnen, till exempel omega-3, kan skada utvecklingen av centrala nervsystemet (9). Saknas tillgång på DHA riskerar barnet att inte utveckla sin kognitiva eller sin visuella förmåga på ett normalt sätt. Det är främst spädbarn med för lågt intag av omega-3 som är i riskzonen. Ett intag av omega-3-fettsyror motsvarande en procent av det dagliga energiintaget rekommenderas (10). Detta motsvarar runt två till tre gram omega-3 per dag för ett barn i skolåldern. European Food Safety Authority skriver att ett intag på upp till fem gram EPA/DHA via supplement är säkert (11).

Fettsyror delas in i olika grupper beroende på deras kemiska sammansättning där antalet kolatomer, antalet dubbelbindningar och var dubbelbindningarna sitter som är relevant. Omega-3 och omega-6 tillhör de långkedjiga fleromättade fettsyror (på engelska: long chain polyunsaturated fatty acids, LCPUFA). En LCPUFA består av fler än tolv kolatomer och har två eller flera dubbelbindningar mellan kolatomerna (se figur 1). Omega-3 har sin första dubbelbindning vid tredje kolatomen räknat från metyländen, omega-6 har sin första dubbelbindning vid sjätte kolatomen (se figur 1).



Figur 1: dokosaheksaensyra (DHA) är en omega-3-fettsyra som har 22 kol och sex dubbelbindningar.

ALA är essentiell, den kan alltså inte produceras i kroppen, utan måste intas via födan (9). ALA kommer från växtriket och finns bland annat i rapsolja, linfrö och valnötter. Omega-3-fettsyrorna EPA och DHA kan intas via födan och finns framförallt i fet fisk som lax, sill och makrill och vissa alger. Med hjälp av enzymer, elongaser och desaturaser, kan även en liten mängd DHA och EPA produceras från ALA. Detta är en långsam process och det krävs ca 20 gram ALA för att tillverka 1 gram EPA (se figur 2) (9). Detta gäller dock vuxna, hos barn har man inte säkra evidens för hur stor denna omvandling är (12).



Figur 2: Omega-3-fettsyror, ALAs omvandling till EPA och DHA (9).

1.1.3 Samband mellan ADHD och omega-3

Barn med ADHD har lägre nivåer av PUFA i både blod och plasma (13, 14).

En systematisk översiktsartikel från 2010 visade en association mellan supplementering av PUFA och minskade symptom hos barn med ADHD. Författarna skriver dock att evidensen är svag och mer forskning behövs inom ämnet (15).

Oxford-Durhamstudien (16) som gjordes 2005 på 117 barn med ADHD-liknande problematik gav mycket positiva resultat vid supplementering av omega-3 och omega-6. Interventionen bestod av supplementering med 558mg EPA, 175mg DHA och 60mg av omega-6-fettsyra gamma-linolensyra (GLA) under tre månader. Resultaten i studien visade signifikanta förbättringar av såväl koncentrationsförmåga som inlärningsförmåga samt i DSM-IV-skalan för totala ADHD-symptom.

1.2 Problemformulering

ADHD är en funktionsnedsättning som enligt Socialstyrelsen ofta upplevs som påfrestande för individen och omgivningen (2). Medicineringen är inte alltid effektiv och har ofta biverkningar vilket kan leda till försämrad livskvalitet. Kan omega-3-fettsyror hjälpa individer med ADHD så har det ett stort värde för individen och dess omgivning.

1.3 Syfte

Syftet med denna systematiska litteraturöversikt är att undersöka det vetenskapliga underlaget för huruvida tillskott av marin olja (fisk- eller algolja) innehållande EPA och/eller DHA har en positiv effekt på inlärningsförmåga och koncentration hos barn mellan sex och tolv år med ADHD.

1.4 Frågeställning

Kan supplementering av marin olja (fisk- eller algolja) innehållande EPA och/eller DHA förbättra inlärningsförmåga och koncentrationsförmåga mätt med validerade mätinstrument eller bedömningsskalor hos barn mellan sex och tolv år med diagnostiserad ADHD?

2. Metod

2.1 Inklusions- och exklusionskriterier

Inklusionskriterier i denna översiktsartikel var:

- RCT-studier
- Humanstudier
- Barn mellan sex och tolv år med ADHD-diagnos enligt DSM-IV eller DSM-V
- Omedicinerade eller stabilt medicinerade
- Språk: svenska eller engelska
- Intervention: EPA och/eller DHA i form kosttillskott

Exklusionskriterier i denna översiktsartikel var:

- Allvarlig komorbiditet som till exempel autismspektrumstörning eller mental retardation
- Studier kortare än tre månader

Studielängden bestämdes efter personlig kontakt med docent i klinisk nutrition som rekommenderade att interventionslängden bör vara minst tre månader för att lipidmembransprofilerna ska hinna förändras (L. Ellegård, personlig kommunikation, 7 april, 2015).

2.2 Datainsamlingsmetod

För denna systematiska översiktsartikel användes databaserna PubMed och Scopus. Totalt åtta sökningar genomfördes med olika sökord och kombinationer av dessa (se tabell 1). Både fritext och MeSH-termer användes. Referenslistor i andra översiktsartiklar samt de utvalda originalartiklarna granskades för att finna ytterligare studier som inte täckts in av sökningarna i databaserna.

Tabell 1. Översikt över genomförda litteratursökningar

Sökning	Databas	Datum	Sökord, fri sökning	Avgränsningar	Antal träffar	Antal utvalda artiklar i samband med läsning av rubrik och abstract (dubbletter inom parentes)	Referenser till utvalda artiklar
1	Pubmed	15-03-11	omega 3 supplementation, attention, adhd, cognition (fritext)	RCT, Human, Child: 6-12 years	5	2	Widenhorn-Müller K et al., 2014 (17) Milte CM et al., 2012 (18)
2	Pubmed	15-03-11	fatty acids unsaturated supplementation, adhd, cognition (fritext)	RCT, Human, Child: 6-12 years	1	1	Sinn N et al., 2008 (19)
3	Scopus	15-03-11	omega 3 supplement, attention, adhd. cognition (fritext)	Article, Human, Child	3	(2)	
4	Scopus	15-03-11	fatty acid unsaturated supplementation, adhd, cognition (fritext)	Article, Human, Child	2	0	

5	Pubmed	15-03-11	polyunsaturated fatty acids supplementation, adhd, cognition (fritext)	RCT, Human, Child: 6-12 years	6	(2)	
6	Pubmed	15-03-11	(fatty acids, omega-3 OR fish oils), attention deficit disorder with hyperactivity, attention, cognition (samtliga var MeSH-termer)	RCT, Human, Child: 6-12 years	2	(2)	
7	Pubmed	15-03-11	polyunsaturated fatty acids supplementation, adhd, learning (fritext)	RCT, Human, Child: 6-12 years	10	3(2)	Hariri M et al., 2012 (20) Sinn N, Bryan J, 2007 (21) Richardson A et al., 2012 (22)
8	Pubmed	15-03-17	dha epa supplementation adhd children (fritext)	RCT, Human,	8	2(3)	Gustafsson PA et al., 2010 (23) Stevens L et al., 2003 (24)

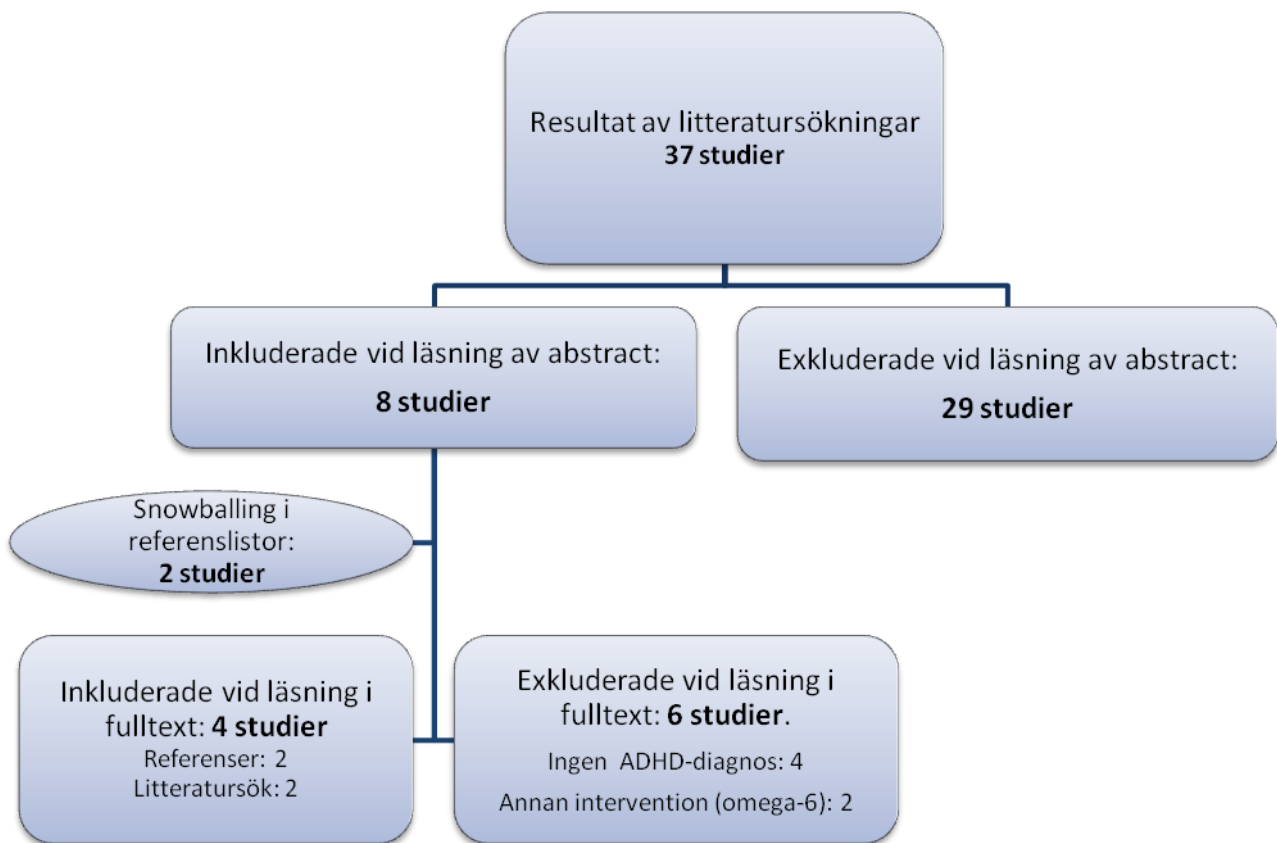
Totalt antal artiklar:	37 st	Totalt antal utvalda artiklar vid rubrik- och abstractläsning:	8 st
-------------------------------	--------------	---	-------------

2.3 Databearbetning

Vid sökningarna lästes samtliga titlar och abstract. Titlar och abstract som innehöll ett eller flera exklusionskriterier togs bort. Övriga lästes mer noggrant för att se så studien mötte inklusions- och exklusionskriterierna. Flertalet exkluderades i samband med detta.

Referenslistor i utvalda artiklar samt tidigare översiktsartiklar granskades för att hitta artiklar som inte hittades i litteratursökningen. Processen finns schematiskt beskriven i figur 3.

Processen resulterade i att fyra studier inkluderades i översiktsartikeln.



Figur 3: Flödesschema över urvalsprocessen.

2.4 Kvalitetsgranskning och analys

För att bedöma kvaliteten på studierna användes ”Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier” utformad av Statens beredning för medicinsk utvärdering, SBU. Under granskningen bedömdes risken för följande systematiska fel: selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias, rapporteringsbias och intressekonfliktbias. Granskningen genomfördes först av de två författarna var för sig oberoende av varandra. Därefter gjordes en sammanvägning av författarnas granskningar genom att varje studie och utvärderingskriterium diskuterades tills författarna var eniga om en gemensam bedömning. En artikel exkluderades i detta steg (25)¹. Således låg tre studier till grund för den slutliga evidensgraderingen.

Evidensstyrka på de valda effektmåten inlärningsförmåga och koncentrationsförmåga bedömdes med hjälp av Göteborgs Universitets mall ”Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE”. Evidensformuläret graderar evidensstyrka från mycket låg (+) till hög (+++++) evidens.

¹ Den granskade artikeln av Bélanger et al., 2009 (25) valdes bort i detta steg, eftersom den bedömdes ha låg kvalitet främst på grund av att det fanns skillnader i baslinjevariabler och dålig redovisning av resultat. Designen var mycket oklar samt att den hade ett högt bortfall (30 %).

3. Resultat

3.1 Enskilda studiers resultat och kvalitet

En sammanfattning av nyckelaspekterna i de enskilda studierna visas i tabell 2. Nedan redogörs mer utförligt för studiernas innehåll.

3.1.1 Gustafsson et al. (2010)

“EPA supplementation improves teacher-rated behaviour and oppositional symptoms in children with ADHD” (23)

Studiens syfte var att undersöka om tillskott av EPA har någon effekt jämfört med placebo på symptom hos barn med ADHD. Barnen var mellan sju och tolv år och var omedicinerade. Totalt rekryterades 109 barn till studien. Dessa randomiserades till antingen intervention eller placebo. Interventionen var 500 mg EPA + 2,7 mg DHA i kapselform per dag under 15 veckor. Vitamin E tillsattes för att minska oxidationen. Primärt effektmått var förbättring i Conners' Rating Scales (CTRS och CPRS) och sekundära var förbättringar i CTRS och CPRS var för sig.

Vid första besöket bekräftades ADHD-diagnosen via CRS och inklusions- samt exklusionskriterier kontrollerades. Vid andra besöket mättes hyperaktivitet via diverse tester, blodprov togs och studiedeltagarna fick kapslar med intervention eller placebo för fem veckor framåt. Det genomfördes även en kontroll av hur kosten såg ut via en 24h-recall och ett kostformulär (Food Frequency Questionnaire, FFQ).

Efter fem respektive tio veckor kom barnen på besök till studiecentrena. Det delades ut ytterligare kapslar och en kortare standardiserad intervju med förälder/vårdnadshavare genomfördes för att kontrollera eventuella biverkningar och följsamheten.

Det var inga skillnader i baslinjevariabler mellan interventions- och placebogruppen, vare sig CRS, kostintag av PUFA eller socioekonomi. Under studiens gång var det ett bortfall på 17 personer. Utöver dessa var det ytterligare tio som inte hade tillräckliga data inför den avslutande analysen. Totalt fanns 92 barn som kunde ingå i ITT-analysen (intention-to-treat), varav 82 fullföljde hela studien.

I hela gruppen sågs en signifikant förbättring i underskalan ouppmärksamhet/kognition i CTRS ($p=0,04$), i CPRS såg man dock ingen skillnad. Forskarlaget hittade en undergrupp som dessutom hade trotssyndrom där vissa fick klart bättre resultat i CTRS.

Författarna till artikeln diskuterar kring huruvida CPRS kan vara påverkat av föräldrarnas inställning till supplementering av omega-3. Effekten kan överskattas vid en positiv inställning till alternativ medicinering. Det diskuteras även om placebo, rapsolja, kunde varit något med lägre innehåll av omega-3 för att få en större skillnad mellan grupperna.

Författarnas slutsats av studien var att subgrupper med trotssyndrom och/eller ADHD utan hyperaktivitet/impulsivitet förbättrade sina ADHD-symptom efter 15 veckors intervention med tillskott av EPA.

3.1.2 Widenhorn-Müller et al. (2014)

”Effect of supplementation with long-chain ω -3 polyunsaturated fatty acids on behaviour and cognition in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A randomized placebo-controlled intervention trial” (17)

Studiens syfte var att undersöka om tillskott av EPA och DHA har någon effekt jämfört med placebo på beteende och kognition hos barn med ADHD. Barnen var mellan sex och tolv år och var omedicinerade. Totalt rekryterades 110 barn till studien. De randomiserades till antingen en intervention eller placebo. Interventionen var 600 mg EPA + 120 mg DHA i kapselform under 16 veckor. Vitamin E tillsattes för att minska oxidationen. Effektmått var förbättring i bedömningsverktygen DISPYPS-II, CBCL, TRF, HAWIK-IV och KITAP/TAP.

Vid första och andra besöket bekräftades ADHD-diagnosen eller diagnostiserades barnet om det hade en misstänkt ADHD. Det gjordes även tester och utredningar kring familjehistorik och andra sjukdomar barnet hade eller tidigare haft. Vid tredje besöket bjöds bara barn in som hade en ADHD-diagnos. En medicinsk undersökning genomfördes för att utesluta att något annat medicinskt skäl förstärkte barnets problematik. Föräldrar/vårdnadshavare fick fylla i en enkät för att se hur mycket omega-3-rik fisk och kosttillskott barnet ätit de senaste fyra veckorna. Blodprov togs vid samma tillfälle och kapslar samt följsamhetsprotokoll delades ut.

Vid besök fyra, som avslutade interventionen, hade föräldrar med sig mätskalor de fyllt i hemma en vecka i förväg. Barnen bedömdes av samma utredare som bedömt de vid de första mötena och föräldrar/vårdnadshavare fyllde i ännu en enkät om intag av omega-3 och kosttillskott som ätits de senaste fyra veckorna.

Data analyserades per protocol för att mäta skillnaden mellan intervention och placebo. Tolv procent (n=15) av deltagarna föll bort under studiens gång. Kontrollgruppen och interventionsgruppen skiljde sig inte åt i baslinjevariablerna.

Interventionsgruppen hade en signifikant förbättring ($p=0,019$) i ”working memory” jämfört med placebogrupper efter 16 veckor. Författarna nämner att denna förbättring korrelerar med högre nivåer EPA och DHA samt lägre nivåer AA i blodet. Man såg ingen signifikant skillnad på något av utfallsmåtten i föräldra- och lärarbedömningsverktygen.

Författarna diskuterar kring huruvida olivolja var ett bra val av placebo. Detta på grund av dess höga innehåll av oljesyra (18:1) som visat sig kunna ha en positiv effekt på beteendeproblem. De nämner också att det skulle behövas fler deltagare för att få en bättre statistisk styrka i studien.

Författarnas slutsats av studien var att ”working memory” förbättrades av en intervention under fyra månader med tillskott av EPA och DHA.

3.1.3 Voigt et al. (2001)

“A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder” (26)

Studien hade som huvudsyfte att studera om tillskott av DHA kunde reducera ADHD-symtom jämfört med placebo.

Studien var dubbelblindad och inkluderade barn med stabil, fungerande centralstimulerande medicinering. Exklusionskriterier var bland annat intag av alkohol, rökning, droger och andra psykiska sjukdomar.

Totalt 63 barn mellan sex och elva år randomiserades till att få antingen 345mg DHA eller placebokapslar (uppgiften om innehåll och dos saknas) under 4 månader. Effekten av barns ADHD-symtom (koncentrationsförmåga) utvärderades med hjälp av skattningsskalan CBCL (Children Behavior Checklist), och även med hjälp av datorprogrammet TOVA (Test of Variables of Attention) som barnen själva utförde. Man tog även blodprover för att se hur omega-3-status i plasmalipider utvecklades. Innan alla tester var barnen omedicinerade i 24 timmar.

I artikeln nämns inget om intaget av mat rik på omega-3 som till exempel fisk.

Mätningarna utfördes i början av studien, och vid studiens slut (4 månader). Fettsyrasammansättningen i plasmalipider analyserades tillsammans med studiens övriga utfallsmått. DHA i plasmalipiderna ökade med 260 % ($p=0,001$) efter 4 månader i experimentgruppen, men ingen ökning sågs i placebogrupper.

Ouppmärksamhet som skattats av föräldrarna med hjälp av CBCL visade ingen signifikant skillnad efter fyra månader mellan grupperna. TOVA-test, som utfördes av barnen på en dator, visade en statistisk signifikant försämring ($p=0,013$) i interventionsgruppen, och även försämring i placebogrupper som dock inte var signifikant ($p=0,7$)

Nio deltagare föll bort under studiens gång, fem från interventionsgruppen och fyra från placebogrupper, på grund av vägran att genomföra blodprov eller av familjeskäl. Ingen föll bort av på grund av biverkningar.

Författarnas slutsats av studien var att tillskott av DHA inte minskar ADHD-symtom efter fyra månader.

Tabell 2. Beskrivning av studier

Författare, år	Studiedesign	Studiepopulation	Intervention	Placebo	Inlärningsförmåga	Koncentration
Gustafsson PA et al., 2010 (23)	RCT	n= 109 Ålder: (7-12) Diagnos: ADHD Medicin: nej	500 mg EPA + 2,7 mg DHA Vitamin E: 10mg 15 veckor	Rapsolja + medellånga fettsyror (<10% omega-3)	CTRS K= +0,1 I= -0,8 P= 0,04	CTRS K= +0,1 I= -0,8 P= 0,04
Widenhorn-Muller K et al., 2014 (17)	RCT	n=110 Ålder: (6-12) Diagnos: ADHD Medicin: nej	600 mg EPA och 120 mg DHA Vitamin E: 15mg 16 veckor	Olivolja	HAWIK-IV – WMIS K= +0,61 I= +4,27 P= 0,019	DISYPS-II -Parent rating K= -0,27 I= -0,3 P= 0,39 -Teacher rating K= -0,27 I= -0,3 P= 0,9 CBCL T-scores K= -2,78 I= -1,9 P= 0,32 TRF K= -2,26 I= -3,35 P= 0,74
Voigt RG et al., 2001 (26)	RCT	n=63 Ålder: (6-12) Diagnos: ADHD Medicin: Ja	345 mg DHA per dag. 4 månader	Uppgifter saknas	-	TOVA K= +4,5 I= +22,4 P= 0,03-0,01 CBCL T-scores K= -3,4 I= -3,8 P= Ingen signifikant skillnad

n= antal studiedeltagare vid studiestart

CTRS= Conners' Teacher Rating Scales

HAWIK-IV, WMIS = Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder, Working Memory Index Score

DSM-IV= Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (fourth version)

DISYPS-II= Diagnostik-System für psychische Störungen nach ICD-10 und DSM-IV für Kinder und Jugendliche – II

K= Kontroll

TOVA= Test of Variables of Attention

I= Intervention

CBCL= Children Behavior Checklist

TRF= Teachers Report Form

P= Signifikansnivå, för skillnaden mellan grupper

CPRS= Conners' Parent Rating Scales

3.2 Enskilda studiers kvalitet

Studierna bedömdes och granskades med avseende på kvalitet utifrån SBU:s kvalitetsgranskningsmall för randomiserade studier. Se tabell nedan.

Tabell 3. Bedömning av Studiekvalitet

Författare, år	Studie-design	Studie-kvalitet	Kommentar
Gustafsson PA et al., 2010 (23)	RCT	Medelhög	Dubbelblindad, god följsamhet och god redovisning av effektmått. Bortfallet var något stort (25 %) enligt SBU:s granskningsmall för RCT studier, vilket drog ner studiekvaliteten något.
Widenhorn-Muller K et al., 2014 (17)	RCT	Medelhög-Hög	Dubbelblindad, god följsamhet och resultaten var väl redovisade i tabellform. Bortfallet var måttligt (15 %) enligt SBU:s granskningsmall. Den statistiska hanteringen av studiedeltagarnas avhopp framkommer inte.
Voigt RG et al., 2001 (26)	RCT	Medelhög	Dubbelblindad, god följsamhet och väl redovisade resultat. Bortfallet var måttligt (14 %) enligt SBU:s granskningsmall. Den statistiska hanteringen av studiens bortfall framkommer inte.

3.3 Evidensgradering

Evidensstyrkan är låg (++) för att tillskott av DHA och/eller EPA i doser om 502,7-720 mg/dag har någon positiv påverkan på inlärningsförmåga hos barn mellan sex och tolv år med ADHD. Evidensstyrkan är mycket låg (+) för att tillskott av DHA och/eller EPA i doser om 345-720 mg/dag har någon positiv påverkan på koncentrationsförmåga hos samma patientgrupp (se tabell 4).

Tabell 4. Evidensstyrka.

Bedömningspunkter	Effektmått 1	Effektmått 2
	Inlärningsförmåga	Koncentrationsförmåga
Antal studier (antal deltagare)	2 st (n=219)	3 st (n=282)
Studiedesign-Intern validitet	Vissa begränsningar ¹	Vissa begränsningar ¹
Överensstämmelse	Inga problem	Viss heterogenicitet ²
Studiepopulation-Extern validitet	Stor osäkerhet ³	Stor osäkerhet ³
Oprecisa data	Vissa begränsningar ⁴	Klara begränsningar ⁵
Osäkert underlag	Inga problem	Inga problem
Evidensstyrka	Låg (++)	Mycket låg (+)

1) Bortfall >25%

2) Ej samstämmiga resultat mellan studierna, olika mätmetoder användes vilket kan vara en förklaring men kan även bero på resultat som pekar i olika riktning

3) Olika mätmetoder användes i de olika studierna, kan visa samstämmighet över metoder, men enskilda resultat bekräftas inte entydigt

4) Breda, till viss del överlappande konfidensintervall, avsaknad av power-beräkning

5) Mycket breda, överlappande konfidensintervall, avsaknad av power-beräkning

Baserat på Göteborgs Universitets mall ”Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE”

4. Diskussion

4.1 Sammanfattning resultat

Denna systematiska översiktsartikel inkluderar fyra studier (17, 23, 25, 26), varav två bedöms ha medelhög studiekvalitet och en bedöms ha medelhög-hög studiekvalitet. Den fjärde studien bedömdes ha låg studiekvalitet och exkluderades därmed från sammanvägningen av utfallsmåtten.

Evidensstyrkan bedöms som låg (++) för effekten av tillskott av EPA och/eller DHA på utfallsmåttet inlärningsförmåga hos barn mellan sex och tolv år med ADHD. Två artiklar ligger till grund för detta. Dessa två artiklar visade en signifikant skillnad mellan interventionsgrupp och placebo-grupp och pekar mot att inlärningsförmågan kan förbättras. Effektstorleken är dock oklar vilket gör det svårt att bedöma den kliniska relevansen. Två studier är ett litet underlag, speciellt i kombination med andra svagheter. Det bedömdes vara något högt bortfall, olika mätmetoder har använts i de olika studierna, och utfallens variation var något stor. Detta ligger till grund för bedömningen låg evidens (++).

Evidensstyrkan bedöms som mycket låg (+) för effekten av tillskott av EPA och/eller DHA på utfallsmåttet koncentrationsförmåga hos barn mellan sex och tolv år med ADHD. Tre artiklar ligger till grund för detta. En av artiklarna hade signifikanta skillnader mellan interventionsgrupp och placebo-grupp till interventionsgruppens fördel, en annan visade signifikanta försämringar i koncentrationsförmåga hos interventionsgruppen, men den tredje visade ingen signifikant skillnad. Det bedömdes vara något högt bortfall, olika mätmetoder har använts i de olika studierna, överensstämmelsen var bristande och utfallens variation var mycket stor. Detta ligger till grund för bedömningen mycket låg evidens (+).

Därmed finns det inte ett tillräckligt underlag för att rekommendera tillskott av DHA och/eller EPA för barn mellan sex och tolv år med ADHD i syfte att förbättra inlärningsförmåga eller koncentrationsförmåga.

4.2 Metoddiskussion

Samtliga granskade studier var dubbelblindade och randomiserade. I de tre studier som inkluderades i sammanvägningen så fanns det dessutom kontroller som fick en placebo-behandling. Detta är positivt för studiekvaliteten eftersom risken för selektions-, behandlings- och bedömningsbias minskar.

Interventionsdoserna och placebo var olika i de olika studierna (se tabell 1). Detta gör att det blir svårt att dra slutsatser kring vilken fettsyra (EPA, DHA eller en kombination) som har störst betydelse.

Det är cirka 75-80 % pojkar som deltar i samtliga studier. Detta stämmer väl överens med det som Socialstyrelsen skriver om angående hur många pojkar respektive flickor som är diagnostiserade (2). I två av studierna är fördelningen jämn mellan intervention och placebo (17, 26), medan Gustafsson et al. (23) inte anger detta.

Man använde sig av olika mätmetoder i studierna, vilket försvårar möjligheten att dra några direkta slutsatser kring interventionens effektstorlek. Alla mätmetoder är dock validerade på ett eller annat sätt. Det användes både mätskalor som föräldrar/vårdnadshavare och lärare gör, samt datorstyrda tester som barnen själva gör. Ett test som barnet själv utför har sannolikt större tillförlitlighet än något som någon annan person ska fylla i och bedöma. Risken med

subjektiva bedömningar är att barns inlärnings- och koncentrationsförmåga inte har bedömts på samma sätt. En lärare kan till exempel bedöma barnens inlärningsproblem som moderat, medan en annan lärare (av olika anledningar) kan se den som allvarligt. Detta kan påverka utfallet och ge ett bedömningsbias. Samtidigt så minskar risken för detta i och med den dubbelblindade designen som samtliga studier använde sig av. Samtidigt måste man beakta vikten av att samma lärare gör bedömningen vid samtliga tillfällen eftersom den individuella skillnaden mellan två lärare kan ge en skillnad i bedömningsskalorna.

I två av studierna (17, 23) undersöktes studiedeltagarnas kostintag av omega-3, men inte i den tredje (26). I de två förstnämnda var det ingen skillnad i intag, varken vid baslinje eller studiens slut. Detta stärker möjligheten att dra slutsatser kring interventionens effekt jämfört med om det hade funnits skillnader. Ett ojämnt intag av omega-3 från kosten mellan interventions- och placebogrupperna skulle kunna påverka resultatet av en studie likt dem som granskats, liksom skillnader i intag mellan olika länder. Om intaget är ojämnt inom, eller mellan, grupperna kan det skapa en osäkerhet kring interventionens effekt. Det kan alltså vara viktigt att beakta i vilket land studien gjorts, som en typ av bias, som kan minska generaliserbarhet. I Sverige åt man enligt undersökningen Riksmaten 2010-2011 i snitt ca 39 gram fisk/dag/person (27). I USA åts det i snitt ca 17 gram fisk/dag/person under åren 2003-2008 (28). Det kan sannolikt påverka utfallet av interventionen eftersom den relativa mängden omega-3-fettsyror man får i sig via en intervention med EPA och/eller DHA i ett land med hög konsumtion av omega-3-rik mat är lägre än ett land där konsumtionen är låg. Detta förutsätter dock att det inte är en absolut mängd som är avgörande för effekten och att ett tröskelvärde behöver uppnås. Ytterligare forskning i ämnet är önskvärd för att kunna uttala sig mer om detta.

4.3 Resultatdiskussion

Gruppstorleken var tillfredsställande i två av de tre studierna, baserat på den statistiska powerberäkningen de själva gjort. Widenhorn-Müller et al. (17) refererar till en gammal metaanalys som föreslår en betydligt större population än vad studien omfattar. De har själva inte gjort någon egen uträkning för hur stor gruppen behöver vara, vilket försvårar för läsaren att förstå om gruppstorleken är tillräcklig. Detta medför också att författarna till denna översiktsartikel ifrågasätter de två förstnämnda studiernas power-beräkningar. Båda studierna hade en mindre population än Widenhorn-Müller et al. och redogör inte för hur deras beräkning av power är gjord. Interventions- och placebogrupperna är likvärdiga i alla tre studierna avseende baslinjevärden, vilket förstärker studiekvaliteten på samtliga. En skillnad som fanns mellan studierna var att Voigt et al. (26) hade medicinerade deltagare, vilket de andra inte hade. De var dock stabilt medicinerade. Effekten av interventionen kan eventuellt vara starkare om man inte får någon medicin samtidigt, men å andra sidan kan inte heller en eventuell synergieffekt uteslutas.

Bortfallet är något högre i Gustafsson et al. (23) än i de andra två, 25 % jämfört med knappt 15 % i de andra. Det bedöms inte vara mycket högt, men det hade varit önskvärdt med en något lägre siffra. Detta för att ett högt bortfall ökar risken för bortfallsbias vilket försvagar studiekvaliteten.

Följsamheten beskrevs som god i samtliga studier. Den mättes genom räkning av tillbakalämnade kapslar, intervjuer samt analys av EPA och DHA i fosfolipider i cellmembran. En god följsamhet är viktig för att kunna veta om interventionen har effekt eller inte. Om följsamheten är låg sjunker studiekvaliteten. Att följsamheten varit så pass god i de studier som granskats kan tolkas som att behandlingen varit förhållandevis lätt att följa. Det kan dock inte uteslutas att det finns andra faktorer som bidragit till den goda följsamheten som inte är relevanta under normala omständigheter. Man frågade även om eventuella

biverkningar på ett systematiskt sätt för att se så att interventionen var säker för patienterna. Detta är relevant eftersom eventuella biverkningar, som ökad blödningstendens eller magproblem, måste tas i beaktande om behandlingen kan rekommenderas. Författarna till översiktsartikeln anser att de granskade studiernas interventioner varit inom rimliga intervall för att undvika eventuella biverkningar som höga doser omega-3 möjligtvis kan ge.

Inlärningsförmågan kan förbättras hos omedicinerade barn med ADHD om de får tillskott av EPA och DHA vilket Gustafssons et al. (23) och Widenhorn-Müllers et al. (17) resultat visar. CTRS användes som bedömningsverktyg i den förstnämnda och HAWIK-IV i den andra. CTRS är en subjektiv bedömning som lärare gör, medan HAWIK-IV är ett objektiva test som barnet själv utför. Detta är både en styrka och en svaghet enligt författarna till översiktsartikeln. Att två av varandra oberoende test pekar i samma riktning stärker tolkningen av resultatet avseende utfallsmåttet de båda testerna mäter. Det blir dock svårt att bedöma om effektstorleken är lika i de båda studierna, och vad detta eventuellt kan bero på.

Koncentrationsförmåga som utfall visar ett mer heterogent resultat i de artiklar som granskats. I en av dem visas en signifikant förbättring (23), medan det i en annan inte var någon signifikant skillnad mellan intervention och kontroll efter supplementering av EPA och DHA (17). Vid supplementering med enbart DHA fann man en signifikant försämring i det objektiva testet TOVA, medan man i den subjektiva bedömningen CBCL inte kunde visa på någon skillnad (26). Att olika bedömningsverktyg använts kan spela in i att resultaten ser så olika ut. I den sistnämnda artikeln där TOVA använts var barnen dessutom medicinerade normalt, men 24 timmar innan testen var de omedicinerade. Det saknas en förklaring kring varför det var en skillnad mellan grupperna. En orsak skulle kunna vara om de barn som fick interventionen har en svårare ADHD och är mer medicinerade än de som fick placebo. Det kan tänkas att de då påverkas mer av den uteblivna medicineringen. En tolkning av detta är att DHA inte påverkade barnen, utan det var den uteblivna medicineringen som bidrog till skillnaden mellan grupperna. När föräldrarna fyllde i en CBCL var barnen dock medicinerade eftersom det skedde vid ett annat tillfälle. Detta försvårar möjligheten att dra några slutsatser kring effekten på interventionen ytterligare.

Det är svårt att fastställa vilken dos av DHA och/eller EPA som skulle kunna ge gynnsamma effekter. Möjligtvis var doserna (345mg DHA) som Voigt et al. (26) använde i sin studie för låga för att kunna ge effekt. Det finns ett exempel på en mindre pilotstudie där en högre dos av EPA/DHA (10,8g respektive 5,4g, totalt 16,2g) visade på en klar förbättring av både inlärning- och koncentrationsförmåga (29). Interventionstiden var dock kort, åtta veckor, vilket föranledde att studien exkluderades från denna systematiska översiktsartikel. Det kan även diskuteras kring huruvida doserna är rimliga eftersom European Food Safety Authority har angett 5g EPA och/eller DHA per dag som kosttillskott som övre gräns för att undvika biverkningar (11).

I de tre studierna som granskades har mängden EPA och DHA i cellmembranens fosfolipider analyserats vid både baslinje och efter interventionen. I samtliga studier fann man en signifikant ökning av DHA. Eftersom Voigt et al. (26) inte hade med EPA i sin intervention sågs ingen signifikant ökning likt i de andra två artiklarna där EPA ingick i interventionen. Burgess et al. (13) och Raz et al. (14) har visat att barn med ADHD har lägre nivåer av omega-3-fettsyror i cellmembranen och kan man med hjälp av tillskott av EPA och/eller DHA höja dessa är det intressant. Den kliniska relevansen behöver dock bedömas innan man kan ge en rekommendation om detta. Det kan även tänkas att tillskott av EPA och/eller DHA isolerat inte har samma effekt som om det kommer tillsammans med ett tillskott av omega-6. Samtidigt så innehåller den mat som konsumeras ofta relativt mycket omega-6, vilket innebär att man ändå får i sig omega-6 under en intervention med EPA och/eller DHA. En studie där

interventionen bestod av supplementering med linfröolja (30) visade signifikant förbättring av både inlärnings- och koncentrationsförmåga hos indiska barn med ADHD då de fick en dos motsvarande 200 mg ALA per dag. Även detta är intressant eftersom ALA är en prekursor till EPA och DHA. Detta kan även tolkas som att linfröolja i sig ger denna effekt och att det inte är de separata fettsyrorerna som ger effekten. Linfröolja är dessutom en mindre belastning för miljön, vilket man bör ta hänsyn till vid en eventuell rekommendation.

4.4 Svagheter och styrkor med översiktsartikeln

Översiktsartikeln har vissa svagheter. Endast artiklar på svenska och engelska inkluderades, vilket kan vara en svaghet då artiklar skrivna på andra språk missas. Detta gjordes för att författarna hanterat dessa språk. Det fanns bara två artiklar som mätte koncentrationsförmåga samt tre artiklar som mätte inlärningsförmåga vilket gör att underlaget för att dra slutsatser kan anses vara något lågt. Författarnas olika val av mätskalor i studierna för de utfallsmått som översiktsartikeln använder försvårar möjligheten att dra slutsatser kring eventuella effekter. I denna översiktsartikel har till exempel "Working Memory" tolkats som inlärningsförmåga och "attention" har tolkats som koncentrationsförmåga. Författarnas subjektiva åsikter vid granskning av artiklarnas kvalitet kan påverka bedömningen, men de objektiva mallar som använts bör ha minskat risken för detta.

De styrkor som översiktsartikeln har är att de tre artiklar som granskats har skrivits av tre olika forskarlag, och att de alla har relativt hög kvalitet. Samtliga tre granskade artiklar är peer reviewed vilket får anses stärka studiekvaliteten. Studierna är även genomförda i länder som har relevanta likheter med de förhållanden som råder i Sverige; det vill säga överförbarheten till svenska förhållanden är hög. Tydliga inklusions- och exklusionskriterier stärker möjligheten att uttala sig om de utfallsmått som valts. Det är också en styrka att resultaten i de tre granskade artiklarna pekar i samma riktning avseende inlärningsförmåga.

Sedan litteratursökningen genomfördes har det publicerats ytterligare en artikel i ämnet som är indexerad och sökbar på PubMed med de sökord som använts i denna översiktsartikel. Vid granskning fann författarna dock att den tillkomna artikeln inte uppfyller de inklusions- och exklusionskriterier som översiktsartikeln har.

4.5 Slutsats

Sammanfattningsvis finns det data som stödjer att tillskott av EPA och DHA ger en signifikant förbättring på inlärningsförmåga hos barn mellan sex och tolv år med ADHD (++, låg evidensstyrka). Däremot saknas underlag med avseende på koncentrationsförmågan hos samma grupp (+, mycket låg evidens).

Efter bedömning av befintlig vetenskaplig litteratur anser författarna av översiktsartikeln att det saknas underlag för att rekommendera tillskott av EPA och/eller DHA för att förbättra inlärnings- och koncentrationsförmåga hos barn mellan sex och tolv år med ADHD. Det behövs mer forskning inom ämnet som kan bekräfta EPA och DHA:s roll i symptomlindring för barn med ADHD och komplettera det nuvarande vetenskapliga underlaget innan det bör rekommenderas. Samtidigt finns det inga skäl att avråda från att supplementera med EPA och/eller DHA.

Referenser

1. American Psychiatric A, American Psychiatric Association DSMTF. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 [Elektronisk resurs]. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
2. Sverige. Socialstyrelsen. ADHD hos barn och vuxna. Stockholm: Socialstyr.; 2002. Hämtad från <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer/2002/2002-110-16>
3. ADHD Diagnostik och behandling, vårdens organisation och patientens delaktighet. SBU; 2013.
4. 1177 Vårdguiden. Adhd [2015-03-18]. Available from: <http://www.1177.se/Vastra-Gotaland/Fakta-och-rad/Sjukdomar/Adhd/#section-1>.
5. Läkemedelsboken. 2014. Uppsala: Läkemedelsverket; 2013.
6. Läkemedelsverket. Läkemedelsbehandling av ADHD [15-03-19]. Available from: <http://www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Allmanhet/Att-anvanda-lakemedel/Sjukdom-och-behandling/Behandlingsrekommendationer---listan/ADHD/>.
7. Abrahamsson L, Aunver K. Näringslära för högskolan. Stockholm: Liber; 2006.
8. Gadoth N. On fish oil and omega-3 supplementation in children: the role of such supplementation on attention and cognitive dysfunction. *Brain & development*. 2008;30(5):309-12.
9. Schuchardt JP, Huss M, Stauss-Grabo M, Hahn A. Significance of long-chain polyunsaturated fatty acids (PUFAs) for the development and behaviour of children. *European journal of pediatrics*. 2010;169(2):149-64.
10. Nordic Nutrition Recommendations 2012 : integrating nutrition and physical activity. Copenhagen: Nordic Council of Ministers; 2014.
11. European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). *EFSA Journal*. 2012;10.
12. Salem N, Jr., Wegher B, Mena P, Uauy R. Arachidonic and docosahexaenoic acids are biosynthesized from their 18-carbon precursors in human infants. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1996;93(1):49-54.
13. Burgess JR, Stevens L, Zhang W, Peck L. Long-chain polyunsaturated fatty acids in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;71(1 Suppl):327s-30s.
14. Raz R, Gabis L. Essential fatty acids and attention-deficit-hyperactivity disorder: a systematic review. *Developmental medicine and child neurology*. 2009;51(8):580-92.
15. Transler C, Eilander A, Mitchell S, van de Meer N. The impact of polyunsaturated fatty acids in reducing child attention deficit and hyperactivity disorders. *Journal of attention disorders*. 2010;14(3):232-46.
16. Richardson AJ, Montgomery P. The Oxford-Durham study: a randomized, controlled trial of dietary supplementation with fatty acids in children with developmental coordination disorder. *Pediatrics*. 2005;115(5):1360-6.
17. Widenhorn-Muller K, Schwanda S, Scholz E, Spitzer M, Bode H. Effect of supplementation with long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids on behavior and cognition in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a randomized placebo-controlled intervention trial. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*. 2014;91(1-2):49-60.

18. Milte CM, Parletta N, Buckley JD, Coates AM, Young RM, Howe PR. Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids, cognition, and behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized controlled trial. *Nutrition*. 2012;28(6):670-7.
19. Sinn N, Bryan J, Wilson C. Cognitive effects of polyunsaturated fatty acids in children with attention deficit hyperactivity disorder symptoms: a randomised controlled trial. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2008;78(4-5):311-26.
20. Hariri M, Djazayeri A, Djalali M, Saedisomeolia A, Rahimi A, Abdollahian E. Effect of n-3 supplementation on hyperactivity, oxidative stress and inflammatory mediators in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Malays J Nutr*. 2012;18(3):329-35.
21. Sinn N, Bryan J. Effect of supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients on learning and behavior problems associated with child ADHD. *J Dev Behav Pediatr*. 2007;28(2):82-91.
22. Richardson AJ, Burton JR, Sewell RP, Spreckelsen TF, Montgomery P. Docosahexaenoic acid for reading, cognition and behavior in children aged 7-9 years: a randomized, controlled trial (the DOLAB Study). *PLoS One*. 2012;7(9):e43909.
23. Gustafsson PA, Birberg-Thornberg U, Duchon K, Landgren M, Malmberg K, Pelling H, et al. EPA supplementation improves teacher-rated behaviour and oppositional symptoms in children with ADHD. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2010;99(10):1540-9.
24. Stevens L, Zhang W, Peck L, Kuczek T, Grevstad N, Mahon A, et al. EFA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors. *Lipids*. 2003;38(10):1007-21.
25. Bélanger SA, Vanasse M, Spahis S, Sylvestre MP, Lippé S, L'Heureux F, et al. Omega-3 fatty acid treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Paediatrics and Child Health*. 2009;14(2):89-98.
26. Voigt RG, Llorente AM, Jensen CL, Fraley JK, Berretta MC, Heird WC. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Journal of pediatrics*. 2001;139(2):189-96.
27. Sverige. Livsmedelsverket. Riksmaten - vuxna 2010-11 [Elektronisk resurs] : Livsmedels- och näringsintag bland vuxna i Sverige. Uppsala: Livsmedelsverket; 2012. Hämtad från http://www.slv.se/upload/dokument/rapporter/mat_naring/2012/riksmaten_2010_2011.pdf
28. Papanikolaou Y, Brooks J, Reider C, Fulgoni VL, 3rd. U.S. adults are not meeting recommended levels for fish and omega-3 fatty acid intake: results of an analysis using observational data from NHANES 2003-2008. *Nutrition journal*. 2014;13:31.
29. Sorgi PJ, Hollowell EM, Hutchins HL, Sears B. Effects of an open-label pilot study with high-dose EPA/DHA concentrates on plasma phospholipids and behavior in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Nutrition journal*. 2007;6:16.
30. Joshi K, Lad S, Kale M, Patwardhan B, Mahadik SP, Patni B, et al. Supplementation with flax oil and vitamin C improves the outcome of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*. 2006;74(1):17-21.