

Kan supplementering med omega-3 under graviditet påverka allergiprevalens hos barn?

Peter Eliasson och Anna Rahm

Examensarbete 15 hp
Dietistprogrammet 180/240 hp
Handledare: Lena Hulthén
Examinator: Anna Winkvist
2012-04-12

Sahlgrenska akademien



Sammanfattning

Titel:	Kan supplementering med omega-3 under graviditet påverka allergiprevalens hos barn?
Författare:	Peter Eliasson, Anna Rahm
Handledare:	Lena Hulthén
Examinator:	Anna Winkvist
Linje:	Dietistprogrammet, 180/240 hp
Typ av arbete:	Examensarbete, 15 hp
Datum:	2012-04-12

Bakgrund

Sambandet mellan ett högt intag av fisk under graviditet och lägre prevalens av allergi hos barn har kunnat visas i epidemiologisk forskning. Teorin är att allergiutveckling startar redan under fosterstadiet och den gravida kvinnans kost har i studier visats ha betydelse. Forskning på ämnet är svår att bedriva då både genetiska och miljörelaterade faktorer inverkar.

Syfte

Att sammanställa och bedöma de studier som finns inom området och på så sätt tydliggöra om det finns ett samband mellan omega-3 supplementering till gravida kvinnor och allergiutveckling hos barn.

Sökväg

En systematisk artikelsökning genomfördes i databaserna PubMed och Scopus. Sökord som användes var bland annat "omega 3", "supplement", "pregnancy" och "allergy".

Urvalskriterier

Humana RCT med effektmåttet allergi där interventionen är supplementering med omega-3 till gravida. Interventionen ska vara minst tio veckor och upphöra vid förlossning.

Datainsamling och analys

Tre artiklar valdes ut och ligger till grund för denna översiktsartikel. Dessa artiklar granskades enligt SBU:s mall för kvalitetsgranskning av RCT och evidensstyrkan bedömdes enligt GRADE.

Resultat

Ingen studie visade skyddande effekt av omega-3 supplementering för total allergiförekomst men en studie fann signifikant lägre prevalens av äggallergi och en annan studie visade signifikant lägre förekomst av svår eksem.

Slutsats

Omega-3 supplementering till gravida kvinnor kunde, med måttlig evidens, inte visas skydda mot allergi hos barn. Evidensen för att supplementering kan minska prevalensen av äggallergi är också måttlig medan evidensen för en minskad omfattning av eksem är låg.

Abstract

Title: Does supplementation of omega-3 during pregnancy affect prevalence of allergy in infants and children?
Author: Peter Eliasson, Anna Rahm
Supervisor: Lena Hulthén
Examiner: Anna Winkvist
Programme: Dietician study programme, 180/240 ECTS
Type of paper: Examination paper, 15 ECTS
Date: 2012-04-12

Background

Epidemiologic research has shown an association between a high intake of fish and allergy. The underlying theory is that allergy develops already at a prenatal stage and food intake during pregnancy has been shown to be significant. Conducting research on allergy is problematic since it has genetic, as well as environmental, determinants.

Objective

This thesis attempts to conclude and evaluate research on a connection between supplementation of omega-3 during pregnancy and allergic outcomes in infants and children.

Search strategy

The literature search was conducted in the databases PubMed and Scopus. Among the keywords chosen were omega 3, supplement, pregnancy and allergy.

Selection criteria

Human RCT, that measured allergy, where the intervention consisted of supplementation with omega-3 for at least ten weeks during pregnancy and ceased at birth.

Data collection and analysis

Three articles were chosen for this thesis. The articles were examined using templates from SBU and the quality of evidence was evaluated according to GRADE.

Main results

None of the articles showed a protective effect on allergic outcome but in one of the studies there was significant reduction in eggallergy and another showed significant lower occurrence of severe eczema.

Conclusions

Supplementation with omega-3 during pregnancy does not occur to have an protective effect on allergic outcome in infants and children but the evidence for this is considered to be moderate. A reduction in eggallergy by supplementation is also considered to be moderate while an reduction in the severity of eczema is low.

Förkortningar

BMI - Body Mass Index

DHA - Dokosahexaensyra

EPA - Eikosapentaensyra

HRR - Hazard Rate Ratio

I - Interventionsgrupp

IgE - Immunoglobulin E

IL-13 - Interleukin-13

K - Kontrollgrupp

KI - Konfidensintervall

K1 - Kontrollgrupp 1

K2 - Kontrollgrupp 2

LCPUFA - Långkedjiga fleromättade fettsyror

OR - Odds Ratio

RCT - Random Controlled Trial

SCORAD - SCORing Atopic Dermatitis

Innehållsförteckning

1. Introduktion	6
1.1 Bakgrund	6
1.2 Problemformulering	7
1.3 Syfte.....	7
2. Metod.....	7
2.1 Databasinsamlingsmetod	7
2.2 Artikelgranskning	8
2.3 Effektmått	8
2.4 GRADE	9
3. Resultat	9
3.1 Studiernas resultat.....	9
3.2 Resultat av kvalitetsgranskning	10
3.3 Resultat av GRADE	12
4. Diskussion	13
5. Slutsats.....	14
Referenser.....	15

1. Introduktion

1.1 Bakgrund

Allergi och ärftlighet

Allergi är en av de vanligast förekommande sjukdomarna i Sverige och omkring en halv miljon svenskar har en så pass allvarlig allergisk sjukdom att deras livskvalitet påverkas negativt. En allergisk reaktion innebär att immunförsvaret aktiveras mot ett kroppsfrämmande ämne. Detta ämne inducerar inte en reaktion hos en frisk individ men hos en person med allergi startar en inflammatorisk process. Allergi kan bland annat yttra sig som eksem, hösnuva, astma eller anafylaktisk chock (1).

Ärftlighet är den mest avgörande faktorn för allergi (2). Med en förälder som har allergi är risken att själv utveckla allergi fördubblad, om två föräldrar har allergi är risken tre gånger så stor. Ärftligheten uttrycker sig som en ökad benägenhet att bilda Immunoglobulin E (IgE) antikroppar (3). Miljöfaktorer antas ligga bakom den ökade prevalensen av allergi de senaste 50 åren till exempel ökad exponering för avgaser och tobaksrök. Förändrade kostvanor är också en betydande faktor. Under den här perioden har fettintaget ökat från källor som margarin och kött medan fiskintaget blivit mindre. Detta är bakgrunden till att fettkvaliteten har studerats ingående, framförallt intaget av fet fisk har undersökts (4).

Samband mellan omega-3 och allergi

Fleromättade fettsyror delas in i olika grupper beroende på dess kemiska uppbyggnad. Fiskolja består till stor del av fettsyrorna eikosapentaensyra (EPA) och dokosaheksaensyra (DHA), som tillhör gruppen omega-3. Vegetabiliska oljor består till större del av fettsyran arakidonsyra, som tillhör gruppen omega-6 (5).

En systematisk översikt har påvisat ett samband mellan högt fiskintag under tidig barndom och minskad förekomst av allergi (6). Immunförsvaret grundläggs redan under fosterstadiet och det har framförts att den gravida kvinnans intag av omega-3 kan påverka utveckling av allergi (7). Supplementering med omega 3 under graviditet har visats leda till minskad immunrespons hos fostret (8, 9). En utmaning är de många faktorer som är involverade vid utveckling av allergi och att det därför krävs stora "Randomized Controlled Trials" (RCT) för att visa ett eventuellt samband mellan omega-3 supplementering under graviditet och allergiutveckling.

Fettsyrors roll vid inflammation

Fettsammansättningen i cellmembran korrelerar med intaget av fettsyror. Om intaget av omega-3 i relation till omega-6 är balanserat leder det till att sammansättningen blir gynnsam med en hög andel DHA och EPA och låg andel arakidonsyra (10). Mekanismen bakom sammansättningens påverkan på allergi är att fettsyror utgör substrat för bland annat mastcellers produktion av inflammationsmedierare till exempel leukotriener (5). De leukotriener som stammar från arakidonsyra har en stark inflammatorisk effekt och kan därmed påverka allergi negativt. Leukotriener som stammar från DHA och EPA kan i motsats minska inflammation (11).

Ytterligare en hypotes bakom omega-3 fettsyrornas hämmande effekt på allergiutveckling ligger i att de minskar produktion av Interleukin-13 (IL-13). IL-13 är en cytokin som inducerar syntes av IgE (12) vilket är den antikropp som förknippas med allergi. Ju mer IgE i serum desto större är risken för en allergisk reaktion. På grund av detta samband anses IL-13

vara en riskmarkör för allergi (13).

1.2 Problemformulering

Det har i epidemiologiska studier framkommit att ett högt intag av fisk under graviditet leder till minskad risk för allergi hos barnet (6). Om detta samband även gäller supplementering med omega-3 är fortfarande oklart. Enligt Riksmaten 1997 äter endast hälften av svenska kvinnor i barnafödande ålder så mycket fisk att de når upp till rekommendationen på 0,1 gram omega-3 fettsyror per dag (14).

Att få klarhet i omega-3 fettsyornas betydelse för utveckling av allergi kan vara viktigt för framtida riktlinjer till gravida. Fet fisk kan också ha en hög ansamling av miljögifter och nuvarande kostråd är att vissa fiskarter ska undvikas av kvinnor i fertil ålder vilket i sig kan leda till ett minskat intag hos dessa kvinnor (15).

Teorin är att det är omega-3 fettsyror i fisken som har en skyddande effekt och därför är det intressant att undersöka de studier som mätt effekten av supplement med fiskolja i stället för ett högt intag av fet fisk.

1.3 Syfte

Syftet med denna översiktsartikel är att sammanställa och utvärdera de studier som finns angående omega-3 supplementering till gravida kvinnor och allergiprevalens hos barn och på så sätt tydliggöra om det finns ett samband.

1.4 Frågeställning

Påverkar supplementering med omega-3 under graviditet förekomst av allergi hos barn jämfört med ingen supplementering med omega-3?

2. Metod

2.1 Databasningsmetod

Sökningarna genomfördes i databaserna PubMed och Scopus med inklusionskriterierna RCT och humanstudier. För att hitta relevanta studier användes sökorden omega 3, LCPUFA, DHA, EPA samt "pregnancy", "allergy" och "supplementation". Variationer med "maternal" och "supplement" användes också, se tabell. 1. Sökningarna genererade nio utvalda artiklar för vidare granskning. Sex av dessa valdes bort på grund av att de antingen fortsatte interventionen efter förlossningen eller att de inte hade allergi som effektmått utan bara riskmarkörer för allergi (9, 16-20). Tre artiklar återstod och utgör grunden för denna översiktsartikel (21-23).

Effektmåttet för denna översiktsartikel är prevalens av allergi och de studier som enbart använt riskmarkörer för allergi som effektmått uteslöts därför. Studier där interventionen fortsatt under amning uteslöts också. Bedömningen gjordes att både studier på barn med

hereditet för allergi samt en blandad population kunde inkluderas. Ingen studie exkluderades på grund av populationsstorlek, dos av supplementering, studiens ålder eller deltagarbortfall. Efter kritisk granskning av de nio artiklarna återstod tre som ligger till grund för denna översiktsartikel.

Tabell. 1 Beskrivning av datainsamling

Datum	Databas	Sökord	Avgränsningar	Antal träffar	Antal utvalda (dubletter inom parantes)
20/2 - 2012	PubMed	Allergy Pregnancy Omega 3 Supplement	RCT Human	12	7
20/2 - 2012	PubMed	Allergy Pregnancy EPA DHA Supplement	RCT Human	3	(3)
20/2 - 2012	PubMed	Allergy Maternal Omega 3 Supplement	RCT Human	12	(7)
20/2 - 2012	Scopus	Allergy Pregnancy Omega 3 Supplement	Article	13	1(5)
21/2 - 2012	PubMed	LCPUFA Allergy Pregnancy Supplementation	Inga avgränsningar	6	1(5)

2.2 Artikelgranskning

Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) har arbetat fram ett material att använda som mall vid kvalitetsgranskning av RCT. Faktorer som skall tas hänsyn till är till exempel deltagarbortfall, standardisering av mätningar, "blindning", redovisning av resultat, studiedeltagares följsamhet och eventuella jäv. En gemensam utvärdering gjordes av författarna där varje punkt i granskningsmallen diskuterades och övervägdes. En gradering av studien sammanfattades av dessa övervägningar som låg, medelhög eller hög kvalitet.

2.3 Effektmått

Utöver allergi gjordes valet att inkludera äggallergi och eksem som två ytterligare effektmått. Detta på grund av att studierna lade stor tyngd på detta resultat och det var därför relevant att bedöma styrkan i dessa. Två av de utvalda artiklarna hade ytterligare allergier som effektmått men då det inte visats några signifikanta resultat inkluderades inte dessa.

2.4 GRADE

Vid utvärdering av valda effektmått användes material enligt systemet "Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation" (GRADE). GRADE innebär en bedömning av studiernas design, jämförbarhet och överensstämmelse etc. Genom att konkludera samtliga artiklar kan evidensstyrkan utvärderas i det sammanvägda resultatet.

3. Resultat

3.1 Studiernas resultat

Olsen et al, 2008 (21)

Studiens deltagare rekryterades på en mödravårdscentral i Århus, Danmark. Exklusionskriterierna var en problematisk tidigare, eller nuvarande, graviditet, intag av omega-3 tillskott, fiskallergi, mer än ett foster eller behandling med prostaglandinhämmare. 533 kvinnor i graviditetsvecka 30 deltog i studien och stratifierades utifrån sitt fiskintag som rankades lågt, medel eller högt. De randomiserades till tre grupper varav en grupp gavs omega-3, en annan olivolja och en tredje grupp gavs ingen intervention. Både forskare och studiedeltagare var blindade. Kvinnorna som gavs omega-3 fick fyra stycken kapslar fiskolja á 1 gram per dag fram till förlossning, vilket motsvarar 2,7 gram omega-3 (1,3 g EPA, 0,9 g DHA). Kvinnorna som gavs olivolja fick samma mängd i till det yttre likadana kapslar. I gruppen som fick omega-3 uppgav 78 % att de oftast tog fyra kapslar per dag och motsvarande siffra i gruppen som fick olivolja var 75 %. I båda grupper uppgav nio procent att de tog tre kapslar eller färre per dag och för resterande deltagare saknades uppgifter om följsamhet. Studiens primära effektmått var astma och det sekundära allergisk astma, atopiskt dermatit samt allergisk rinit. Uppföljning genomfördes då barnet nått 16-års ålder genom "screening" i hälso- och sjukvårdsregister efter diagnos på valda effektmått. Studien visade inga signifikanta skillnader mellan gruppen som gavs omega-3 och den som inte gavs supplementering. I interventions-gruppen fanns en signifikant lägre prevalens av allergi jämfört med gruppen som gavs olivolja, se tabell 2. Forskarna diskuterar huruvida den låga prevalensen av allergi i gruppen utan supplementering kan bero på att de på eget initiativ tagit tillskott av omega-3. Forskarna undersökte detta och endast några få i gruppen angav att de tagit supplementering under studiens gång. I de två grupper som getts supplementering undersöktes det vilken grupp de trodde sig tillhöra. Resultatet visar att 85 % av de som tillhörde fiskoljegruppen mot 48 % i olivoljegruppen gjort en korrekt gissning. Vid analys av skillnad utifrån deltagarnas fiskintag sågs inga signifikanta skillnader. I samma studie, men i en annan publikation, tittade man även på graviditetslängd och då kunde man se att gruppen som fick tillskott av omega-3 hade en ökad blodförlust under förlossningen (24).

Dunstan et. al, 2003 (22)

I sin 20:e graviditetsvecka rekryterades 98 kvinnor med allergi från ett sjukhus i Australien, där de var inskrivna för att senare föda. Exklusionskriterier var rökning, medicinska komplikationer och komplicerade graviditeter samt fiskallergi eller ett fiskintag större än två portioner per vecka. Kvinnorna blockrandomiserades till två grupper utifrån om de var förstagsångsföderskor, deras BMI före graviditet, deras ålder samt vilken typ av allergi de

hade. Fiskintag mättes vid studiens start samt efter halva interventionstiden. Interventionsgruppen gavs fyra kapslar fiskolja á 1 gram per dag, vilket motsvarade 3,7 gram omega-3 (1,1 g EPA, 2,2 g DHA). Kontrollgruppen gavs fyra kapslar olivolja á 1 gram per dag. Kvinnorna fick supplementering fram till förlossningen. Både deltagare, prövare och utvärderare var blindade. Det totala bortfallet blev 15 personer varav åtta av dessa angav att anledningen var illamående relaterat till kapslarna. sju av dessa tillhörde gruppen som gavs omega-3 och beskrev problem med "fishy burps" ("fisk-aktiga rapar"). Studiens primära effektmått var cytokinnivåer i navelsträngsblod. För detta effektmått hade de power och kunde också visa på en signifikant skillnad. Det sekundära effektmåttet var förekomst av allergi hos barnen vid ettårsuppföljning. Forskarna anger att studiepopulationen är för liten för att få power i denna utvärdering. Vid utvärdering av barnens eksem användes det standardiserade måttet SCORAD och studiens resultat gav en signifikant skillnad i förekomsten av svår eksem. Gruppen som gavs omega-3 hade färre svåra fall än den grupp som fick olivolja. Inga andra skillnader var signifikanta men det finns en tendens till mindre förekomst av äggallergi i gruppen som intog omega-3 (p=0,055).

Palmer et. al, 2012 (23)

Vid två olika sjukhus i Australien rekryterades 706 gravida kvinnor till en studie på omega-3 supplementerings inverkan på allergiutveckling hos barn. Dessa kvinnor rekryterades från en annan studie (25) och hade antingen själva allergi, barn med allergi eller så hade fostrens far allergi vilket innebär att samtliga barn i studien har en ökad risk för allergi. De gravida kvinnorna blev randomiserade till två grupper efter att de stratifierats utifrån antal tidigare födselar samt från vilket sjukhus de rekryterats och gavs tillskott från vecka 21 fram till förlossning. Interventionsgruppen gavs tre kapslar fiskolja á 0,5 g, vilket motsvarade 0,9 g omega-3 (0,8 g DHA, 0,1 g EPA), och kontrollgruppen gavs 3 kapslar vegetabilisk olja utan omega-3. Uppföljning skedde efter ett år. Det primära effektmåttet var allergier och det fanns en signifikant skillnad i förekomst av äggallergi mellan de två grupperna, varav förekomsten var lägre i gruppen som fått fiskolja. Inga övriga signifikanta skillnader observerades. Forskargruppen planerar uppföljning vid tre och sex års ålder.

3.2 Resultat av kvalitetsgranskning

Studien av Olsen et. al (21) bedöms vara av medelhög kvalitet. Uppföljningen har inte skett genom en fysisk utvärdering, eller kontakt med deltagare, utan enligt utdrag från sjukvårdsregister. Det är därför svårt att värdera den faktiska förekomsten av allergi, mörkertalet kan vara stort. Det finns även oklarheter kring följsamhet och hur dessa data samlats in.

Även studien från Dunstan et. al (22) bedömdes vara medelhög. Följsamhet gick inte att utläsa och det ställs även frågetecken kring studiens "blindning" då större delen av interventionsgruppen trodde sig tillhöra denna och flera uppgett att de känt smak och obehag av fiskoljan. Studiepopulationen var för liten för att ge studien power i relation till förekomst av allergi.

Palmer et. al (23) har genomfört en studie som bedöms vara av hög kvalitet. Brister anses vara att sekundära effektmått inte i förväg definierats samt att intag av fisk inte registrerats vid start av studien, under studiens gång eller diskuterats av författarna. Se tabell 2.

Tabell 2. Sammanfattade resultat från de tre inkluderade studierna.

Författare, år	Studie-design	Studie-population	Intervention	Effektmått Allergi	Effektmått Äggallergi	Effektmått Eksem	Övrigt	Studie-kvalitet
Olsen et. al. 2008 (21)	RCT	n=533 Gravida kvinnor	I: Omega-3 supplementering 2,7 g/dag K1: Vegetabilisk olja K2: ingen supplementering Från v. 30 till förlossning	I: 7% K1: 23% K2: 1% I/K1: HRR: 0.31 95% KI: 0.11-0.84 p=0.02 K1/K2: HRR: 0.10 95% KI: 0.01-0.81 p=0.03			Uppföljning genom journalutdrag efter 16 år	Medelhög
Dunstan et.al. 2003 (22)	RCT	n=98 Gravida kvinnor med allergi	I: Omega-3 supplementering, 3,7 g/d K: Vegetabilisk olja Från v. 20 till förlossning	Inte signifikant	I: 17% K: 38% OR: 0.34 95% KI: 0.11-1.02 p=0.055	I: 6% K: 38% OR: 0.09 95% KI: 0.01-0.94 p=0.045 (svår eksem)	Uppföljning efter ett år. Ingen power	Medelhög
Palmer et. al. 2012 (23)	RCT	n=706 Gravida kvinnor, foster med hög risk för allergi	I: Omega-3 supplementering 0,9 g/d K: Vegetabilisk olja Från v 21 till förlossning	I: 9% K: 13% RR: 0.70 95% KI: 0.45-1.09 p=0.12	I: 9% K: 15% RR: 0.62 95% KI: 0.41-0.93 p=0.02	I: 7% K: 12% RR: 0.64 95% KI: 0.40	Uppföljning efter ett år, kommer även ske vid 3 och 6 års ålder	Hög

I = Interventionsgrupp K = Kontrollgrupp K1 = Kontrollgrupp 1 K2 = Kontrollgrupp 2
 KI = Konfidensintervall RR= Risk ratio HRR = Hazard risk ratio RCT = Randomiserad kontrollerad studie

3.3 Resultat av GRADE

Studieresultaten omfattar den totala förekomsten av allergi men också specifikt äggallergi och eksem. GRADE har applicerats på var och ett av dessa tre effektmått. Studierna kommer från Australien (22, 23) och Danmark (21) och det ledde till diskussion kring resultatens överförbarhet på en svensk population. Skillnader kan i synnerhet röra sig om kost och miljöfaktorer. En av studierna har en blandad population (21) medan resterande två enbart har deltagare med hereditet för allergi (22, 23) vilket också påverkade evidensstyrkan. Resultaten är inte motstridiga men heller inte entydiga då vissa kunnat visa på signifikanta skillnader medan andra enbart visat en tendens.

Effektmåtten äggallergi och eksem baseras enbart på de två australiensiska studierna (22, 23) vilket starkt ifrågasätter överförbarheten. En styrka är att båda studier enbart inkluderat riskpopulationer. Angående eksem fanns det inte en signifikant skillnad på total förekomst men i en studie kunde det påvisas en skillnad i svår eksem. I Dunstan et. al (22) användes mätmetoden SCORAD för att bedöma graden av eksem, detta användes inte i Palmer et. al (23). Se tabell 3.

Tabell 3. Evidenssummering av de tre effektmåtten.

	Effektmått: Allergi	Effektmått: Äggallergi	Effektmått: Eksem
Ingående studier	Tre randomiserade kontrollerade studier n = 1337	Två randomiserade kontrollerade studier n = 631	Två randomiserade kontrollerade studier n = 631
Studiedesign - Intern validitet	Inga begränsningar	Inga begränsningar	Inga begränsningar
Överensstämmelse	Inga problem	Viss heterogenitet En studie med signifikant resultat	Bekymmersam heterogenitet En studie med signifikant resultat Olika mätmetoder
Studiepopulation - extern validitet (överförbarhet)	Viss osäkerhet Två australiensiska studier med riskpopulationer En dansk studie med blandad population	Viss osäkerhet Båda studierna är från Australien	Viss osäkerhet Båda studierna är från Australien
Oprecisa data	Vissa problem med precision En studie saknar power	Vissa problem med precision En studie saknar power	Vissa problem med precision En studie saknar power
Osäkert underlag	Inga problem	Inga problem	Inga problem
Evidensstyrka	Måttlig	Måttlig	Låg

4. Diskussion

Mekanismen bakom allergi är komplex med både genetiska och miljörelaterade faktorer som samverkar och dessa är i dagsläget inte helt klarlagda (4). Att urskilja en av dessa faktorer och påvisa ett samband i en vetenskaplig studie kan vara utmanande med krav på genomtänkt studiedesign, stor population samt lång uppföljning.

Olsen et. al (21) inkluderade en kontrollgrupp som inte erhöll supplementering för att reservera sig vid ifrågasättande av olivolja som placebo. Resultaten visade en signifikant skillnad i allergiprevalens hos grupperna som fått olivolja i jämförelse med dem som intagit omega-3 men denna skillnad fanns även mellan de två kontrollgrupperna. Forskarna spekulerar i om den extra kontrollgruppen på eget initiativ tagit tillskott av omega-3. Det beskrivs att en samhällsdebatt kring fiskoljans positiva egenskaper ägde rum parallellt med studien samt aggressiv marknadsföring av kosttillskott. Då detta undersöktes i kontrollgruppen angav några få deltagare att de supplementerat på eget initiativ, således har forskargruppen inga belägg för detta. Slutsatsen av denna studie kan enbart dras utifrån faktiska resultat vilket är att omega-3 tillskott inte gav någon skyddande effekt. Inte heller i de andra studierna (22, 23) kunde en signifikant skillnad i förekomst av allergi mellan grupperna påvisas. Det som framkommit angående äggallergi och eksem är däremot intressant och det hade varit önskvärt att studien av Olsen et. al (21) hade redovisat dessa effektmått separat. Resultaten som ligger till grund för evidensgraderingen på äggallergi och eksem är inte entydiga och Dunstan et. al (22) har inte power för dessa effektmått vilket bidrar till att tolkning av resultaten blir mer osäker.

En av anledningarna till att evidensstyrkan inte nådde upp till högsta nivån är problem med jämförbarhet mellan de olika studierna. Populationen i Olsen et. al (21) skiljer sig från övriga då populationen är blandad och inte enbart består av riskindivider. Det hade varit önskvärt att kunna stratifiera populationen med avseende på hereditet så att de på ett bättre sätt kunnat jämföras med de andra studierna. Att sammanväga resultaten och översätta dessa till klinisk praxis blir problematiskt när studierna genomförts på olika populationer.

Även skillnad i interventionslängd och uppföljningstid ledde till problem med jämförbarheten. Det kan finnas oupptäckta fall av allergisk sjukdom i studien av Olsen et. al (21) då utvärderingen endast skett genom journalutdrag. Det är heller inte möjligt att tolka resultaten från Olsen et. al (21) enbart med avseende på allergiutveckling under det första levnadsåret. Vid jämförelse med de andra två studierna (22, 23) hade detta varit intressant data att särskilja.

När det gäller dosen omega-3 är de olika i var och en av studierna (21-23) och det finns en skillnad i sammansättning EPA och DHA mellan de olika preparat som använts. Syftet med denna översiktsartikel har inte varit att titta på dosen och ingen större vikt har lagts vid detta även om det kan ha en påverkan på studieresultat.

Deltagare i samtliga studier var blindade, undantag den extra kontrollgruppen i Olsen et. al (21) som ej gavs någon intervention. I Dunstan et. al (22) uppgavs ett bortfall i interventionsgruppen på grund av att ett antal kvinnor känt smak av fiskolja och blivit illamående av kapslarna. Vidare så var det 85 % av deltagarna från Olsen et. al (21) som riktigt trodde sig tillhöra gruppen som fick fiskolja. Komplikationer av denna typ har inte uppmärksammats i Palmer et. al (23) men det är inte otroligt att detta är ett genomgående problem vid supplementering med fiskolja. I så fall innebär det att blindningen, för deltagare och eventuellt även för prövare, inte var tillfredställande vilket forskarna borde ha diskuterat i större omfattning. Trots denna brist anses det inte påverka studiernas utvärderare och därför bedöms inte evidensstyrkan sänkas.

Olsen et. al (21) har stratifierat studiedeltagare utifrån deras intag av fisk och använt detta som en analysvariabel. Även Dunstan et. al (22) har låtit intaget av fisk ingå i data vid baseline samt efter halva studien för att se att fiskintaget inte förändrats under studiens gång. Däremot har Palmer et. al (23) inte gjort några kostregistreringar eller reflekterat över detta som en begränsande faktor i sin studie. Intaget av fisk anses vara en viktig variabel som bör vara klarlagd både för att det kan inverka på studieresultat samt grupperns jämförbarhet. Studien av Palmer et. al (23) kan ha stora skillnader i gruppernas intag av omega-3 vilket ger en osäkerhet i resultaten, men eftersom att studien är gjord på en stor population med tillfredsställande randomisering anses denna risk vara liten. Om rekommendation av tillskott av omega-3 ska ges bör det vägas in att biverkningar har observerats i form av en större blodförlust under förlossningen (24) och ett ökat illamående under graviditeten (22).

Som tidigare beskrivits är höga nivåer av till exempel IL-13 en riskmarkör för att utveckla allergi vilket varit fokus för studier i området (9, 26). Detta effektmått hade kunnat inkluderas i översiktsartikeln men bedömningen gjordes att det inte var förenligt med vårt syfte. Till exempel uppmäter Dunstan et. al (22) en signifikant skillnad i cytokinnivåer men inte faktiskt allergi, detta samband är alltså inte givet.

Ett problem med de studier som ligger till grund för denna översiktsartikel är att de använder supplementering med vegetabiliska oljor som kontroll (21-23). Då det visats en skillnad mellan interventionsgrupp och kontrollgrupp går det inte att urskilja vilken supplementering som gett effekt och om denna effekt verkat skyddande eller som en bidragande faktor till utveckling av allergi. Ingen kontrollgrupp har getts ett garanterat verkningslöst supplement. I Olsen et. al (21) förekommer en grupp som inte mottog någon supplementering alls och denna grupp visade ingen signifikant skillnad i prevalens av allergi då den jämfördes med interventionsgruppen. Det är därför inte möjligt att i denna översiktsartikel dra slutsatsen att supplementering med fiskolja till gravida har en skyddande effekt på utveckling av allergi hos barn.

5. Slutsats

Det kan utifrån denna översiktsartikel inte hävdas att omega-3 supplementering till gravida har en skyddande effekt mot allergi hos barn. Däremot finns det resultat som indikerar en

skyddande effekt mot äggallergi. Underlaget för detta är begränsat och därför behövs det fler och större studier som utreder detta samband. I synnerhet saknas det studier med äggallergi som primärt effektmått. Evidensen för skyddande effekt mot eksem är svag och enbart gällande svår eksem.

Summering av evidensstyrkan studerade effektmått är:

- Måttlig evidens för att supplementering med omega-3 till gravida kvinnor inte skyddar mot allergi hos barn.
- Måttlig evidens för att supplementering med omega-3 till gravida kvinnor har en skyddande effekt mot äggallergi hos barn med ökad risk att utveckla allergi.
- Låg evidens för att supplementering med omega-3 till gravida kvinnor har en skyddande effekt mot eksem hos barn med ökad risk att utveckla allergi.

Referenser

1. Hedlin G, Larsson K, Hofvander N. Allergi och astma. Lund: Studentlitteratur; 2009. p. 21-3.
2. De Swert LFA. Risk factors for allergy. *European Journal of Pediatrics*. 1999;158(2):89-94.
3. Hedlin G, Larsson K, Hofvander N. Allergi och astma. Lund: Studentlitteratur; 2009. p. 110.
4. Folkhälsoinstitutet. Allergi/överkänslighet: ett kunskapsunderlag. Stockholm: Folkhälsoinstitutet; 2001.
5. Abrahamsson L, Aunver K. Näringslära för högskolan. Stockholm: Liber; 2006. p. 118-21.
6. Kremmyda LS, Vlachava M, Noakes PS, Diaper ND, Miles EA, Calder PC. Atopy risk in infants and children in relation to early exposure to fish, oily fish, or long-chain omega-3 fatty acids: a systematic review. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2011;41(1):36-66. Epub 2009/12/10.
7. Sausenthaler S, Koletzko S, Schaaf B, Lehmann I, Borte M, Herbarth O, et al. Maternal diet during pregnancy in relation to eczema and allergic sensitization in the offspring at 2 y of age. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(2):530-7. Epub 2007/02/08.
8. Granot E, Jakobovich E, Rabinowitz R, Levy P, Schlesinger M. DHA supplementation during pregnancy and lactation affects infants' cellular but not humoral immune response. *Mediators of inflammation*. 2011;2011:493925. Epub 2011/09/24.
9. Krauss-Etschmann S, Hartl D, Rzehak P, Heinrich J, Shadid R, del Carmen Ramírez-Tortosa M, et al. Decreased cord blood IL-4, IL-13, and CCR4 and increased TGF- β levels

after fish oil supplementation of pregnant women. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;121(2):464-70.e6.

10. Blumer N, Renz H. Consumption of omega 3-fatty acids during perinatal life: role in immuno-modulation and allergy prevention. *Journal of perinatal medicine*. 2007;35(Journal Article):S12-S8.

11. Gorjao R, Azevedo-Martins AK, Rodrigues HG, Abdulkader F, Arcisio-Miranda M, Procopio J, et al. Comparative effects of DHA and EPA on cell function. *Pharmacology & therapeutics*. 2009;122(1):56-64. Epub 2009/03/26.

12. Klemens CM, Berman DR, Mozurkewich EL. The effect of perinatal omega-3 fatty acid supplementation on inflammatory markers and allergic diseases: a systematic review. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2011;118(8):916-25. Epub 2011/06/11.

13. Hedlin G, Larsson K, Hofvander N. *Allergi och astma*. Lund: Studentlitteratur; 2009. p. 42-53.

14. Wulf Becker, Pearson M. Riksmaten 1997-98. Livsmedelsverket: Avdelningen för Information och Nutrition.

15. Råd om mat till dig som är gravid. Livsmedelsverket 2012.

16. Denburg JA, Hatfield HM, Cyr MM, Hayes L, Holt PG, Sehmi R, et al. Fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal progenitors at birth in infants at risk of atopy. *Pediatr Res*. 2005;57(2):276-81.

17. Furuholm C, Jenmalm MC, Falth-Magnusson K, Duchon K. Th1 and Th2 chemokines, vaccine-induced immunity, and allergic disease in infants after maternal omega-3 fatty acid supplementation during pregnancy and lactation. *Pediatr Res*. 2011;69(3):259-64. Epub 2010/11/26.

18. Furuholm C, Warstedt K, Fagerås M, Fälth-Magnusson K, Larsson J, Fredriksson M, et al. Allergic disease in infants up to 2 years of age in relation to plasma omega-3 fatty acids and maternal fish oil supplementation in pregnancy and lactation. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2011;22(5):505-14.

19. Furuholm C, Warstedt K, Larsson J, Fredriksson M, Böttcher M, Fälth-Magnusson K, et al. Fish oil supplementation in pregnancy and lactation may decrease the risk of infant allergy. *Acta Paediatr*. 2009(Journal Article).

20. Warstedt K, Furuholm C, Duchon K, Falth-Magnusson K, Fagerås M, Olsen SF, et al. The effects of omega-3 fatty acid supplementation in pregnancy on maternal eicosanoid, cytokine, and chemokine secretion. *Pediatr Res*. 2009;66(2):212-7. Epub 2009/04/25

21. Olsen SF, Østerdal ML, Salvig JD, Mortensen LM, Rytter D, Secher NJ, et al. Fish oil intake compared with olive oil intake in late pregnancy and asthma in the offspring: 16 y of registry-based follow-up from a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(1):167-75.

22. Dunstan JA, Mori TA, Barden A, Beilin LJ, Taylor AL, Holt PG, et al. Fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal allergen-specific immune responses and clinical outcomes in infants at high risk of atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(6):1178-84.
23. Palmer DJ, Sullivan T, Gold MS, Prescott SL, Heddle R, Gibson RA, et al. Effect of n-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in pregnancy on infants' allergies in first year of life: randomised controlled trial. *British Medical Journal*. 2012;344:e7845 (Journal Article).
24. Olsen SF, Sorensen JD, Secher NJ, Hedegaard M, Henriksen TB, Hansen HS, et al. Randomised controlled trial of effect of fish-oil supplementation on pregnancy duration. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 1992;39(4):365-6.
25. Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, Yelland L, Quinlivan J, Ryan P. Effect of DHA supplementation during pregnancy on maternal depression and neurodevelopment of young children: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2010;304(15):1675-83. Epub 2010/10/21.
26. Prescott SL, Barden AE, Mori TA, Dunstan JA. Maternal fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal leukotriene production by cord-blood-derived neutrophils. *Clinical science (London, England : 1979)*. 2007;113(10):409-16. Epub 2007/06/29.