

Omega-3-supplementering och dess effekt på blodfetter och endotelfunktion hos barn och ungdomar med fetma och/eller hyperlipidemi

- En systematisk översiktsartikel

Julia Andersson och Stina Andersson

Självständigt arbete i klinisk nutrition 15 hp

Dietistprogrammet 180/240 hp

Handledare: Andrea Mikkelsen

Examinator: Frode Slinde

2017-04-04

Sahlgrenska akademien



Sahlgrenska Akademin
vid Göteborgs universitet
Avdelningen för invärtesmedicin och klinisk nutrition

Sammanfattning

Titel: Omega-3-supplementering och dess effekt på blodfetter och endotelfunktion hos barn och ungdomar med fetma och/eller hyperlipidemi
Författare: Julia Andersson och Stina Andersson
Handledare: Andrea Mikkelsen
Examinator: Frode Slinde
Linje: Dietistprogrammet, 180/240 hp
Typ av arbete: Självständigt arbete i klinisk nutrition, 15 hp
Datum: 2017-04-04

Bakgrund: Hjärt- och kärlsjukdom är en av de vanligaste dödsorsakerna i världen. Fetma, hyperlipidemi, hypertoni och metabola syndromet hos barn kan alla kopplas till dessa sjukdomar senare i livet. Omega-3-supplementering har påvisats som en effektiv strategi för att minska sjuklighet, dödlighet samt riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdom hos vuxna. Trots detta tydliga samband är mekanismens verkan betydligt mindre utforskat på en barn- och ungdomspopulation.

Syfte: Att utvärdera det vetenskapliga underlaget för effekten av omega-3-supplementering på blodfetter och endotelfunktion hos barn och ungdomar med fetma och/eller hyperlipidemi.

Sökväg: Litteratursökningen utfördes i databaserna PubMed, Scopus samt Cochrane Library. Sökorden som användes i olika kombinationer med MeSH-termer var exempelvis *omega-3*, *n-3*, *child*, *adolescent*, *obesity*, *supplement*, *cardiovascular*, *endothelial* och *hyperlipidemia*.

Urvalskriterier: Humanstudier av typen RCT författade på svenska eller engelska. Urvalet begränsades till studier på barn och ungdomar med fetma och/eller hyperlipidemi där effekten av omega-3-supplementering på endotelfunktion och blodfetter hade jämförts med en placebogrupp. Supplementering i form av livsmedel exkluderades.

Datinsamling och analys: Fyra studier inkluderades vilka kvalitetsgranskades med hjälp av Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) *Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier*. Den sammanvägda evidensgraderingen för respektive effektmått utfördes med hjälp av Göteborgs Universitets *Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE*.

Resultat: Sammantaget visade resultaten en signifikant förbättring i endotelfunktion. Resultaten för blodfetter pekade åt olika håll. En studie visade signifikant ökat total kolesterol, LDL och HDL, en visade signifikant högre HDL. En studie visade en signifikant minskning i LDL för både placebo och intervention och en studie visade inga signifikanta förändringar i blodfetter. Svårigheter med sammanvägning av evidens fanns på grund av bristande överensstämmelse och jämförbarhet.

Slutsats: Det finns låg (++) evidensstyrka för att supplementering av omega-3 förbättrar endotelfunktion och HDL samt låg (++) evidensstyrka för att supplementering av omega-3 inte förbättrar LDL, triglycerider och total kolesterol hos barn och ungdomar i riskgrupper för hjärt- och kärlsjukdom. Till följd av den låga evidensstyrkan föreligger det ingen anledning att i dagsläget rekommendera supplementering med omega-3 för att förbättra blodfetter eller endotelfunktion och i förlängningen minska incidensen i hjärt- och kärlsjukdom hos barn och ungdomar med fetma och/eller hyperlipidemi.

Nyckelord: *Omega-3, intervention med omega-3-supplementering fetma, hyperlipidemi, blodfetter, endotelfunktion.*

Abstract

Title: Omega-3-supplementation and its effect on blood lipids and endothelial function in children and adolescent with obesity and/or hyperlipidemia
Author: Julia Andersson and Stina Andersson
Supervisor: Andrea Mikkelsen
Examiner: Frode Slinde
Programme: Programme in dietetics, 180/240 ECTS
Type of paper: Bachelor's thesis in clinical nutrition, 15 higher education credits
Date: April 4, 2017

Background: Cardiovascular disease is one of the most common causes of death worldwide. Obesity, hyperlipidemia, hypertension and metabolic syndrome in children correlates to the prevalence of these diseases later in life. Omega-3-supplementation has been established as an effective strategy to decrease morbidity, mortality and risk factors for cardiovascular disease in adults. Despite this clear connection, the mechanism is less studied in children and adolescents.

Objective: To evaluate the scientific evidence for the effect of supplementation of omega-3 on blood lipids and endothelial function in children and adolescents with obesity and/or hyperlipidemia.

Search strategy: The literature search was performed in the databases PubMed, Scopus and Cochrane Library. Key words used in various combinations along with MeSH-terms were for example *omega-3, n-3, child, adolescent, obesity, supplement, cardiovascular, endothelial and hyperlipidemia*.

Selection criteria: Human studies with RCT, written in Swedish or English. The selection was limited to studies on children and adolescents with obesity and/or hyperlipidemia where the effect of omega-3-supplementation on blood lipids and endothelial function has been compared with placebo. Studies using food as supplementation were excluded.

Data collection and analysis: Four studies were included and their quality was assessed using the *Template for quality review of randomized controlled trials* produced by Swedish agency for health technology assessment and assessment of social services (SBU). The total evidence for each outcome measure was assessed with the *Template foundation of the compiled evidence according to GRADE* produced by University of Gothenburg.

Main results: Altogether the results showed a significant improvement in endothelial function. Concerning blood lipids, the results were not consistent. One study revealed a significant increase of total cholesterol, LDL and HDL; one showed significantly higher HDL. In one study a significant decrease in LDL was revealed for both placebo and intervention. One study revealed no significant differences in blood lipids. Difficulties with assessing the total evidence were observed due to lack of consistency and comparability.

Conclusions: There is weak (++) scientific evidence that supplementation of omega-3 improves endothelial function and HDL and weak (++) scientific evidence that supplementation of omega-3 does not improve LDL, triglycerides and total cholesterol in children at risk for cardiovascular disease. Due to the weak scientific evidence, there are no reasons in the current situation to recommend supplementation of omega-3 to improve endothelial function or blood lipids for a long-term decreased incidence in cardiovascular disease in children or adolescents with obesity or hyperlipidemia.

Keywords: *Omega-3, intervention with omega-3-supplementation, obesity, hyperlipidemia, blood lipids, endothelial function.*

Förkortningar

ALA:	Alfa-linolensyra
BMI:	Body Mass Index = vikt (kg)/längd (m ²)
DHA:	Dokosahexaensyra
EPA:	Eikosapentaensyra
E%:	Energiprocent
FCH:	Familjär kombinerad hyperlipidemi
FH:	Familjär hyperkolesterolemi
FMD:	Flow-mediated dilation
GRADE:	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HDL:	High density lipoprotein
I:	Interventionsgrupp
IDF:	International Diabetes Federation
K:	Kontrollgrupp
LDL:	Low density lipoprotein
MCT:	Medium-chain triglyceride
MeSH:	Medical Subject Headings
NCEP:	National Cholesterol Education Program
NNR:	Nordiska näringsrekommendationer
PUFA:	Polyunsaturated fatty acids
RCT:	Randomized controlled trials
RH:	Reaktiv hyperemi
SBU:	Statens beredning för medicinsk och social utvärdering
VEGF:	Vascular endothelial growth factor
VLDL:	Very low density lipoprotein

Ordförklaringar

Antitrombotisk:	Förhindrande av trombosbildning
Aterogenes:	Åderförkalkningens process vilket leder till ateroskleros
Ateroskleros:	Åderförkalkning, progressiv förfettnig av artärerna då kärlens väggar förtjockas och kärlens elasticitet försämras
Booleska operatorer:	Används för att kombinera sökord samt utöka sökningen
Endotel:	Lager av celler vilka täcker blodkärlens, lymfsystemets och hjärtats insida
Hypertoni:	Tillstånd med ett förhöjt blodtryck i artärerna
Ischemisk hjärtsjukdom:	Sjukdomstillstånd med otillräcklig blodtillförsel till myokardiet som oftast orsakas av aterosklerotiska processer
Kväveoxid:	Ämne vilket kontrollerar den normala relaxationen i glatt muskulatur i bland annat artärerna och arteriolerna
Kylomikroner:	Stora lipoproteinpartiklar
Lipoproteiner:	Proteiner vilka ansvarar för transport av lipider i blodet
NCEP-I:	Diet utformad för att minska intag av fett och kolesterol till rekommenderade nivåer. NCEP-I är första nivån av behandling mot högt blodkolesterol hos de flesta vuxna och barn över två år. NCEP koordineras av <i>The National Heart, Lung, and Blood Institute</i> .
NCEP-II:	En mer restriktiv diet än NCEP-I. Används när en person har eller har haft högt blodkolesterol (även efter NCEP-I-diet i sex till tolv veckor), evidens på ateroskleros, en hjärtinfarkt eller stroke.
Reaktiv hyperemi:	Tillfällig ökning av blodflöde vilket sker efter en kort period av ischemi.
Serum:	Det som kvarstår av blodet efter borttagande av blodkroppar och koagulationsproteiner
Supplementering:	Extra tillförsel av vitaminer och mineralämnen och övriga näringsämnen
Totalkolesterol:	Summan av HDL, LDL och VLDL
Wash-out:	Period mellan interventioner utan testprodukt, för att minska risken att effekt av föregående intervention ska påverka resultat av kommande intervention

Innehållsförteckning

1. Introduktion	7
1.1 Hjärt- och kärlsjukdom.....	7
1.2 Metabola syndromet	7
1.3 Fetma.....	7
1.4 Blodfetter och hyperlipidemi	7
1.5 Omega-3 och hjärt- och kärlsjukdom.....	8
1.6 Problemformulering	9
1.7 Syfte	9
1.8 Frågeställning	9
2. Metod	10
2.1 Inklusions- och exklusionskriterier	10
2.2 Datainsamlingsmetod	10
* Dubbletter redovisas inom parentes	12
2.3 Databearbetning	12
2.4 Granskning av relevans och kvalitet	13
3. Resultat.....	14
3.1 Enskilda studiers kvalitet	14
3.2 Evidensgradering.....	21
4. Diskussion	22
4.1 Metoddiskussion.....	22
4.2 Resultatdiskussion.....	22
4.2.1 Studiepopulation.....	22
4.2.2 Studiemetod och design	23
4.2.3 Kvalitetsbedömning och evidensgradering	25
4.3 Etiska aspekter och mänskliga rättigheter	25
4.4 Omega-3-supplementering och hållbar utveckling	26
4.5 Slutsats	26
5. Referenser.....	28

1. Introduktion

1.1 Hjärt- och kärlsjukdom

Hjärt- och kärlsjukdom är en av de vanligaste dödsorsakerna både i Sverige och globalt ⁽¹⁾. Världshälsoorganisationen (WHO) uppskattar att det i världen dör i snitt 17,1 miljoner människor per år i hjärt- och kärlsjukdom ^(2, 3). I begreppet hjärt- och kärlsjukdom inkluderas hypertoni, ischemisk hjärtsjukdom, hjärtsvikt, perifera artärsjukdomar, blodfetsrubbingar och ateroskleros ⁽⁴⁾. Det finns ett flertal kända riskfaktorer associerade med hjärt- och kärlsjukdom där bland annat hypertoni, hyperlipidemi, diabetes och bukfetma är identifierade. Risken att drabbas av en hjärt- och kärlhändelse ökar med antalet riskfaktorer ⁽⁵⁾. Hos barn med riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdom debuterar och progredierar denna sjukdom redan i barn- och ungdomsåren. Fetma, hyperlipidemi, hypertoni och metabola syndromet hos barn kan alla kopplas till hjärt- och kärlsjukdom senare i livet. Dessa riskgrupper har en begynnande aterogenes i ungdomen som ger sig till känna först i vuxen ålder i form av exempelvis en hjärtinfarkt eller stroke ⁽⁶⁾.

1.2 Metabola syndromet

Metabola syndromet består av ett kluster av riskfaktorer där bukfetma, hyperlipidemi, hyperinsulinemi och hypertoni ingår. *International Diabetes Federation* (IDF) har utarbetat kriterier för metabola syndromet för barn mellan 10–16 år. För att diagnostiseras med metabola syndromet ska tre eller fler kriterier av följande fem kriterier förekomma. Kriterierna korrigeras för ålder och kön och innefattar: (i) bukfetma med ett midjemått >90 percentilen; (ii) triglycerider >150 mg/dl; (iii) HDL-kolesterol (high-density lipoprotein) <40 mg/dl; (iv) systoliskt blodtryck >130 mm Hg eller diastoliskt blodtryck >85 mm Hg; (v) förhöjt fasteglukos i plasma >100 mg/dl eller känd diabetes typ 2. För barn och vuxna över 16 år är midjemåttet istället uttryckt i centimeter och i kriterierna ingår även medicinbehandlad hyperlipidemi och hypertoni. I övrigt är kriterierna identiska ⁽⁷⁾.

1.3 Fetma

Barnfetma är ett allvarligt hälsoproblem. Utbredningen ökar i en hög takt och sjukdomen utgör en stor utmaning ⁽⁸⁾. Övervikt och fetma hos barn har setts följa med upp till vuxen ålder. Risken ökar för att dessa unga vuxna utvecklar följsjukdomar såsom hjärt- och kärlsjukdom redan i tidig ålder ⁽⁹⁾. Bland barn med övervikt och fetma har hypertoni, hyperlipidemi, hyperinsulinemi, insulinresistens samt försämrad endotelfunktion upptäckts redan i ung ålder ⁽¹⁰⁾. Dessa tillstånd accelererar aterogenesen ⁽⁶⁾. Fetma klassificeras som body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m² och för barn och ungdomar korrigeras värdet för ålder och kön, även kallat iso-BMI ⁽¹¹⁾.

1.4 Blodfetter och hyperlipidemi

Hyperlipidemi speglar en blodfetsprofil som tydligt ökar risken för hjärt- och kärlsjukdom. Vid hyperlipidemi ses ett förhöjt totalkolesterol i fasta, förhöjda triglyceridvärden eller en kombination av de två. Begreppet hyperlipidemi innefattar även onormala halter av lipoproteiner med ett förhöjt LDL-kolesterol (low-density lipoprotein), samt lågt HDL-kolesterol i förhållande till referensvärden ⁽¹²⁾, se **Tabell 1**. Hyperlipidemi kan också vara ärftligt och finns i former som familjär hyperkolesterolemi (FH) och familjär kombinerad hyperlipidemi (FCH). FH innebär förhöjda nivåer av LDL ⁽¹³⁾ och FCH innebär förhöjt totalkolesterol samt triglycerider ⁽¹⁴⁾. Den främsta behandlingsstrategin för barn med hyperlipidemi är livsstilsförändring med fokus på kost och fysisk aktivitet. Som tillägg till livsstilsförändring och vid ärftlig hyperlipidemi behandlas barnen med läkemedel så som statiner ⁽¹⁵⁾.

I blodet transporteras fett som absorberats från tarmen i form av lipoproteiner, även kallat blodfetter. Det finns olika sorters lipoproteiner och de klassificeras efter andel fett och protein, samt struktur och densitet. Lipoproteinerna delas in i huvudklasserna kylomikroner, VLDL (very-low-density lipoprotein), LDL och HDL. LDL betecknas ibland som "det onda" kolesterolet eftersom LDL ansamlas i blodkärlen och bildar plack, även kallat ateroskleros. Aterosklerosen ökar i sin tur risken att drabbas av en hjärt- och kärlhändelse. HDL kallas istället "det goda" kolesterolet eftersom det binder upp fett som ansamlats i kärlen och har en skyddande effekt mot ateroskleros ^(4, 16).

Tabell 1. Referensvärden blodfetter 2–19 år ⁽¹⁷⁾

	Normalt	Gränsvärde	Patologiskt
Totalkolesterol (mg/dl)	<170	170 – 199	≥ 200
LDL-kolesterol (mg/dl)	<110	110 – 129	≥ 130
HDL-kolesterol (mg/dl)	>45	40 – 45	<40
Triglycerider (mg/dl) 0 – 9 år	<75	75 – 99	≥ 100
10 – 19 år	<90	90 – 129	≥ 130

1.5 Omega-3 och hjärt- och kärlsjukdom

Omega-3 är en grupp av fleromättade fettsyror med olika längd och olika funktioner i kroppen. Fettsyrorna utgörs av bland annat alfa-linolensyra (ALA), eikosapentaensyra (EPA) och dokosahexaensyra (DHA) som alla är nödvändiga när kroppen ska bygga och reparera celler. De deltar i regleringen av blodtrycket, påverkar njurarnas funktion samt immunförsvaret. Omega-3 har även funktionen att minska blodets levringsförmåga vilket i sin tur minskar risken för blodpropp ⁽¹⁸⁾.

Alfa-linolensyra måste tillföras via kosten och förekommer i vegetabilier såsom raps-, linfröolja och valnötter. EPA och DHA kan till viss del bildas ur ALA men förekommer också i animaliska produkter, särskilt i marina livsmedel där fet fisk är den största källan ⁽¹⁸⁾. Enligt de nordiska näringsrekommendationerna bör barn få i sig en mängd omega-3 per dag som motsvarar en energiprocent (E%) av det totala energiintaget ⁽¹⁹⁾.

Fettsyrorna i omega-3 har visat sig ha unika egenskaper gällande hjärt- och kärlsjukdomar. Detta tydliggjordes när ett samband påvisades mellan inuiters höga intag av omega-3 och låg incidens i hjärt- och kärlsjukdom. De erhöll omega-3-fettsyrorna DHA och EPA genom ett högt intag av fet fisk samt fett från val och säl ⁽²⁰⁾. De specifika mekanismerna bakom omega-3 och dess fördelaktiga effekter på hjärt- och kärlhälsa är ännu inte fullt klarlagda. Studier indikerar att omega-3-fettsyrorna bland annat kan vara antiinflammatoriska, antitrombotiska, blodtryckssänkande, sänka förhöjda blodfetter (framförallt triglycerider och VLDL), hämma aterosklozesen samt stimulera kärlvidgning genom kväveoxid-inducerad relaxation i endotelet ⁽²⁰⁻²²⁾.

Det finns växande evidens för att intag av omega-3 kan förbättra endotelfunktionen genom fettsyrornas påverkan på aterosklozesen. En möjlig mekanism bakom den förbättrade endotelfunktionen tros förklaras av att omega-3 ger en minskad produktion av inflammatoriska cytokiner och en ökad frisättning av kväveoxid, som i sin tur förbättrar den endotelberoende kärlvidgningen ⁽²³⁾.

Endotel dysfunktion karakteriseras av en minskning av biotillgängligheten för käravidgande ämnen, så som kväveoxid, och ses som en stor bidragande orsak till ateroskleros och hjärt- och kärlsjukdom ⁽²³⁾. Tillstånd som hyperkolesterolemi, högt blodtryck och diabetes är associerat med endotel dysfunktion ⁽²⁴⁾. Andra mer nyupptäckta tillstånd som även de är associerade med endotel dysfunktion är bland annat fetma, inflammation och fysisk inaktivitet ⁽⁶⁾. Endotelcellerna har en viktig roll i att reglera kärlets tonus och struktur. Detta genom att skapa en antitrombotisk yta på insidan av kärlet, bibehålla vaskulär tonus genom att frisätta bland annat kväveoxid samt skapa en yta där leukocyter har svårt att fästa ⁽²⁴⁾. Dysfunktionen leder därmed till ökad förekomst av inflammation och trombosbildning i endotelet ⁽²⁴⁾. Förändringar i endotelet anses vara det tidigaste tecknet på ateroskleros ⁽⁶⁾.

En ökad prevalens av hjärt- och kärlsjukdom medför en stor kostnad för samhället och en förebyggande behandling är ekonomiskt fördelaktigt ^(25, 26). Att läkemedelsbehandla barn blir allt vanligare samtidigt som tillgången på läkemedel anpassade och utvärderade för barn är otillräcklig. Läkemedelsbiverkningar hos barn skiljer sig från vuxna och kan vara svåra att identifiera och tolka vilket innebär ökade säkerhetsrisker för barnen ⁽²⁷⁾. Omega-3 har till skillnad från hjärtmediciner färre biverkningar och anses som ett säkert ämne att inta. Flertalet studier och metaanalyser har påvisat att intag av omega-3 är en effektiv strategi för att minska sjuklighet, dödlighet samt riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdom hos vuxna individer ⁽²⁸⁾. Trots detta tydliga samband är mekanismens verkan betydligt mindre utforskat på en barn- och ungdomspopulation.

1.6 Problemformulering

I dagsläget finns det ett stort forskningsunderlag för omega-3-fettsyrornas effekter på riskfaktorer och hjärt- och kärlsjukdom hos vuxna. Riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdom ses idag redan i tidig ålder hos barn och ungdomar i riskgrupper, men forskningsunderlaget är här betydligt mindre. Genom denna systematiska översiktsartikel kommer det undersökas om supplementering av omega-3 har effekt även hos barn och ungdomar i riskgrupper för hjärt- och kärlsjukdom.

1.7 Syfte

Syftet med denna systematiska översiktsartikel var att utvärdera det vetenskapliga underlaget för effekten av omega-3-supplementering på endotelfunktion och blodfetter hos barn och ungdomar med fetma och/eller hyperlipidemi.

1.8 Frågeställning

Vilken effekt har supplementering med omega-3 på endotelfunktion och blodfetter (totalt kolesterol, HDL, LDL samt triglycerider) hos barn i utvalda riskgrupper för hjärt- och kärlsjukdom?

2. Metod

Denna systematiska översiktsartikel baserades på studier om omega-3-supplementering till barn i två utvalda riskgrupper för hjärt- och kärlsjukdom. Riskgrupperna var barn med fetma och/eller hyperlipidemi och de undersökta effektmåten var blodfetter och endotelfunktion. Litteratursökningen utfördes i databaserna PubMed, Scopus samt Cochrane Library för att hitta studier som behandlade frågeställningen.

2.1 Inklusions- och exklusionskriterier

Studiedeltagarna skulle vara barn i ett urval av riskgrupper för hjärt- och kärlsjukdom. Riskgrupperna innefattades av barn med fetma och/eller hyperlipidemi. Barnen skulle vara i åldrarna 2–19 år. Supplementering med omega-3 som intervention oavsett dos var ett inklusionskriterium. Studier där omega-3 i form av livsmedel använts exkluderades. Studien skulle ha genomförts med en kontrollgrupp som fick placebo och endast humanstudier accepterades. De valda effektmåten skulle vara primära eller sekundära effektmått i studien. Studier skrivna på annat språk än svenska och engelska exkluderades.

2.2 Datainsamlingsmetod

Sökningarna genomfördes vid fem tillfällen. Se **Tabell 2**. MeSH-termer och dess varianter samt synonymer användes i sökningarna. De booleska operatorerna AND och OR användes för att göra sökningen i databaserna mer specifik. De nyckelord som extraherades ur frågeställningen under första sökningen var *Omega-3*, *Child*, *Obesity* och *Adolescent* då MeSH-termen *Child* endast innefattar barn 2–12 år. Förutom att inkludera MeSH-termen *Omega-3* användes även varianterna *Omega 3* samt *n-3*. Under andra sökningen inkluderades även nyckelorden *Overweight*, *Cardiovascular*, *Endothelial* och *Dietary*. *Overweight* tillkom som nyckelord då ordet var högre upp i hierarkin gällande MeSH-termer, vilket gjordes för att bredda sökningen och resultera i fler artiklar. De tre övriga nyckelorden lades till för att smalna av sökningarna och resultera i mer relevanta artiklar. För att ytterligare avgränsa sökningen lades nyckelorden *Hyperlipidemia* och *Blood lipid* till under tredje sökningen. Eftersom endast MeSH-termer tidigare använts för att definiera populationen gjordes även ett antal sökningar för att eventuellt hitta artiklar som ännu inte fått MeSH-termer. Därför gjordes sökningar på *Child*, *Children*, *Pre-school* och *Adolescent*. I vissa sökningar användes inte RCT som sökfilter för att minska risken att begränsningar i databasen skulle sälla bort relevanta artiklar.

Tabell 2. Beskrivning av litteratursökning

Sökning	Databas	Datum	Sökord, fri sökning	Avgränsningar	Antal träffar	Antal utvalda artiklar*	Referenser till utvalda artiklar
1.	PubMed	18/1	(omega-3 OR omega 3) child AND obesity	-	88	6	(29-34)
2.	PubMed	18/1	(omega-3 OR omega 3) child AND obesity	RCT Human	11	3 (3)	(29, 31, 32)
3.	PubMed	18/1	(omega-3 OR omega 3) child AND obesity AND supplement	Human	20	2 (2)	(31, 33)
4.	PubMed	18/1	(omega-3 OR omega 3 OR n-3) child AND obesity	RCT Human	17	3 (3)	(29, 31, 32)
5.	PubMed	18/1	(omega-3 OR omega 3) adolescent AND obesity	Human	79	5 (4)	(30-33, 35)

6.	PubMed	18/1	(omega-3 OR omega 3 OR n-3) adolescent AND obesity AND supplement	Human	25	3 (3)	(31, 33, 35)
7.	Scopus	18/1	(omega-3 OR omega 3 OR n-3) child AND obesity	Article Human	106	6 (5)	(29, 31-34, 36)
8.	Scopus	18/1	(omega-3 OR omega 3 OR n-3) child AND obesity AND supplement	-	34	3 (2)	(31, 33, 37)
9.	Scopus	18/1	(omega-3 OR omega 3 OR n-3) adolescent AND obesity	Article	105	5 (5)	(31-33, 35, 36)
10.	Scopus	18/1	(omega-3 OR omega 3 OR n-3) adolescent AND obesity AND supplement	Article	25	3 (3)	(31, 33, 35)
11.	Cochran e	18/1	(omega-3 OR omega 3 OR n-3) child obesity	-	33	4 (4)	(29, 31-33)
12.	Cochran e	18/1	(omega-3 OR omega 3 OR n-3) adolescent AND obesity	-	29	4 (4)	(31-33, 35)
13.	PubMed	23/1	(omega-3 OR omega 3 OR n-3) child (obesity OR overweight) dietary	Human	107	5 (5)	(29-31, 33, 34)
14.	PubMed	23/1	(omega-3 OR omega 3 OR n-3) child AND diet AND cardiovascular	Human	65	2 (2)	(30, 33)
15.	PubMed	23/1	(omega-3 OR omega 3 OR n-3) diet AND endothelial	Human	5	1 (0)	(38)
16.	PubMed	23/1	(omega-3 OR omega 3 OR n-3) child AND obesity	Human	187	6 (6)	(29-34)
17.	PubMed	23/1	(omega-3 OR omega 3 OR n-3) adolescent AND obesity AND diet	Human	75	3 (3)	(30, 31, 33)
18.	PubMed	23/1	(omega-3 OR omega 3 OR n-3) child AND fishoil AND cardiovascular	Human	83	2 (2)	(36, 38)
19.	PubMed	23/1	(omega-3 OR omega 3 OR n-3) child (obesity OR overweight)	RCT Human	20	3 (3)	(29, 31, 32)
20.	PubMed	24/1	(child OR children OR pre-school OR adolescent) dietary AND intake AND obesity (omega-3 OR omega 3 OR n-3)	Human	64	3 (3)	(29, 33, 34)
21.	Scopus	24/1	(child OR children OR pre-school OR adolescent) dietary AND intake AND obesity AND omega-3 OR omega 3 OR n-3	Article Human	73	5 (5)	(29, 31, 33-35)
22.	PubMed	24/1	(omega-3 OR omega 3 OR n-3 OR fish OR dietary) obesity (child OR children OR pre-school OR adolescent) cardiovascular	RCT Human	163	1 (1)	(35)

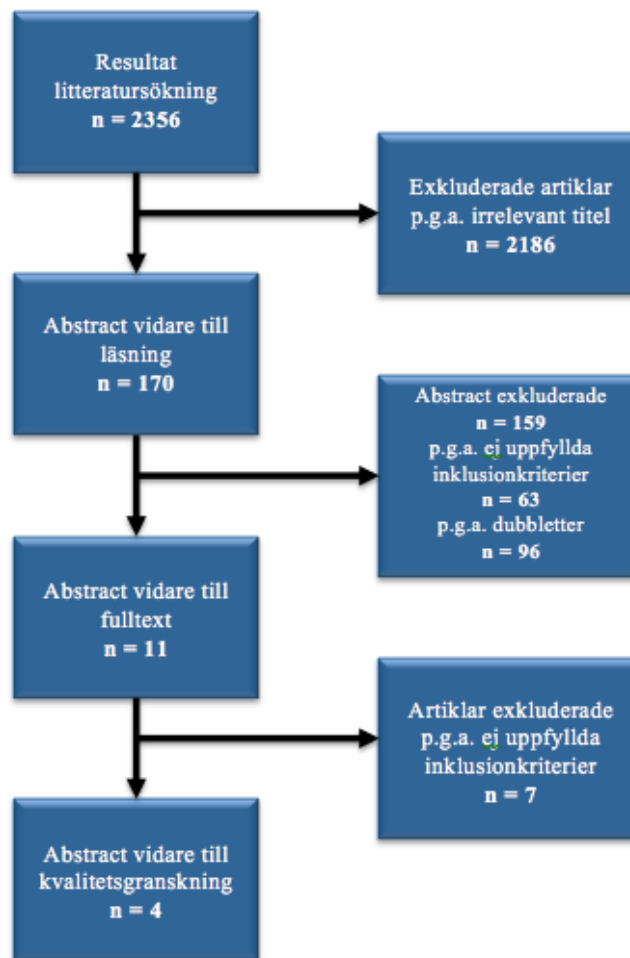
23.	PubMed	26/1	(omega-3 OR omega 3 OR n-3) child AND hyperlipidemia	RCT Human	5	2 (1)	(38, 39)
24.	PubMed	26/1	(omega-3 OR omega 3 OR n-3) child AND blood AND lipid	RCT Human	176	6 (6)	(29, 31, 32, 36, 38, 39)
25.	PubMed	27/1	(omega-3 OR omega 3 OR n-3) adolescent AND hyperlipidemia	RCT Human	17	2 (2)	(38, 39)
26.	PubMed	27/1	(omega-3 OR omega 3 OR n-3) adolescent AND blood AND lipid	RCT Human	216	6 (6)	(31, 32, 35, 36, 38, 39)
27.	Scopus	27/1	(omega-3 OR omega 3 OR n-3) child AND blood AND lipid	Article	231	6 (6)	(29, 32, 33, 36-38)
28.	Scopus	27/1	(omega-3 OR omega 3 OR n-3) child AND hyperlipidemia	Article	21	1 (1)	(38)
29.	Scopus	27/1	(omega-3 OR omega 3 OR n-3) adolescent AND blood AND lipid	Article	251	5 (5)	(32, 33, 35, 36, 38)
30.	Scopus	27/1	(omega-3 OR omega 3 OR n-3) adolescent AND hyperlipidemia	Article	25	1 (1)	(38)
Totalt antal studier					2356	11	

* Dubletter redovisas inom parentes

2.3 Databearbetning

De 30 litteratursökningar som utfördes resulterade i totalt 2356 träffar. Samtliga artiklar lästes på titelnivå och 2186 artiklar exkluderades därefter på grund av irrelevant titel eller ej uppfyllda inklusionskriterier. Resterande 170 artiklar hade relevant titel och abstracts lästes. Efter läsning av abstract exkluderades 159 artiklar. Av 159 abstract var 96 stycken dubletter. De mest återkommande och viktigaste anledningarna till att artiklar exkluderades vid läsning av abstract var att de rörde foster och moderns hälsa, andra ej inkluderade sjukdomar, att interventionen hade utförts på friska individer eller att studiens syfte var att undersöka cellernas sammansättning av omega-3-fettsyror.

Efter läsning på abstract-nivå återstod elva artiklar som uppfyllde inklusionskriterierna och ansågs relevanta. Artiklarna lästes i fulltext och därefter exkluderades sju av dem. En artikel saknade intervention och mätte omega-3 intag med 24 h-recall⁽³⁴⁾. En annan artikel exkluderades eftersom den saknade placebo-grupp och jämförde omega-3-supplementering med metforminbehandling hos barn med insulinresistens⁽³²⁾. På grund av att fulltext endast fanns tillgänglig på ungerska uteslöts ytterligare en⁽³³⁾. Ytterligare två artiklar exkluderades eftersom de inte undersökt valda effektmått för översiktsartikeln^(30,31). Vidare uteslöts en artikel eftersom de inte använt omega-3 som enskild intervention⁽²⁹⁾. Ytterligare en artikel exkluderades när det efter vidare läsning upptäcktes att det inte var någon RCT⁽³⁷⁾. Slutligen inkluderades fyra artiklar till översiktsartikeln. Samtliga angav blodfetter som effektmått medan endast tre inkluderade endotelfunktion. För flödesschema se **Figur 1**.



Figur 1. Beskrivning av databearbetning

2.4 Granskning av relevans och kvalitet

Vid kvalitetsgranskning av studierna användes Statens beredning för medicinsk och social utvärderings (SBU) *Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier* ⁽⁴⁰⁾. Mallen användes för att bedöma risken för systematiska fel gällande selektion, behandling, bedömning, bortfall, rapportering och intressekonflikt i studierna. Varje effektmått granskades var för sig. Efter granskning av varje enskild del gjordes en sammanvägning för att konkludera den totala risken för systematiska fel. Risken graderades till antingen låg, medelhög eller hög risk för systematiska fel vilket översattes till hög, medelhög respektive låg studiekvalitet. Granskningen av de respektive artiklarna utfördes individuellt och konsensus nåddes efter gemensam diskussion.

Efter kvalitetsgranskning utfördes en sammanvägning av studierna. Detta för att bedöma evidensen för varje enskilt effektmått för effekten av omega-3-supplementering hos barn med fetma och/eller hyperlipidemi som riskfaktor för hjärt- och kärlsjukdom. Effektmåtten som bedömdes var blodfetter och endotelfunktion. För bedömningen användes mallen från avdelning för invärtes medicin och klinisk nutrition vid Göteborgs Universitet "*Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE*". Kategorierna som bedöms och ligger till grund för evidensgraderingens slutresultat är risk för bias, överrensstämmelse mellan studierna, överförbarhet, precision och publikationsbias. De graderingar för evidensstyrka som kan sättas enligt GRADE är hög (++++), måttlig (+++), låg (++) eller mycket låg (+).

3. Resultat

3.1 Enskilda studiers kvalitet

Nedan följer en beskrivning av de granskade studierna och deras kvalitetsbedömning. Sammanfattning av studiernas resultat ses i **Tabell 3** och **Tabell 4**.

M.M. Engler et al., 2004: Docosahexaenoic acid restores endothelial function in children with hyperlipidemia: results from the EARLY Study ⁽³⁸⁾

Syftet med studien var att undersöka effekten av DHA-supplementering och kost enligt National Cholesterol Education Program Step II (NCEP-II). Endotelfunktion och biomarkörer för oxidativ stress, inflammation och assymetrisk dimetylarginin (ADMA) hos barn med familjär hyperkolesterolemi (FH) eller en fenotyp av familjär kombinerad hyperlipidemi (FCH) skulle undersökas.

Studiepopulationen bestod av 20 barn med FH eller FCH. Av deltagarna hade tolv stycken FH och åtta stycken FCH. Åldersspannet på barnen var 9–19 år. Deltagare uteslöts om de hade någon kronisk systemisk sjukdom med eller utan sekundär hyperlipidemi eller var rökare. Baslinjevärden var i genomsnitt 282 mg/dl för total kolesterol, 213 mg/dl för LDL, 48 mg/dl för HDL och 139 mg/dl för triglycerider. För flow-mediated dilatation (FMD) var genomsnittet 5,9 %.

Studien var en dubbelblindad randomiserad studie med cross-over design. Deltagarna randomiserades till två grupper. Studien inleddes med en sex veckor lång stabiliseringsperiod på NCEP-II kost. Denna kost åts av deltagarna under hela studieperioden. Samtal med dietist skedde vid start, efter två veckor och sedan var sjätte vecka till studiens slut. Efter stabiliseringsperiod fick den ena gruppen supplementering i form av sex kapslar per dag innehållande 1200 mg DHA. Den andra gruppen fick sex kapslar per dag innehållande majs- och sojaolja som placebo. Perioden med supplementering och placebo varade i sex veckor med efterföljande sex veckor lång wash-out-period. Därefter cross-over i ytterligare sex veckor. Följsamheten till supplementeringen mättes genom att räkna kvarvarande kapslar och nivåerna av DHA mättes i blodet. Deltagarna kontaktades mellan dietistsamtalen samt att det utfördes 24h-recall inför varje samtal med dietist, för att kontrollera följsamhet till kosten. Andra livsstilsförändringar som fysisk aktivitet följdes ej upp. Blod- och urinprover togs vid start och sedan vid varje periods slut, alltså var sjätte vecka för att undersöka blodfetter, ADMA och biomarkörer för oxidativ stress och inflammation. Nivåerna av blodfetter fastställdes med enzymatiska metoder. FMD, som ett mått på endotelfunktion, mättes med ultraljud i arteria brachialis i överarmen vid samma tidpunkt som övriga prover. Inga biverkningar av supplementeringen rapporterades.

Efter DHA-supplementering kunde en signifikant ökning i total kolesterol ($p < 0,01$), LDL ($p < 0,001$) och HDL ($p < 0,001$) ses jämfört med perioden på NCEP-II diet. P-värde saknades för DHA-påverkan på triglycerider. FMD ökade signifikant efter DHA-supplementering jämfört med baslinje ($p < 0,001$), diet ($p < 0,002$) och placebo ($p < 0,012$).

Studiekvaliteten bedömdes som medelhög/hög då risken för systematiska fel bedömts som medelhög/låg för både endotelfunktion och blodfetter. Personen som utvärderade resultatet för endotelfunktion var blindad. Hur utvärderingen gått till gällande blodfetter framkom inte. Grupperna var väl balanserade vid baslinjen och det fanns inget bortfall. Dock angavs ej randomiseringsmetod, vilket gjorde att studiekvaliteten sänktes. Författarna angav ej huruvida bindningar och jäv existerade eller inte och intressekonfliktbias kunde inte uteslutas.

F. Dangårdt et al., 2010: Omega-3 fatty acid supplementation improves vascular function and reduces inflammation in obese adolescents ⁽³⁵⁾

Syftet med studien var att undersöka effekten av n-3 supplementering på vaskulär funktion och struktur och den möjliga kopplingen till inflammation och oxidativ stress hos obesa ungdomar.

Studiepopulationen bestod av 25 ungdomar med medel-BMI 33,8 kg/m² vid baslinjen. Medelåldern var 15,7 ± 1 år med ett åldersspann på 14 till 17 år. Deltagare uteslöts om de rökte eller hade en följsamhet under 75 %. Baslinjevärdena var i genomsnitt 162,4 mg/dl för total kolesterol, 92,8 mg/dl för LDL, 50,3 mg/dl för HDL, 50,3 mg/dl för triglycerider.

Studien var en dubbelblindad randomiserad studie med cross-over design. Deltagarna randomiserades till två grupper. Studien var uppdelad i två interventionsperioder på tolv veckor vardera med en sex veckor lång wash-out-period mellan interventionerna. Under den ena perioden fick deltagarna tio kapslar dagligen med ett sammanlagt innehåll på 1200 mg DHA och EPA. Kapslarna innehöll även 100 mg gammalinolensyra samt 18 mg vitamin E. Under den andra perioden fick deltagarna tio kapslar dagligen innehållandes medium-chain triglycerides (MCT-fett) som placebo. Förutom interventionen ombads deltagarna att behålla sin vanliga livsstil avseende kost och fysisk aktivitet. Kosten kontrollerades med hjälp av Food-frequency questionnaire (FFQ) och fysisk aktivitet kontrollerades vid provtagningarna. Inga förändringar observerades. Följsamhet mättes genom att räkna kvarvarande kapslar samt att deltagarna förde protokoll över konsumerade kapslar. Blodprover togs vid rekrytering, efter interventionsperioderna och efter wash-out-period för att undersöka blodfetter samt kontrollera att nivåerna av n-3 återgått till baslinjevärden innan cross-over. Nivåerna av blodfetter fastställdes med enzymatiska metoder. Vaskulär funktion i form av reaktiv hyperemi (RH) mättes efter varje interventionsperiod med hjälp av perifer arteriell tonometri i fingertoppen. Biverkningar angavs ej. För att uppnå 80 % power beräknades antalet deltagare behöva uppgå till 23 stycken.

En signifikant minskning i LDL kunde ses i båda grupperna jämfört med baslinjevärden. En minskning med 8 % observerades i interventionsgruppen och en minskning med 13 % i placebogruppen ($p = 0,047$). Det sågs ingen signifikant skillnad gällande övriga blodfetter i de olika grupperna. En signifikant ökning i RH observerades med n-3-behandling jämfört med placebo ($p = 0,01$) avseende vaskulär funktion.

Studiekvaliteten bedömdes som medelhög för både endotelfunktion och blodfetter. Risken för systematiska fel bedömdes som medelhög. Randomiseringen gjordes med en lämplig metod. Det var ett lågt bortfall men analys av bortfallet redovisades ej. Dessutom framgick det inte huruvida bortfallet var jämt fördelat mellan grupperna eller ej, vilket gjorde att studiekvaliteten sänktes. Grupperna var balanserade vid baslinjen och följsamheten var acceptabel för båda grupperna. Baslinjevärden för endotelfunktion saknades vilket gav en ökad risk för systematiska fel men inte tillräckligt för att dra ner den slutgiltiga bedömningen. För effektmåttet blodfetter visades inga ytterligare brister. Ingen författare angav intressekonflikter.

E. Verduci et al., 2014: Blood lipids profile in hyperlipidemic children undergoing different dietary long chain polyunsaturated supplementations: a preliminary clinical trial ⁽³⁹⁾

Syftet med studien var att undersöka om supplementering med DHA eller supplementering med kombinationen DHA och EPA kan ha olika effekt på blodfetter hos barn med primär hyperlipidemi.

Studiepopulationen bestod av 36 barn med primär hyperlipidemi som uppfyllde kriterierna enligt National Cholesterol Education Program. Av deltagarna hade 25 barn misstänkt familjär hyperkolesterolemi. Alla var normalviktiga. Medelåldern var $10,3 \pm 2,9$ år med ett åldersspann på 8–13 år. Deltagare uteslöts om de hade någon kronisk systemisk sjukdom, sekundär hyperlipidemi, fått supplementering med n-3 LCPUFA de senaste tolv månaderna, gick på en fettsnål diet vid rekrytering eller deltog i en annan studie. Baslinjevärdena var i genomsnitt 252 mg/dl för total kolesterol, 175,3 mg/dl för LDL, 60,2 mg/dl för HDL och 82,4 mg/dl för triglycerider.

Studien var dubbelblindad och deltagarna randomiserades via datorprogram till tre grupper. Randomiseringen skedde i block om sex personer och den var stratifierad enligt ålder och kön. Studien startade med en stabiliseringsperiod i åtta veckor med en diet kontrollerad avseende fettmängd i form av National Cholesterol Education Program Step I (NCEP-I). Sedan följde en 16 veckor lång intervention. Första gruppen fick en kapsel per dag innehållande 500 mg DHA. Andra gruppen fick en kapsel per dag innehållande 500 mg DHA och EPA i kombination. Tredje gruppen var kontrollgrupp och fick en kapsel per dag innehållandes 500 mg vetegroddsolja som placebo. Förutom interventionen ombads deltagarna att behålla sin vanliga livsstil under studietiden. Följsamhet till NCEP-I-kosten kontrollerades med FFQ. Andra livsstilsförändringar följdes ej upp. Följsamhet till intervention mättes genom att räkna kvarvarande kapslar samt mätning av DHA-koncentration i plasmafosfolipider. För att undersöka blodfetsprofil samlades blodprover in vid rekrytering, efter stabiliseringsperiod samt efter interventionen. Nivåerna av blodfetter fastställdes med enzymatiska metoder. Interventionen tolererades väl och inga biverkningar rapporterades. För att uppnå 80 % power beräknades antal deltagare behöva uppgå till 34 deltagare per grupp.

Ingen signifikant skillnad observerades vid baslinjen mellan de tre grupperna. Efter interventionen sågs även där inga signifikanta skillnader mellan grupperna avseende blodfetter. Till följd av ekonomiska problem rekryterades endast tolv personer per grupp och power på 65 % uppnåddes. Följsamheten uppmättes till över 96 % i samtliga grupper.

Studiekvaliteten bedömdes som hög eftersom risken för systematiska fel bedömts som låg. Blockrandomisering utfördes utan angivna skäl men en tydlig beskrivning av hur randomiseringen gått till fanns beskrivet. Risken för övriga systematiska fel bedömdes som låg, vilket gjorde att blockrandomiseringen inte sänkte den totala bedömningen. Vad som mer stärkte studiekvaliteten var att studien inte hade något bortfall samt att det var tydligt angivet att utvärdering av resultaten skedde innan randomiseringskoderna brutits. Ett tydligt och beskrivande studieprotokoll fanns även tillgängligt. Ingen författare angav intressekonflikter.

A. Ahmadi et al., 2014: The effects of vitamin E and omega-3 PUFAs on endothelial function among adolescents with metabolic syndrome ⁽³⁶⁾

Syftet med studien var att undersöka effekten av vitamin E och omega-3 PUFAs på indikatorer för endotelfunktion hos ungdomar med metabola syndromet.

Studiepopulationen bestod av 53 ungdomar som alla uppfyllde kriterierna för metabola syndromet enligt *International Diabetes Federation* (IDF). Medelåldern för interventionsgruppen var 17 ± 3 år och medelåldern för kontrollgruppen var 17 ± 2 år. Åldersspannet var 10–18 år. Deltagare uteslöts om de hade någon underliggande genetisk-, endokrin- eller kronisk sjukdom, nyligen behandlats med antioxidativa läkemedel eller läkemedel med påverkan på kroppsvikt. För total kolesterol var baslinjevärdena i genomsnitt 178,7 mg/dl och 197,5 mg/dl för interventionsgrupp respektive kontrollgrupp. För LDL var genomsnittsvärdena 107,2 mg/dl respektive 119,8 mg/dl. För HDL var genomsnittsvärdena 39,1 mg/dl respektive 33,2 mg/dl och för triglycerider var det 162,3 mg/dl för interventionsgrupp och 218,6 mg/dl för kontrollgrupp. För vascular endothelial growth factor (VEGF) var baslinjevärdena i genomsnitt 211,9 pg/dl och 133,7 pg/dl för interventionsgrupp respektive kontrollgrupp.

Studien var dubbelblindad och deltagarna randomiserades till tre grupper. Interventionen varade i åtta veckor. Första gruppen fick en kapsel per dag innehållande 400 IU vitamin E. Andra gruppen fick en kapsel per dag innehållande 2400 mg omega-3. Tredje gruppen var kontrollgrupp och fick en placebokapsel. Gruppen med vitamin E-intervention har inte ingått i analysen i översiktsartikeln. Utöver interventionen behöll deltagarna sin vanliga medicin genom hela studien. Följsamhet till intervention mättes genom att räkna kvarvarande kapslar. Inga rekommendationer eller råd om livsstilsförändringar utöver interventionen gavs. Antropometriska mätningar och blodprov gjordes vid rekrytering samt efter interventionsperioden för att undersöka blodfetter, glukos och insulin. Nivåerna av blodfetter fastställdes med enzymatiska metoder. Vaskulär funktion mättes med VEGF i samma blodprov. Biverkningar angavs ej.

En signifikant ökning i HDL kunde ses i interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen. P-värde saknades. Resultaten visade ingen signifikant skillnad gällande de övriga blodfetterna efter intervention. Interventionsgruppen hade en signifikant minskning av VEGF inom gruppen ($p = 0,001$). Efter multivariat linjär regressionsanalys sågs en signifikant minskning av VEGF hos interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen ($p = 0,012$).

Studiekvaliteten bedömdes som medelhög eftersom risken för systematiska fel bedömts som medelhög för samtliga effektmått. Studien hade ett bortfall som var balanserat mellan grupperna. Orsaken till bortfallet var dock inte analyserat och det framkom inte om bortfallet hanterats statistiskt. Tillvägagångssätt för randomisering framkom inte. De mätta variablerna var balanserade mellan grupperna vid baslinjen. Följsamheten uppgavs vara god. Samtliga författare angav inga intressekonflikter.

Tabell 3. Beskrivning av inkluderade studier

	Studie-design	Studiepopulation	Intervention	Bortfall och följsamhet	Studiekvalitet
Engler et al., 2004, USA	RCT	n = 20 (♀9, ♂11) Ålder: 9–19 år Medel-BMI: 21 ± 4 kg/m ² 12 barn med FH 8 barn med FCH	Samtliga: stabiliseringsperiod på diet i 6 veckor (NCEP-II). I: Sex kapslar innehållande 1200 mg DHA + diet. K: Sex kapslar innehållande 1200 mg majs/sojaolja + diet. Duration: 6 veckor intervention/kontroll + 6 veckor washout + 6 veckor intervention/kontroll (cross-over).	Bortfall 0 %. Följsamhet mättes och uttrycktes vara mycket god.	Endotelfunktion: Hög/Medelhög Blodfetter: Hög/Medelhög
Dangårdt et al., 2010, Sverige	RCT	n = 25 (♀14, ♂11) Ålder: 14–17 år (medel: 15,7 ± 1 år) Medel-BMI: 33,8 kg/m ²	I: Tio kapslar innehållande 1200 mg n-3 (930 mg EPA, 290 mg DHA) + 100 mg GLA, 18 mg vitamin E). K: Tio kapslar innehållande 1200 mg MCT. 10 kapslar per dag. Duration: 12 veckor intervention/kontroll + 6 veckor washout + 12 veckor intervention/kontroll (cross-over).	Bortfall 17 %. Följsamhet mättes men redovisas ej, <75 % följsamhet ledde till exklusion.	Endotelfunktion: Medelhög Blodfetter: Medelhög
Verduci et al., 2014, Italien	RCT	n = 36 (♀17, ♂19) Ålder: 8–13 (medel: 10,3 ± 2,9 år) Primär hyperlipidemi Normalviktiga	Samtliga: stabiliseringsperiod på diet i 8 veckor (NCEP-I). I1: En kapsel 500 mg DHA. I2: kapsel 500 mg DHA+EPA (45,6 % DHA, 41,6 % EPA). K: En kapsel 500 mg vetegroddsolja (58,5 % linolsyra, 7,1 % linolensyra, 12,8 % oljesyra). 1 kapsel per dag. Duration: supplementering/kontroll i 16 veckor.	Bortfall 0 %. Följsamheten i grupperna var 96,5 % (DHA), 96,9 % (DHA+EPA), 96,7 % (Kontroll).	Blodfetter: Hög
Ahmadi et al., 2014, Iran	RCT	n = 53 (♀16, ♂37) Ålder: 10-18 år (medel (I): 17 ± 3 medel (K): 17 ± 2 år) Metabola syndromet enligt <i>IDF</i> ⁽⁷⁾ .	I: En kapsel 2400 mg omega-3. K: En kapsel placebo. Innehåll framkommer ej. Duration: supplementering/kontroll i 8 veckor.	Bortfall 12 %. Följsamheten mättes och uttrycktes vara god.	Endotelfunktion: Medelhög Blodfetter: Medelhög

Tabell 4. Beskrivning av enskilda studiers resultat

Författare, år, land	Totalkolesterol	LDL	HDL	Triglycerider	Endotelfunktion
Engler et al., 2004, USA	Före ¹ : 263 ± 79 mg/dl I: 297 ± 81 mg/dl <i>p</i> < 0,01 K: 286 ± 85 (<i>p</i> -värde saknas)	Före ¹ : 201 ± 82 mg/dl I: 229 ± 85 mg/dl <i>p</i> < 0,001 K: 216 ± 98 mg/dl (<i>p</i> -värde saknas)	Före ¹ : 44 ± 8 mg/dl I: 51 ± 13 mg/dl <i>p</i> < 0,001 K: 52 ± 11 mg/dl (<i>p</i> -värde saknas)	Före ¹ : 132 ± 65 mg/dl I: 119 ± 71 mg/dl (<i>p</i> -värde saknas) K: 131 ± 94 mg/dl (<i>p</i> -värde saknas)	<u>Flow-mediated dilation</u> (%) Före ¹ : 6,3 ± 2,6 I: 7,9 ± 2,9 <i>p</i> < 0,002 K: 6,8 ± 2,4 (<i>p</i> -värde saknas)
Dangårdt et al., 2010, Sverige	Före: 162 ± 27 mg/dl I: 155 ± 23 mg/dl K: 151 ± 27 mg/dl, <i>p</i> = 0,22. p-värde avser skillnaden mellan förändringarna i intervention och kontroll jämfört med baslinjen	Före: 93 ± 23 mg/dl I: 85 ± 19 mg/dl K: 81 ± 23 mg/dl <i>p</i> = 0,047 p-värde avser skillnaden mellan förändringarna i intervention och kontroll jämfört med baslinjen.	Före: 50 ± 8 mg/dl I: 50 ± 8 mg/dl K: 50 ± 8 mg/dl <i>p</i> = 0,15 p-värde avser skillnaden mellan förändringarna i intervention och kontroll jämfört med baslinjen	Före: 115 ± 53 mg/dl I: 89 ± 35 mg/dl K: 97 ± 53 mg/dl <i>p</i> = 0,14 p-värde avser skillnaden mellan förändringarna i intervention och kontroll jämfört med baslinjen	<u>RHI (reaktiv hyperemi index)</u> : I: 1,8 ± 0,4 K: 2,0 ± 0,6 <i>p</i> = 0,07 <u>RH_{max}</u> (% av baslinje vid max dilation): I: 1,9 ± 0,9 K: 1,6 ± 0,7 <i>p</i> = 0,095 <u>RH_{60s}</u> (% av baslinje vid 60s post-okklusion): I: 1,7 ± 1,0 K: 1,3 ± 0,6 <i>p</i> = 0,056 Efter reaktiv hyperemi observerades en signifikant ökning i den vasodilatoriska responsen hos interventionsgruppen jämfört med kontroll. <i>p</i> = 0,01

	Totalkolesterol	LDL	HDL	Triglycerider	Endotelfunktion
Verduci et al., 2014, Italien	<u>Intervention DHA</u> Före ¹ : 244 ± 47 mg/dl Efter: 232 ± 66 mg/dl <i>p</i> = 0,625	<u>Intervention DHA</u> Före ¹ : 168 ± 52 mg/dl Efter: 159 ± 68 mg/dl <i>p</i> = 0,564 -6 % jämfört med baslinjen men ej signifikant	<u>Intervention DHA</u> Före ¹ : 60 ± 7 mg/dl Efter: 65 ± 7 mg/dl <i>p</i> = 0,104 +8 % jämfört med baslinjen men ej signifikant	<u>Intervention DHA</u> Före ¹ : 77 ± 30 mg/dl Efter: 65 ± 28 mg/dl <i>p</i> = 0,317 -16 % jämfört med baslinjen men ej signifikant	-
	<u>Intervention DHA + EPA</u> Före ¹ : 242 ± 71 mg/dl Efter: 232 ± 84 mg/dl <i>p</i> = 0,773	<u>Intervention DHA + EPA</u> Före ¹ : 165 ± 71 mg/dl Efter: 155 ± 83 mg/dl <i>p</i> = 0,762 -6 % jämfört med baslinjen men ej signifikant	<u>Intervention DHA + EPA</u> Före ¹ : 62 ± 8 mg/dl Efter: 64 ± 7 mg/dl <i>p</i> = 0,678 +2 % jämfört med baslinjen men ej signifikant	<u>Intervention DHA + EPA</u> Före ¹ : 77 ± 28 mg/dl Efter: 67 ± 23 mg/dl <i>p</i> = 0,368 -12 % jämfört med baslinjen men ej signifikant	
	<u>Kontrollgrupp</u> Före ¹ : 245 ± 43 mg/dl Efter: 231 ± 45 mg/dl <i>p</i> = 0,470	<u>Kontrollgrupp</u> Före ¹ : 173 ± 48 mg/dl Efter: 164 ± 48 mg/dl <i>p</i> = 0,824	<u>Kontrollgrupp</u> Före ¹ : 59 ± 9 mg/dl Efter: 62 ± 9 mg/dl <i>p</i> = 0,486	<u>Kontrollgrupp</u> Före ¹ : 80 ± 29 mg/dl Efter: 75 ± 34 mg/dl <i>p</i> = 0,682	
Ahmadi et al., 2014, Iran	<u>Interventionsgrup p</u> Före: 179 ± 38 mg/dl Efter: 195 ± 43 mg/dl <i>p</i> = 0,508	<u>Interventionsgrupp</u> Före: 107 ± 28 mg/dl Efter: 123 ± 47 mg/dl <i>p</i> = 0,177	<u>Interventionsgrup p</u> Före: 39 ± 11 mg/dl Efter: 44 ± 6 mg/dl <i>p</i> = 0,276	<u>Interventionsgrup p</u> Före: 162 ± 60 mg/dl Efter: 166 ± 88 mg/dl <i>p</i> = 0,998	<u>Vascular endothelial growth factor (picogram/deciliter):</u> <u>Interventionsgrupp</u> Före: 212 ± 128 pg/dl Efter: 104 ± 78 pg/dl <i>p</i> = 0,001
	<u>Kontrollgrupp</u> Före: 198 ± 33 mg/dl Efter: 193 ± 33 mg/dl <i>p</i> = 0,833	<u>Kontrollgrupp</u> Före: 120 ± 26 mg/dl Efter: 126 ± 32 mg/dl <i>p</i> = 0,226	<u>Kontrollgrupp</u> Före: 33 ± 3 mg/dl Efter: 37 ± 4 mg/dl <i>p</i> = 0,068 En signifikant ökning i serum HDL sågs hos interventionsgruppen jämfört med kontroll (<i>p</i> -värde saknas).	<u>Kontrollgrupp</u> Före: 219 ± 112 mg/dl Efter: 198 ± 50 mg/dl <i>p</i> = 0,129	<u>Kontrollgrupp</u> Före: 134 ± 118 pg/dl Efter: 102 ± 76 pg/dl <i>p</i> = 0,679 En signifikant minskning av VEGF sågs i interventionsgruppen jämfört med kontroll efter multivariat linjär regressionsanalys, <i>p</i> = 0,012

¹ = Värdet efter stabiliseringsperiod på kost men innan interventionens start.

3.2 Evidensgradering

Vid evidensgraderingen utvärderades evidensstyrkan för endotelfunktion och blodfetter. Då sammanvägdes de olika effektmåttens evidensstyrka för överensstämmelse, överförbarhet, precision samt publikationsbias. Samtliga studier var av RCT-design och därmed utgick bedömningen enligt GRADE från hög evidensstyrka (++++). Därefter drog begränsningar ner betyget. Den sammanfattade evidensen enligt GRADE för effektmåtten endotelfunktion och blodfetter bedömdes vara låg (++) . Granskningen visade låg evidens avseende förbättring i endotelfunktion och HDL och låg evidens för att LDL, triglycerider och total kolesterol inte förbättras av omega-3-supplementering. Resultat för evidensgradering redovisas i **Tabell 5**.

Gällande risk för bias ansågs det finnas vissa begränsningar. Randomiseringen var ot tydligt beskrivet i studierna av Ahmadi et al. samt Engler et al. ^(36, 38). Bortfallsbias kunde inte uteslutas i Dangårdt et al. och Ahmadi et al. ^(35, 36). Överensstämmelse mellan studierna ansågs ha bekymmersam heterogenitet. Den bekymmersamma heterogeniteten omfattade båda effektmåtten eftersom vissa olikheter observerades mellan de undersökta populationerna. Även interventionerna varierade mellan studierna och saknade full överensstämmelse eftersom bland annat supplementeringsdoserna varierade ^(35, 36, 38, 39). Endotelfunktionen mättes med olika metoder i de inkluderade studierna Dangårdt et al., Ahmadi et al. samt Engler et al. ^(35, 36, 38). Resultaten för blodfetter pekade åt olika håll och interventionernas påverkan på blodfetterna skiljde sig åt ^(35, 36, 38, 39). Ingen osäkerhet sågs gällande överförbarhet. Beträffande precision ansågs data vara oprecis eftersom samtliga studier var små med få deltagare i varje grupp ^(35, 36, 38, 39). Verduci et al. uppgav även att de inte kom upp i antalet deltagare för att uppnå tillräcklig power ⁽³⁹⁾. Inga problem observerades gällande publikationsbias då samtliga studier genomförts i olika länder med olika forskarlag ^(35, 36, 38, 39). Summan av smärre brister i bedömningen ansågs inte vara tillräcklig för nedgradering av den totala evidensstyrkan.

Tabell 5. Evidensstyrka

	Effektmått	
	Endotelfunktion	Blodfetter
Antal studier	3	4
Antal deltagare	98	134
Risk för bias	Vissa begränsningar (?)	Vissa begränsningar (?)
Överensstämmelse	Bekymmersam heterogenitet (-1)	Bekymmersam heterogenitet (-1)
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (0)	Ingen osäkerhet (0)
Precision	Oprecisa data (-1)	Oprecisa data (-1)
Publikationsbias	Inga problem (0)	Inga problem (0)
Antal frågetecken	1 (0)	1 (0)
Evidensstyrka	Låg (++)	Låg (++)

4. Diskussion

Tre respektive fyra RCT-studier granskades och evidensgraderades för effektmåttan endotelfunktion och blodfetter. Evidensstyrkan bedömdes vara låg (++) angående effekten för omega-3-supplementering på blodfetter och endotelfunktion hos barn och ungdomar med fetma och/eller hyperlipidemi.

4.1 Metoddiskussion

Inklusionskriterier valdes till att innefatta barn och ungdomar med fetma och/eller hyperlipidemi. Sökningar innehållande ordet *Obesity* gav även träffar på artiklar som behandlade metabola syndromet. I Ahmadi et al. behandlades barn med metabola syndromet. Studien inkluderades då metabola syndromet anses vara ett omfattande tillstånd i vilket både fetma och hyperlipidemi ingår som kriterier. Eftersom tillståndet bidrar med en ökad risk för hjärt- och kärlsjukdom ansågs det lämpligt att inkludera även barn med metabola syndromet i studiepopulationen. I Ahmadi et al. framkommer inte vilka kriterier för metabola syndromet deltagarna hade. Tre av fem kriterier ska uppfyllas för diagnosen enligt *IDF*. Slutsatsen blev att metabola syndromet kunde ingå i översiktsartikeln eftersom deltagarna, oavsett kombination av kriterier, skulle uppfylla inklusionskriterierna fetma och/eller hyperlipidemi. För att få så likartade interventioner som möjligt i de olika studierna och göra dem jämförbara, valdes omega-3-supplementering som ett inklusionskriterium och studier som undersökte intag av fisk och andra källor till omega-3 exkluderades.

Effektmåttan valdes ut med tanke på effektmåttans tydliga koppling till hjärt- och kärlhälsa. Blodfetter är ett surrogatmått som ofta används för att påvisa risken för hjärt- och kärlsjukdom ⁽¹²⁾. Översiktsartikeln hade som syfte att utvärdera effekten på barn. Mortalitet och morbiditet anses som olämpliga effektmått eftersom hjärt- och kärlhändelser inträffar först i vuxen ålder. Eftersom endotelfunktion anses vara ett tidigt tecken på utveckling av hjärt- och kärlsjukdom bedömdes det vara ett lämpligt effektmått för den valda populationen.

Sökningarna gjordes i tre olika databaser med stor bredd på sökorden, vilket ökade chanserna att hitta det bästa underlaget tillgängligt inom området vid tidpunkten för evidensgradering. Granskningarna utfördes initialt av författarna var för sig och konsensus nåddes efter gemensam diskussion. Den enskilda granskningen av artiklarna ger en säkrare bedömning eftersom författarna inte påverkar varandras tolkningar. Författarnas begränsade erfarenhet av artikelgranskning är eventuellt en svaghet i bedömningen. Påverkan på slutresultatet av kvalitetsgranskningen kan därmed inte uteslutas. Intressekonflikter finns inte hos de två artikelförfattarna som är dietiststudenter vid Göteborgs Universitet och anger att det inte finns några kopplingar till företag eller organisationer.

4.2 Resultatdiskussion

4.2.1 Studiepopulation

Samtliga inkluderade studier undersökte effekterna på barn eller ungdomar. Deltagarnas ålder i studiepopulationerna skiljde sig åt, vilket kan vara problematiskt eftersom det påverkar samstämmigheten studierna emellan. Under barndomen sker en snabb och periodvis utveckling, både fysiskt och kognitivt. Att jämföra barn i ett brett åldersspann kan vara problematiskt. Ålderskillnaderna kan ha påverkat utfallet och ett snävare åldersspann hade kunnat ge en säkrare jämförelse studierna emellan. För effektmåttet blodfetter var fördelningen i den sammanslagna populationen 58 % pojkar och 42 % flickor. Gällande endotelfunktionen var fördelningen 60 % pojkar och 40 % flickor för populationen i de inkluderade studierna av Engler et al., Dangårdt et al. samt Ahmadi et al. Fördelningen ansågs

tillräckligt jämn för att inte ha någon påverkan på resultatet. Att alla inkluderade studier haft deltagare av både manligt och kvinnligt kön anses positivt ur ett jämställdhetsperspektiv. Forskningen blir applicerbar på hela målpopulationen och patientsäkerheten stärks eftersom interventionen prövats av både flickor och pojkar. En styrka med de inkluderade studierna är interventionernas globala spridning och den externa validiteten stärks.

Skillnader konstaterades mellan studiepopulationerna gällande barnens huvudsakliga riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdom. Dessa berodde på de heterogena studiepopulationerna i vilka såväl fetma, hyperlipidemi som kombinationen av dem båda inkluderades. Beslutet att inkludera de två grupperna fattades eftersom båda ansågs ha en tillräckligt likvärdig risk att drabbas av hjärt- och kärlsjukdom och därmed ett behov av preventiv behandling. Det kan däremot inte uteslutas att viss heterogenitet har funnits mellan studiepopulationerna avseende riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdom.

Bortfallet var lågt i Dangårdt et al. och Ahmadi et al. Det var inget bortfall i Engler et al. samt Verduci et al. Det låga bortfallet kan delvis förklaras av att interventionen var förhållandevis enkel att genomföra för deltagarna med inga rapporterade biverkningar. Att inta mellan en till tio kapslar per dag kan ses som en liten belastning och därmed gynna barnens fortsatta deltagande. Ahmadi et al. anger inte orsakerna till bortfallet. Att inte ange orsak till bortfall innebär att uppgifter som hade kunnat vara av värde att veta för tolkning och bedömning av studien inte framkommer. Lika viktigt är att hantera bortfallet statistiskt korrekt. Ahmadi et al. och Dangårdt et al. grundade sina resultat endast på deltagare som fullföljde interventionen. Deltagare med till exempel för låg följsamhet exkluderades därför från resultatanalysen. Genom att inte räkna med resultat från deltagare som av olika anledningar inte lyckas följa eller fullfölja interventionen innebär det att viktig information kan gå förlorad. Där kan det framkomma om även lägre doser av omega-3 har en effekt på blodfetter och endotelfunktion.

4.2.2 Studiemetod och design

Samtliga studier var randomiserade och dubbelblindade. Dubbelblindning innebär att både studiedeltagare och behandlare är blindade för den intervention som ges. Det ses som en styrka eftersom sannolikheten för påverkan från behandlare minimeras. Hur randomiseringen genomförts framkommer endast i studierna av Verduci et al. samt Dangårdt et al. Verduci et al. använde sig av blockrandomisering. Anledningen till begränsningen i randomiseringsprocessen framkom ej och det gick inte att utvärdera om skälen till begränsningen var adekvata. Engler et al. samt Ahmadi et al. angav inte randomiseringsmetod vilket påverkade kvalitetsbedömningen av studierna. Studiedesign med cross-over användes i Engler et al. samt Dangårdt et al. och anses som en bra studiedesign. Designen är fördelaktig eftersom cross-over innebär att deltagarna är sina egna kontroller, vilket minskar den individuella variationen i resultatet. Risken med denna studiedesign är att interventionernas ordningsföljd kan påverka resultatet. För att minska risken för denna påverkan kan det kontrolleras att relevanta värden har normaliserats till baslinjevärden innan cross-over, vilket gjordes i Dangårdt et al. För att normalisera värden används wash-out-period.

De valda effektmåtten är objektiva och mätta med validerade mätmetoder i samtliga studier. Vid användning av objektiva mått har behandlare och deltagare minimal inverkan på tolkningen av resultatet, vilket blir oberoende av den personliga faktorn. Detta ses som en styrka i översiktsartikeln. Jämförbarheten för effektmåttet blodfetter var mellan studierna god, eftersom samtliga studier använde sig av identiska mätmetoder. Jämförbarheten var betydligt svagare för endotelfunktion, vilket beror på studiernas variationer i mätmetoder. Engler et al. samt Dangårdt et al. använde icke-invasiva metoder vilka är beprövade på såväl barn som vuxna för att undersöka endotelfunktion⁽⁴¹⁾. Ahmadi et al. använde istället blodprov för att

mäta endotelfunktion. Variationerna i metoder resulterade i en svårighet att dra paralleller mellan studiernas resultat. Även om samtliga metoder mätt endotelfunktion kan det inte uteslutas att andra resultat kunde framkommit om samma metoder hade använts för att mäta endotelfunktion.

Jämförbarheten och överensstämmelsen för effekterna på blodfetter och endotelfunktion påverkades av att Engler et al. och Verduci et al. hade en stabiliseringsperiod på NCEP-I- och NCEP-II-kost som följdes genom hela studien. Styrkan med en stabiliseringsperiod är att grupperna inom studien blir jämförbara eftersom alla barn äter en liknande kost. Grupperna blir homogena vid interventionens start. Risken att en eventuellt förändrad kost påverkar resultatet utöver interventionen kan minimeras och den enskilda effekten av omega-3-supplementering kan lättare isoleras. Dangårdt et al. angav att barnens kost inte hade förändrats från baslinjen efter råd om att bibehålla sina normala kostvanor, medan Ahmadi et al. inte följde upp barnens kostintag. Förändringar i barnens kost som kan ha förstärkt eller försvagat behandlingseffekten kan därför ha skett i denna studie. Trots att Dangårdt et al. inte visade förändringar i barnens livsstil tyder resultatet i kontrollgruppen på motsatsen. En större signifikant minskning observerades i LDL-kolesterol i kontrollgruppen jämfört med interventionsgruppen. En möjlig förklaring kan vara att deltagande i studier i sig kan ha en effekt på resultaten då medvetna eller omedvetna förbättringar i livsstil kan göras under studiens gång. För att säkert kunna isolera effekten av omega-3 på blodfetter och endotelfunktion hade omega-3-supplementeringen behövt vara den enda förändringen i barnens liv. Ett genomgående problem i kost- och livsstilsstudier är svårigheten att kontrollera huruvida deltagarna följer studiens riktlinjer. Svårigheten existerar även i studierna inkluderade i översiktsartikeln och det kan inte uteslutas att deltagarnas övriga livsstil påverkat effekten av omega-3-supplementering.

Vad som ytterligare försvårar slutsatser av vilken effekt omega-3 har är att mätvärdena efter intervention respektive kontroll med placebo inte jämförts med baslinjevärdena i alla studier. Dangårdt et al. och Ahmadi et al. använde baslinjevärdena som jämförelsevärden. I Engler et al. samt Verduci et al. gjordes mätningar på effektmått vid baslinjen men även efter stabiliseringsperiod på kost. Värdena efter intervention jämfördes i dessa studier med värdena efter stabiliseringsperioden. Således har p-värdena i de olika studierna baserats på jämförelser med mätvärden från olika utgångspunkter. Skillnader ses därmed i hur de olika studierna har analyserat sitt resultat. Om samtliga studier hade använt baslinjevärden i jämförelsen finns en möjlighet att andra resultat hade framkommit. Värdena efter stabiliseringskost visade en förbättring i blodfetter i Verduci et al. och en förbättring i blodfetter samt endotelfunktion i Engler et al. P-värden för förändringarna saknades men värdena tyder på att kroppens förändringsprocesser påbörjats redan innan interventionernas start.

De inkluderade studierna hade en intervention som varierade i tid från sex till 16 veckor. Wang et al. menar att en supplementeringsperiod av omega-3, 450 till 4500 mg dagligen, på åtta veckor är tillräcklig för att se en effekt på endotelfunktion hos vuxna ⁽²³⁾. Dangårdt et al. och Ahmadi et al., alltså två av de tre inkluderade studierna, uppnådde en interventionslängd på över åtta veckor. Den kortare interventionstiden på sex veckor i Engler et al. tyder på att förbättringen i endotelfunktion kan ha haft andra påverkansfaktorer än omega-3-supplementeringen. Förändringar i kosthållningen eller fysisk aktivitet kan vara möjliga påverkansfaktorer. Doserna och fettsyresammansättningen i omega-3-behandlingen varierade studierna sinsemellan vilket kan påverka överensstämmelsen och jämförbarheten.

Följsamheten mättes i samtliga studier genom att räkna kvarvarande kapslar. Blodprover samlades in i Engler et al. och i Verduci et al. för att ytterligare kontrollera följsamheten genom att mäta halterna av DHA i blodet. Att kontrollera följsamhet till intervention kan vara problematiskt då det är en balansgång mellan att inte kränka den personliga integriteten och att lita på människors uppriktighet. Kontroll av följsamhet genom att räkna kapslar är troligtvis inte det mest tillförlitliga men den personliga integriteten bevaras och det är ett enkelt och ekonomiskt fördelaktigt alternativ. Eftersom följsamheten kontrollerades i två utav studierna med hjälp av blodprov anses detta som ett mer tillförlitligt alternativ om det görs i samband med insamlande av övriga blodprov till studien. Då studierna behandlar barn bör invasiva metoder som blodprov användas i så liten utsträckning som möjligt.

4.2.3 Kvalitetsbedömning och evidensgradering

Granskningen av artiklarna var subjektiv och personliga förkunskaper och tolkningar hos författarna kan ha påverkat resultatet av kvalitetsbedömningarna. Vid granskning av flera studier kan det finnas svårigheter med att vara konsekvent i sin bedömning av studiernas kvalitet. Genom hela processen diskuterades varje fråga noggrant för att försöka behålla samma synsätt under hela granskningen. Frågorna i granskningsmallen vägde mer eller mindre tungt i den slutgiltiga sammanvägningen av risken för bias ⁽³⁹⁾. Vad som bedömdes ha störst påverkan på studiekvaliteten var utförande av randomisering, bortfall och blindning. Variationerna i studiekvalitet berodde till största del på hur väl de hade genomförts och analyserats.

Trots en genomgående bra studiekvalitet fanns svårigheter att dra slutsatser av effekterna till följd av oprecisa data för framförallt effektmåttet blodfetter. Skillnaden i doser och duration kan vara en möjlig förklaring till de vitt skilda resultaten. Den låga evidensen för effekt på blodfetter bedömdes vara densamma för HDL, LDL, triglycerider samt total kolesterol men olika slutsatser drogs om omega-3-fettsyrornas påverkan på de enskilda blodfetterna. Som tidigare diskuterats återfanns bristande överensstämmelse och jämförbarhet på flera punkter, både för endotelfunktion och blodfetter. Resultatets genomslagskraft blir låg eftersom studiernas omfattning, med små grupper, resulterar i en svag power för effekten av omega-3-supplementering på endotelfunktion och blodfetter. I Verduci et al. var målet att uppnå 80 % power men på grund av ekonomiska begränsningar uppnåddes inte ett tillräckligt deltagarantal och endast en power på 65 % kunde fastställas för förbättrade blodfetter med omega-3-supplementering. Samtliga studier poängterade att de är preliminära och småskaliga och behovet av större och mer omfattande studier underströks. Följden av bristerna blev att evidensen för effekten av omega-3-supplementering hos barn i riskgrupper för hjärt- och kärlsjukdom blev låg (++) för effekten på både endotelfunktion och blodfetter.

4.3 Etiska aspekter och mänskliga rättigheter

Icke-invasiva metoder är särskilt passande för barn för att undvika onödig stress och oro hos barnet som annars är vanligt vid medicinska undersökningar ⁽⁴²⁾. Om en invasiv metod, som blodprovstagning, utförs på ett inkorrekt sätt finns risken för smärta, vävnadsskada och infektioner ^(43, 44). När det finns icke-invasiva metoder att tillgå, kan det ifrågasättas huruvida det är etiskt försvarbart att välja en invasiv metod.

Enligt FN:s barnkonvention, artikel nummer 24, har alla barn rätt till hälsa och sjukvård ⁽⁴⁵⁾. Många av dagens läkemedel är inte anpassade för barn och det kan ifrågasättas hur säker vården blir för barnet och om det främjar hälsan på det mest optimala sättet. Ur ett patientperspektiv kan det således vara en säkrare strategi att supplementera med omega-3 eftersom det anses vara ett säkert ämne att inta.

Eftersom samtliga artiklar är publicerade har de alla erhållit ett etiskt tillstånd varför något sådant inte inhämtades av författarna till översiktsartikeln.

4.4 Omega-3-supplementering och hållbar utveckling

I stora delar av världen blir förekomsten av fetma allt vanligare vilket har negativa effekter på den globala hälsan. Dödsfall i icke-smittsamma sjukdomar, bland annat hjärt- och kärlsjukdom, ökar oroväckande kraftigt. Denna ökning sker världen över men snabbaste ökningen sker i låginkomstländer. Att incidensen i välfärdssjukdomar ökar leder i sin tur till ökade kostnader för samhället och sjukvården ⁽⁴⁶⁾. Mot den bakgrunden kan det antas att incidensen i hjärt- och kärlsjukdom inte kommer att minska. Det är därför nödvändigt att hitta strategier för prevention för att vända den negativa trenden och på det sättet se ekonomiska- och hälsomässiga vinster.

Dagens fiskemetoder med påverkan på klimatförändringar, kemikalieutsläpp samt övergödning hotar havens fiskebestånd som redan är överbelastade ⁽⁴⁷⁾. Överfiske är skadligt för ekosystemen och minskar den biologiska mångfalden. Haven, kusterna och marina resurser har en essentiell roll för många människors sociala och ekonomiska utveckling. Med dagens fiskeindustri finns det osäkerheter kring havens och fiskebeståndens framtid och utveckling av mer hållbara metoder är nödvändigt ⁽⁴⁸⁾.

Omega-3-tillskott kan ha sitt ursprung från varierande källor. De vanligaste källorna är fiskolja, alger och mikroalger. Vid det förstnämnda kräver produktionen stora mängder fisk och processen sker i flertalet resurskrävande steg. Användandet av fisk från de redan överfiskade haven för att tillverka tillskott kan ifrågasättas. Att tillverka omega-3 ur alger är också resurskrävande men det sparar fisk. Det kan ses som fördelaktigt ur miljösynpunkt eftersom det inte blir ett lika stort ekologiskt fotavtryck. Omega-3 utvunnet ur alger blir dessutom tillgängligt för fler eftersom det är passande för veganer och vegetarianer ⁽⁴⁹⁾.

Omega-3-kapslarna från de inkluderade studierna syftar till att förebygga hjärt- och kärlsjukdom vilket annars är brukligt att läkemedelsbehandla. Tillverkning och användning av läkemedel påverkar i sin tur miljön och den biologiska mångfalden negativt ⁽⁵⁰⁾. Därför kan man eventuellt rättfärdiga miljöpåverkan vid tillverkning av omega-3-tillskott. Det kan även vara svårt att komma upp i rekommenderat dagligt intag av omega-3, varför någon slags supplementering kan vara nödvändigt för att förebygga hjärt- och kärlsjukdom. Dock ska tillverkning ske med minsta möjliga miljöpåverkan och framställning utan påverkan på fiskebeståndet vore att föredra.

4.5 Slutsats

Resultatet av denna systematiska översiktsartikel visar att omega-3-supplementering kan ha en positiv effekt på endotelfunktion hos barn med fetma och/eller hyperlipidemi. Brister i sammanvägningen gör att evidensen blir så låg att inga slutsatser kan dras om den aktuella interventionen. Angående blodfetter observerades sådan spridning i resultaten att slutsatser för förbättring i blodfetter inte kan dras. Däremot indikerar resultaten en positiv effekt på HDL och ingen effekt på LDL, triglycerider och total kolesterol. Som en följd av den låga evidensstyrkan föreligger ingen anledning att i dagsläget rekommendera supplementering av omega-3 för att förbättra blodfetter och endotelfunktion och i förlängningen minska incidensen i hjärt- och kärlsjukdom för barn i de undersökta riskgrupperna. Eftersom positiva effekter framkommit i studier på vuxna finns en berättigad anledning för vidare forskning inom området till barnens förmån. Fler studier med större grupper och längre

interventionsperioder är nödvändigt för att på ett säkrare sätt utvärdera nyttan av omega-3-supplementering för barnen och ungdomarnas framtida hjärt- och kärlhälsa.

Avslutningsvis ska det påpekas att inga biverkningar rapporterats i de inkluderade studierna. Således finns det ingen anledning att avråda barn med fetma och/eller hyperlipidemi från supplementering av omega-3 tills vidare forskning genomförts. Trots detta uppmuntrar artikelförfattarna till översiktsartikeln att i första hand uppnå ett rekommenderat intag av omega-3 enligt NNR genom en varierad kost innehållande livsmedel rika på dessa fettsyror.

5. Referenser

1. Socialstyrelsen. Statistik om dödsorsaker år 2015 [updated 2016-08-17; cited 2017-02-06] Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/20289/2016-8-3.pdf>.
2. World Health Organization. Cardiovascular diseases 2016 [updated 2016-09; cited 2017-02-06] Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.
3. World Health Organization. CVD prevention and control: missed opportunities [cited 2017-02-06] Available from: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/prevention_control/en/
4. Nelms MN. Nutrition therapy and pathophysiology. Boston, Mass.: Cengage Learning; 2016.
5. Ounpuu S, Negassa A, Yusuf S. INTER-HEART: A global study of risk factors for acute myocardial infarction. *American heart journal*. 2001;141(5):711-21.
6. Groner JA, Joshi M, Bauer JA. Pediatric precursors of adult cardiovascular disease: noninvasive assessment of early vascular changes in children and adolescents. *Pediatrics*. 2006;118(4):1683-91.
7. Zimmet P, Alberti KGMM, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatric diabetes*. 2007;8(5):299-306.
8. World Health Organization. Ending childhood obesity. Switzerland: World Health Organization (WHO); 2016 [cited 2017-02-03] Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204176/1/9789241510066_eng.pdf?ua=1&ua=1.
9. Freedman DS, Khan LK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Relationship of Childhood Obesity to Coronary Heart Disease Risk Factors in Adulthood: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 2001;108(3):712-8.
10. Shaw V. *Clinical Paediatric Dietetics*. Oxford, UK: John Wiley & Sons; 2015.
11. World Health Organization. BMI classification. [cited 2017-02-06] Available from: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html.
12. Nelson RH. Hyperlipidemia as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *CLINICS IN PERINATOLOGY*. 2013;40(1):195-.
13. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. Familial hypercholesterolemia: Screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: Clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology*. 2011;5(3):S1-S8.
14. Shoulders CC, Jones EL, Naoumova RP. Genetics of familial combined hyperlipidemia and risk of coronary heart disease. *HUMAN MOLECULAR GENETICS*. 2004;13(90001):R149-R60.
15. Daniels SR. Management of hyperlipidemia in pediatrics. *Current opinion in cardiology*. 2012;27(2):92-7.
16. Livsmedelsverket. Hjärt- och kärlsjukdomar [updated 2016-09-02; cited 2017-02-06] Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/matvanor-halsa--miljo/sjukdomar-allergier-och-halsa/hjart--och-karlsjukdomar/>.
17. Zachariah JP, Johnson PK. Pediatric lipid management: an earlier approach. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2014;43(4):981-92.

18. Livsmedelsverket. Fleromättat fett, omega-3, omega-6 [updated 2016-10-12; cited 2017-02-06] Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/naringsamne/fett/fleromattat-fett-omega-3-och-omega-6/>.
19. Nordic Council of Ministers. Nordic Nutrition Recommendations 2012: Integrating nutrition and physical activity. Copenhagen; 2014.
20. Connor WE. Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;71(1 Suppl):171S.
21. Breslow JL. n-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(6 Suppl):1477s-82s.
22. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2003;23(2):e20-30.
23. Wang Q, Liang X, Wang L, Lu X, Huang J, Cao J, et al. Effect of omega-3 fatty acids supplementation on endothelial function: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2012;221(2):536-43.
24. Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation*. 2004;109(21 Suppl 1):Ii27-33.
25. Läkemedelsverket. Information från Läkemedelsverket [updated 2006-06; cited 2017-02-20] Available from: https://lakemedelsverket.se/upload/om-lakemedelsverket/publikationer/information-fran-lakemedelsverket/Info_fr_LV_2006-3.pdf.
26. Måttligt förhöjt blodtryck : en systematisk litteraturöversikt : uppdatering av SBU-rapporten Måttligt förhöjt blodtryck (2004), nr 170/1. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2007.
27. Läkemedelsverket. Utvidga kunskapen om barns läkemedel och deras användning. 2016. Contract No.: 1 . 1.2-2016-079930.
28. Adkins Y, Kelley DS. Mechanisms underlying the cardioprotective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2010;21(9):781-92.
29. Vasickova L, Stavek P, Suchanek P. Possible effect of DHA intake on body weight reduction and lipid metabolism in obese children. *Neuroendocrinol Lett*. 2011;32(SUPPL. 2):64-7.
30. Sacke J. Pediatric obesity: an inflammatory condition? *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2008;32(6):633-7.
31. Lopez-Alarcon M, Martinez-Coronado A, Velarde-Castro O, Rendon-Macias E, Fernandez J. Supplementation of n3 long-chain polyunsaturated fatty acid synergistically decreases insulin resistance with weight loss of obese prepubertal and pubertal children. *Archives of medical research*. 2011;42(6):502-8.
32. Juarez-Lopez C, Klunder-Klunder M, Madrigal-Azcarate A, Flores-Huerta S. Omega-3 polyunsaturated fatty acids reduce insulin resistance and triglycerides in obese children and adolescents. *Pediatric diabetes*. 2013;14(5):377-83.
33. Lohner S, Marosvolgyi T, Burus I, Schmidt J, Molnar D, Decsi T. [Dietary supplementation of obese children with 1000 mg alpha-linolenic acid per day: a placebo-controlled double blind study]. *Orvosi hetilap*. 2007;148(32):1499-503.
34. Cardel M, Lemas DJ, Jackson KH, Friedman JE, Fernandez JR. Higher Intake of PUFAs Is Associated with Lower Total and Visceral Adiposity and Higher Lean Mass in a Racially Diverse Sample of Children. *The Journal of nutrition*. 2015;145(9):2146-52.

35. Dangardt F, Osika W, Chen Y, Nilsson U, Gan LM, Gronowitz E, et al. Omega-3 fatty acid supplementation improves vascular function and reduces inflammation in obese adolescents. *Atherosclerosis*. 2010;212(2):580-5.
36. Ahmadi A, Gharipour M, Arabzadeh G, Moin P, Hashemipour M, Kelishadi R. The effects of Vitamin E and Omega-3 PUFAs on endothelial function among adolescents with metabolic syndrome. *BioMed Res Int*. 2014;2014.
37. García-López S, Arriaga REV, Nájera Medina O, López CPR, Figueroa-Valverde L, Cervera EG, et al. One month of omega-3 fatty acid supplementation improves lipid profiles, glucose levels and blood pressure in overweight schoolchildren with metabolic syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;29(10):1143-50.
38. Engler MM, Engler MB, Malloy M, Chiu E, Besio D, Paul S, et al. Docosahexaenoic acid restores endothelial function in children with hyperlipidemia: results from the EARLY study. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2004;42(12):672-9.
39. Verduci E, Agostoni C, Radaelli G, Banderali G, Riva E, Giovannini M. Blood lipids profile in hyperlipidemic children undergoing different dietary long chain polyunsaturated supplementations: a preliminary clinical trial. *International journal of food sciences and nutrition*. 2014;65(3):375-9.
40. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering. Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier [updated 2014; cited 2017-02-10] Available from: http://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/mall_randomiserade_studier.pdf.
41. Gokce N. Clinical assessment of endothelial function: ready for prime time? *Circulation Cardiovascular imaging*. 2011;4(4):348-50.
42. Povalej PK, P. Završnik, J. Non-invasive methods for children's cholesterol level determination. *Informatica Medica Slovenica*. 2003;8(1):47-55.
43. Krleza JL, Dorotic A, Grzunov A, Maradin M. Capillary blood sampling: national recommendations on behalf of the Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine. *Biochemia medica*. 2015;25(3):335-58.
44. Socialstyrelsen. Risker vid ingrepp och operationer [cited 2017-03-01] Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/patientsakerhet/riskomraden/ingrepp>.
45. UNICEF Sverige. Barnkonventionen: FN:s konvention om barnets rättigheter. Stockholm; 2009.
46. Kjellström T, Håkansta C, Hogstedt C. Folkhälsa, hållbar utveckling och globalisering. Stockholm: Statens folkhälsoinstitut; 2005.
47. Naturskyddsföreningen. Friska hav är en livsviktig fråga [updated 2017-01-30; cited 2017-02-27] Available from: <http://www.naturskyddsforeningen.se/nyheter/friska-hav-ar-en-livsviktig-fraga>.
48. United Nations. Sustainable development goal 12: Conserve and sustainably use the oceans, seas and marine resources for sustainable development [updated 2016; cited 2017-02-27] Available from: <https://sustainabledevelopment.un.org/sdg14>
49. Adarme-Vega TC, Lim DK, Timmins M, Vernen F, Li Y, Schenk PM. Microalgal biofactories: a promising approach towards sustainable omega-3 fatty acid production. *Microbial cell factories*. 2012;11:96.
50. Miljömålsberedningen. Läkemedels miljöpåverkan. Statens offentliga utredningar; 2012. M 2010:04. [cited 2017-02-27] Available from: <http://www.sou.gov.se/wp-content/uploads/2014/11/d527dd5b.pdf>