

Alfa-linolensyra från linfröolja och dess påverkan på blodtrycket

-En systematisk översiktsartikel

Christine Hårdfelt och Liduina van Sitteren

Självständigt arbete 15 hp

Dietistprogrammet 180/240 hp

Handledare: Helen Lindqvist

Examinator: Anna Winkvist

2014-04-09

Sahlgrenska akademien



Sahlgrenska Akademin
vid Göteborgs universitet
Avdelningen för invärtesmedicin och klinisk nutrition

Sammanfattning

Titel: Alfa-linolensyra från linfröolja och dess påverkan på blodtrycket
– En systematisk litteraturöversikt

Författare: Christine Hårdfelt och Liduina van Sitteren

Handledare: Helen Lindqvist

Examinator: Anna Winkvist

Linje: Dietistprogrammet, 180/240 hp

Typ av arbete: Självständigt arbete, 15 hp

Datum: 2014-04-09

Bakgrund: Högt blodtryck är starkt förknippat med en ökad risk att insjukna i hjärt- och kärlsjukdomar, framförallt stroke. ALA-fettsyror har tidigare associerats med sänkt blodtryck. Linfröolja är mycket rik på dessa fettsyror och har även lyfts fram som en prisvärd och hållbar källa.

Syfte: Att undersöka om ALA-fettsyror från linfröolja kan påverka blodtrycket hos personer med hög risk för hjärt- och kärlsjukdom.

Sökväg: Två sökningar i databaserna PubMed och Scopus genomfördes. Urvalet preciseras med hjälp av specifika sökord.

Urvalskriterier: Kriterier för inklusion av studier var att linfröolja jämfördes med en kontroll och att blodtryck som effektmått undersöktes. Avgränsningarna för urvalet fastställdes till engelskspråkiga RCT och humanstudier gjorda på vuxna.

Datainsamling och analys: Urvalet definierades med hjälp av förutbestämda inklusions- och exklusionskriterier. Studierna kvalitetsgranskades enligt SBU:s granskningsmall för randomiserade studier. De olika studierna sammanvägdes med hjälp av GRADE till ett slutgiltigt omdöme.

Resultat: Resultatet grundar sig på fyra randomiserade kontrollerade studier. En av studierna visade en sänkning i blodtrycket med 5 mm Hg eller 3-6% (medianvärde) under en 12 veckors period. De tre övriga studierna visade ingen signifikant skillnad i blodtryck.

Slutsats: Linfröolja verkar kunna påverka blodtrycket hos patienter med risk för hjärt- och kärlsjukdom, men det vetenskapliga underlaget för denna slutsats är begränsat (måttlig evidens). Mer forskning behövs.

Abstract

Title: Alpha-linolenic acid from flaxseed oil and effects on blood pressure – A systematic review

Author: Christine Hårdfelt och Liduina van Sitteren

Supervisor: Helen Lindqvist

Examiner: Anna Winkvist

Programme: Dietician study programme, 180/240 ECTS

Type of paper: Examination paper, 15 hp

Date: April 9th, 2014

Background: High blood pressure is strongly associated with an increased risk of developing cardiovascular disease, particularly stroke. ALA-fatty acids have previously been associated with decreased blood pressure. Flaxseed oil is very rich in these fatty acids and has also been highlighted as an affordable and sustainable source.

Objective: To investigate whether ALA-fatty acids from flaxseed oil may affect blood pressure in people with high risk for cardiovascular disease.

Search strategy: Two searches in PubMed and Scopus were performed. The sample was specified by using specific keywords.

Selection criteria: The criteria for inclusion of studies required that flaxseed oil was compared with a control and that blood pressure was measured as an endpoint. The limitations for the sample were set to human studies, randomised controlled trials written in English and adult participants.

Data collection and analysis: The sample was defined using predetermined inclusion and exclusion criteria. The quality of the studies was examined using the SBU review template for randomized trials. The various studies were graded according to GRADE for a final judgement on the quality of evidence.

Main results: The results are based on four randomized controlled trials. One of the studies showed a reduction in blood pressure of 5 mm Hg or 3-6% (medians) over a 12 week period. The three other studies showed no significant difference in blood pressure.

Conclusions: Flaxseed oil seems to affect blood pressure in individuals at risk for cardiovascular disease, but the scientific evidence for this conclusion is limited (moderate evidence). More research is needed.

Förkortningar

	Engelska	Svenska
ALA	Alpha-linolenic Acid	Alfa-linolensyra
BMI	Body Mass Index	Kroppsmasseindex
DBP	Diastolic Blood Pressure	Diastoliskt blodtryck
DHA	Docosahexaenoic acid	Dokosahexaensyra
DPA	Docosapentaenoic acid	Dokosapentaensyra
EPA	Eicosapentaenoic acid	Eikosapentaensyra
GRADE	The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation	Evidensgraderingssystem
HDL	High-density Lipoprotein	Lipoproteiner med hög densitet
Kcal	Kilocalories	Kilokalorier
LA	Linoleic Acid	Linolsyra
MAP	Mean Arterial pressure	Medelartärtryck
MeSH	Medical Subjects Headings	Kontrollerad medicinsk vokabulär
n-6/n-3 ratio	Ratio between omega 6 and omega 3 in the diet.	Kvoten mellan omega 6 och omega 3 i kosten.
RCT	Randomized Controlled Trial	Randomiserad kontrollerad prövning
SBP	Systolic Blood Pressure	Systoliskt blodtryck

Innehållsförteckning

Introduktion	6
Figur 1. <i>Omvandling av fleromättade fettsyror</i>	7
Problemformulering.....	9
Syfte.....	10
Frågeställning	10
Metod	10
Inklusions- och exklusionskriterier	10
Datainsamlingsmetod	10
Databearbetning.....	11
Figur 2. <i>Flödesschema över urvalsprocessen</i>	11
Tabell 1, <i>Datainsamlingsmetod</i>	12
Granskning av relevans och kvalitet.....	13
Resultat.....	13
Enskilda studiers kvalitet.....	13
Tabell 2, <i>Beskrivning av studierna</i>	19
Evidensgradering	21
Tabell 3, <i>Evidensstyrka</i>	21
Sammanfattande evidens	22
Diskussion	22
Tidigare forskning	24
Begränsningar i översiktsartikeln	24
Klinisk relevans	25
Evidenssammanvägning	26
Slutsatser.....	26
Referenser.....	27
Bilaga 1. Sammanfattande Evidensformulär.....	31

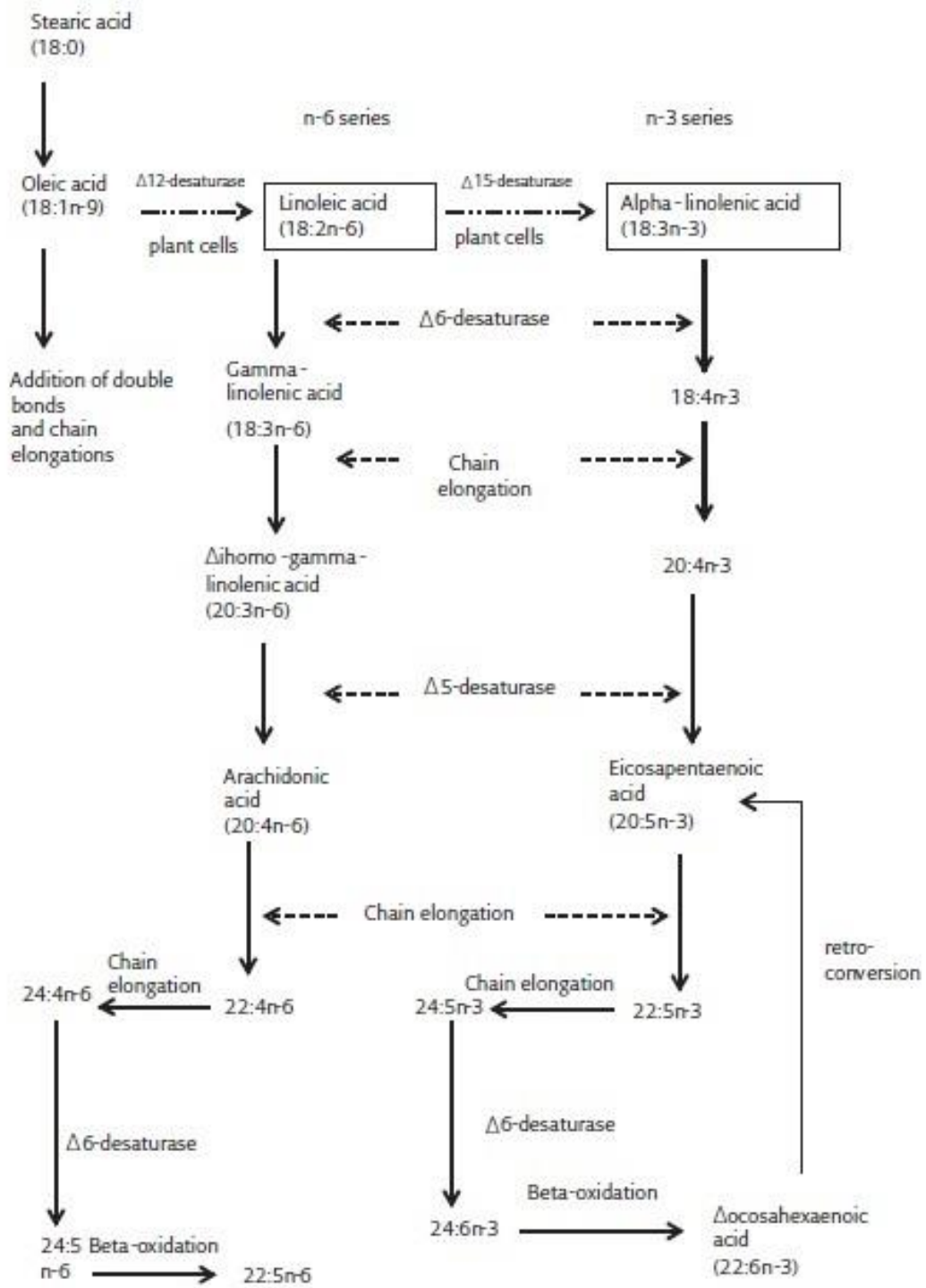
Introduktion

I kosten finns många typer av fettsyror som är av betydelse för en rad olika mekanismer i kroppen. Fett är en koncentrerad energikälla som ger 9 kcal (37 kJ) per gram. Om det inte används som energi kan fett även lagras in i fettväven och på så vis fungera som energiförråd. Fett är bland annat viktigt för cellmembranens funktion, produktion av vissa hormoner och för att skapa och reparera celler. Det har även betydelse för upptaget av de fettlösliga vitaminerna från kosten (1, 2). Kostens innehåll av fett och fettsammansättning har visats ha påverkan på blodfettsnivåerna i blodet och på blodtrycket. Dessutom har det även påverkan på risken att utveckla hjärt- och kärlsjukdom, diabetes, övervikt och vissa typer av cancer. Fettet kan ha olika påverkan i kroppen beroende på strukturen i fettsyornas kolkedjor, och utifrån detta kan de delas in i de tre kategorierna mättat, omättat och fleromättat fett (3).

Enligt de nordiska näringsrekommendationerna rekommenderas att det totala fettintaget från kosten ska utgöra 25-40 E%, samtidigt som mättat fett bör begränsas till mindre än 10 E%. Enkelomättat fett bör bidra med 10-20 E% och de fleromättade fetterna med 5-10 E% (4). De fleromättade fetterna kan i sin tur delas in i olika grupper. Två viktiga familjer som tillhör de fleromättade fetterna är omega-3 (n-3) och omega-6 (n-6) fettsyror. Dessa fettsyror är av särskilt intresse eftersom de är essentiella, vilket innebär att människan inte kan bilda dem själv i kroppen utan är beroende av att få i sig dem från källor via kosten (5). Linolsyra (LA, 18:2, n-6) och Alfa-linolensyra (ALA, 18:3, n-3) är två viktiga moderssubstanter från växtriket som tillhör omega-6 respektive omega-3 familjerna (5). Detta innebär att ALA-fettsyran och LA-fettsyran är de första fettsyrorerna i en rad av fettsyror inom respektive familj som sedan, i olika omfattning, kan omvandlas (4). Omega-6 fettsyran finns i stor utsträckning i många vanliga livsmedel och är därmed till skillnad från omega-3 fettsyran inte så svår att få en tillräckligt stor mängd av via kosten (5). Enligt de nordiska näringsrekommendationerna ska de essentiella fettsyrorerna linolsyra och alfa-linolensyra utgöra 3 E% av dagens totala energi, varav minst 0,5 E% bör vara alfa-linolensyra (4). Det betyder att en person med ett energibehov på 2000 kcal behöver få i sig minst 1.1 g ALA-fettsyror per dag.

Källorna till alfa-linolensyra i kosten är många, till exempel raps-, linfö- och sojaolja, nötter, mandel och andra bladgrönsaker (5, 6). Utav dessa är linfrön tillsammans med valnötter de källor som innehåller mest av ALA-fettsyran. En matsked linfrön (12,35g) innehåller 2,350 gram ALA-fettsyror medan en matsked valnötter innehåller 2,574 gram av fettsyran (7). Linfröolja är mycket rik på alfa-linolensyra då 60% av fettsyrorerna i oljan består av ALA-fettsyror (3). Detta innebär att en matsked av oljan (13,6g) innehåller 7,249 gram ALA (7). Det rekommenderade intaget av ALA-fettsyror blir omräknat till linfröolja 1.95 g (2.25 ml) eller knappt en halv tesked per dag. Biotillgängligheten av ALA-fettsyror är även beroende av i vilken form linfrö intas. ALA har större biotillgänglighet i olja än i krossade linfrön, medan biotillgängligheten i krossade linfrön är större än i hela linfrön (7).

Omega-3 fettsyran alfa-linolensyra kan genom en process i vävnaderna omvandlas till flera långkedjiga fettsyror, se figur 1, *Omvandling av fleromättade fettsyror*. I kroppens celler kan då kolkedjan förlängas och förses med fler dubbelbindningar med hjälp av specifika enzym (elongaser och desaturaser). Det resulterar i fettsyrorerna eikosapentaensyra (20:5 n-3, EPA), dokosapentaensyra (22:5 n-3, DPA) och dokosahexaensyra (22:6 n-3, DHA). Dessa långkedjiga fettsyror har många livsviktiga funktioner i kroppen och är speciellt viktiga för normal utveckling och fostertillväxt (3, 5).



Figur 1. Omvandling av fleromättade fettsyror (4)

Det är dock oklart hur effektiv omvandlingen av dessa långkedjiga fettsyror är i kroppen (6). Studier har visat att omvandlingen till DHA är speciellt begränsad (8), och att den är mer effektiv hos kvinnor än hos män. Omega-6 fettsyran linolsyra och alfa-linolensyra konkurrerar även om samma enzymssystem för att omvandlas till de långa fettsyrorerna. Ett högt intag av den ena eller den andra fettsyran kan därför hämma bildningen av långkedjiga fettsyror från den andra fettsyran. Förhållandet mellan omega-3 och omega-6 (n-6/n-3 ratio) i kosten anses därför ha betydelse, men oklarheter finns kring vilken kvot som är den optimala. Även andra icke-essentiella fettsyror i kosten kan påverka omvandlingen. I djurstudier har man sett att mättade fettsyror och trans-fettsyror kan hämma desatureringen av essentiella fettsyror (3). Ett flertal olika faktorer kan alltså ha betydelse för omvandlingen från ALA till EPA, DPA och DHA.

De långkedjiga fettsyrorerna EPA och DHA kan även tillföras genom kosten, men dessa källor är dock begränsade. De finns nästan uteslutande i fisk och skaldjur. Omega-3 fett, från växtriket och/eller marina källor, bör enligt rekommendationerna utgöra ungefär 1 E% av den totala energin som kommer från fleromättat fett. Detta innebär ungefär 2.5-3 gram om dagen (ca en portion lax) (4, 5) Svenska livsmedelsverket rekommenderar barn och vuxna att äta fisk 2-3 gånger i veckan, men trots denna rekommendation äter bara 1 av 3 svenskar fisk minst 2 gånger i veckan (9). Det finns även ytterligare problem med denna källa till omega-3. Överfiske är ett stort problem idag då bestånden av fisk och skaldjur minskar (6, 10). Frågan om hållbar fiskkonsumtion är möjlig blir därför mer och mer aktuell. Det finns även bekymmer kring toxiner i vissa fisksorter vilket gör att det inte är hälsosamt att regelbundet konsumera dessa (9).

Ett alternativ till ett intag av de långkedjiga fettsyrorerna genom kosten kan vara fiskolja från kapslar. Biotillgängligheten av omega-3 från dessa tillskott är dock annorlunda än vid intag av omega-3 från kosten. Låg följsamhet över tid kan också vara ett bekymmer. Alfa-linolensyra från växtriket kan vara ett alternativ till fisk och fiskolja. Det är en lättillgänglig och hållbar källa (6, 8) som också är mer prisvärd jämfört med fiskolja (11).

Omega 3-fettsyror i kosten, främst i form av fisk, anses kunna minska risken att insjukna i hjärt- och kärlsjukdomar (5). Ett stort problem i dagens befolkning är prevalensen av dessa sjukdomstillstånd, som idag utgör en stor dödsorsak framförallt bland äldre (12). Hjärt- och kärlsjukdom är ett samlingsbegrepp som innefattar flera olika tillstånd, till exempel stroke, hjärtinfarkt, kärlkramp och hjärtsvikt. Vid dessa tillstånd är hjärtat eller blodkärlens funktion nedsatt och fungerar inte tillfredsställande. Det finns många faktorer som påverkar risken för hjärt- och kärlsjukdom. Några välkända faktorer är höga blodfetter (hyperlipidemi), rökning, stress, låg fysisk aktivitet och högt blodtryck (hypertoni) (13).

Globalt räknas hypertoni vara den största orsaken till att dö i förtid. Bara i Sverige bedöms 1.8 miljoner individer lida av hypertoni (12), vilket gör att detta är ett mycket stort hälsoproblem idag. Blodtrycket hos människan kan påverkas av många olika faktorer, och en del av dessa är mer kända än andra. En av de mest kända faktorerna är saltintaget (12, 14), men även rökning, fysisk inaktivitet, övervikt, diabetes, stress, alkoholkonsumtion och ärftliga faktorer har stor betydelse (15). Det finns specifika gränsvärden för hypertoni som fungerar som riktlinjer för behandling. Hypertoni räknas som ett blodtryck över 140/90 mm Hg eller om antingen det diastoliska eller systoliska trycket är förhöjt t.ex. 180/80 mm Hg eller 135/100 mm Hg (16). Målsättningen är att komma under dessa gränsvärden. Hos personer med hög risk för hjärt- och kärlsjukdom är dock målet att blodtrycket ska vara under 130/80 mm Hg (15).

Hypertoni är den viktigaste riskfaktorn för att drabbas av stroke (17). År 2012 vårdades, enligt socialstyrelsen, 28 568 personer på sjukhus efter att ha insjuknat i stroke. Samma år avled 4680 personer med stroke som underliggande dödsorsak (18). Individer som lider av hypertoni har tre gånger så stor risk att drabbas av stroke jämfört med individer med ett normalt blodtryck (19). För att förbättra hälsoproblem orsakade av högt blodtryck är det därför av stor vikt att upptäcka och behandla hypertoni (20). Vid behandling kan även små skillnader i blodtryck på individnivå vara av stor betydelse på befolkningsnivå. En så liten minskning som 2-3 mm Hg systoliskt och 3-4 mm Hg i diastoliskt blodtryck kan vara mycket betydelsefullt, speciellt för stroke incidensen. När det diastoliska trycket sjunker med cirka 10 mm Hg i befolkningen kan strokerisken mer än halveras (15).

Hypertoni ökar med åldern och den vanligaste behandlingen är medicinering. Det krävs ofta en kombination av flera olika läkemedel (12) men det kan ändå vara svårt att komma ner till målblodtrycket, särskilt för den äldre populationen (21). Förutom blodtrycksänkande medicin har äldre ofta även flera andra läkemedel. Intaget av läkemedel hos individer i åldern 80 år och uppåt beräknades år 2009 vara 5.8 läkemedel per dag (22). På grund av antalet läkemedel har den här gruppen en ökad risk att drabbas av biverkningar, samtidigt som känsligheten och omsättningen i kroppen av läkemedlen är förändrad. Nästan alla läkemedel har någon form av biverkningar. Blodtrycksmediciner kan ge biverkningar som trötthet, huvudvärk, muntorrhet, torrhosta, diarré, kräkningar och blodtrycksfall med yrsel, ostadighetskänsla och svimning (21, 23). Blodtrycksänkande läkemedel är förhållandevis billiga (12), men ändå uppgick kostnaden år 2007 till 2.4 miljarder kronor (24). Linfröolja har däremot få biverkningar om den rekommenderade dosen följs (5), samtidigt som den är billigare än den blodtrycksänkande medicineringen.

Betydelsen av ALA-fettsyror i kosten för blodtrycksreglering har lyfts fram, men mekanismen för hur ALA-fettsyror kan påverka blodtrycket är inte helt klarlagd (7). En teori är att ALA i ett första steg omvandlas till EPA som sedan i sin tur kan agera moderssubstans till eikosanoider, en grupp biologiskt aktiva och hormonliknande ämnen som inkluderar prostaglandiner och leukotriener. Dessa anses ha en mängd olika funktioner i kroppen, däribland att minska spänningen i blodkärlen (vaskulär tonus) och på så vis påverka blodtrycket (3, 7).

Då hypertoni är en viktig riskfaktor för hjärt- och kärlsjukdom är studier och undersökningar av de faktorer som kan påverka detta extra intressanta. De fördelaktiga effekterna av EPA och DHA för att förhindra hjärt- och kärlsjukdom är välkända, men effekterna av ALA-fettsyror på hjärt- och kärlsjukdom är inte lika väldokumenterade (6, 8). De flesta genomförda studier har undersökt fisk eller fiskolja som källor till omega-3 fettsyror, men få har undersökt omega-3 fettsyror från växtriket (25).

Problemformulering

Högt blodtryck är ett stort hälsorelaterat befolkningsproblem idag och är starkt förknippat med en ökad risk att insjukna i hjärt- och kärlsjukdomar, framförallt stroke (17). Det finns mycket evidens kring fiskkonsumtionens fördelaktiga effekter på hjärt- och kärlsjukdom. Intag av fiskolja har i tidigare forskning visats kunna sänka blodtrycket (7), men underlaget gällande ALA-fettsyror och effekter på blodtrycket är begränsat (8). ALA-fettsyror från linfröolja har tidigare associerats med en sänkning i blodtryck och har även lyfts fram som en prisvärd och hållbar källa (6, 8, 11). Stora effekter på blodtrycket kan ha hälsofördelar på individnivå, men även marginella sänkningar kan ha mycket stor betydelse på

befolkningsnivå (15). Det är därför av stor vikt att undersöka om denna fettsyra kan ha fördelaktiga effekter på blodtrycket och därmed kunna påverka risken att drabbas av hjärt- och kärlsjukdom.

Syfte

Att undersöka om ALA-fettsyror från linfröolja kan påverka blodtrycket hos personer med hög risk för hjärt- och kärlsjukdom.

Frågeställning

Kan tillskott av ALA-fettsyror i form av linfröolja påverka blodtrycket?

Metod

I det första skedet av arbetet till den här systematiska litteraturöversikten bestämdes en frågeställning. Utifrån denna kunde sedan inklusions- och exklusionskriterier sättas, och därefter genomfördes de första preliminära sökningarna. Parallellt och med hjälp av detta valdes sedan de mest optimala sökorden ut för att få med alla de existerande studierna av relevans som matchade de uppsatta inklusions- och exklusionskriterierna. När detta var genomfört kunde arbetet med datainsamling, databearbetning och granskning av relevans och kvalitet påbörjas. Detta finns beskrivet mer ingående under respektive rubrik här nedan och i figur 2, *Flödesschema över urvalsprocessen*.

Inklusions- och exklusionskriterier

I artikeln inkluderades studier där linfröolja jämfördes med en kontroll och där man även mätte påverkan på blodtrycket. Inklusionskriterier var även engelskspråkiga RCT och humanstudier gjorda på vuxna.

Exklusionskriterierna innefattar studier där blodtrycket inte har mätts och studier som undersökt ALA-fettsyror från andra källor än linfrö eller blandat med andra källor. Även kosten med högt innehåll av ALA-fettsyror (där tillskott inte getts) och studier som kräver betalning och/eller inte fanns tillgängliga har exkluderats.

Datainsamlingsmetod

När arbetet med denna systematiska översiktsartikel påbörjades gjordes initialt flera preliminära sökningar i de två databaserna Scopus och Pubmed med syftet att besluta vilka sökord som skulle användas. Sökorden som sedan användes presenteras i tabell 1, *Datainsamlingsmetod*. När detta var genomfört gjordes en sökning i Pubmed den 28 januari 2014 och ytterligare en sökning i Scopus den 29 januari 2014. För att begränsa sökningen i Pubmed gjordes avgränsningar på vuxna, RCT och humanstudier. I Scopus inkluderades sökorden ”Humans”, ”RCT” och ”Randomized controlled trial” för att begränsa sökningen och precisera urvalet. Totalt blev resultatet 206 träffar i de båda databaserna, varav 69 st i PubMed och 137 st i Scopus. En utförlig beskrivning av sökningarna kan ses i tabell 1, *Datainsamlingsmetod*.

För att komplettera sökningarna i PubMed och Scopus gjordes även en sökning på google, men artiklarna som påträffades visade sig dock vara redan utvalda studier. En snowballing metod användes sedan för att identifiera fler relevanta artiklar utifrån de redan utvalda artiklarnas referenser. Under snowballingen hittades ytterligare tre studier av intresse. Vid noggrannare genomgång visade sig dock en studie, Finnegan et al, 2003, blanda linfröolja med andra källor till ALA-fettsyran (26). Denna studie exkluderades därför. En annan studie, Olaf et al, 1989 (27), exkluderades eftersom den inte fanns fritt tillgänglig och den sista

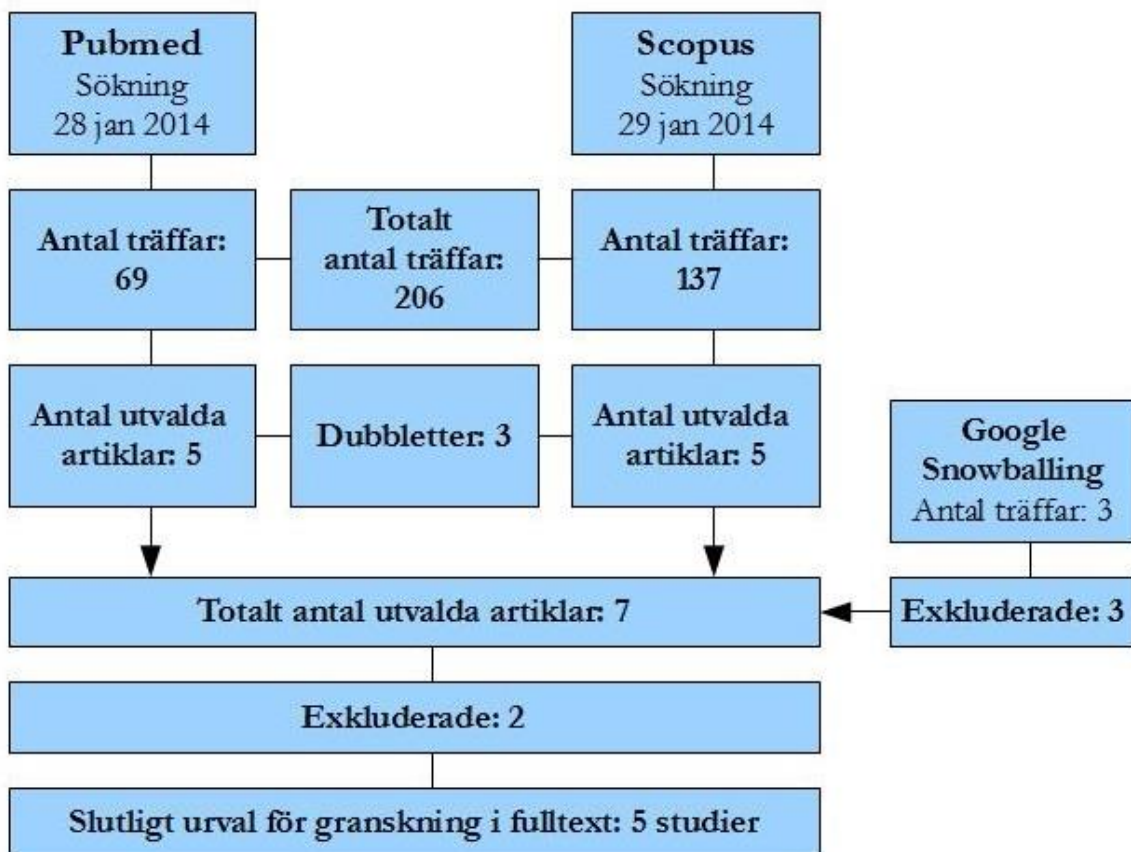
studien, Singer et al, 1986, (28), exkluderades då den inte var randomiserad. Dessa insamlingsmetoder gav därför inget kompletterande material till arbetet.

Databearbetning

Efter sökningarna i PubMed och Scopus lästes alla rubriker och abstract på de totalt 206 studierna. Om denna information inte bedömdes räcka till för att exkludera eller inkludera studien gjordes en snabbare läsning eller sökning av studien i fulltext genom att söka på orden flax, linseed, pressure, mm Hg och/eller hypertension i artiklarna. Om inte dessa ord fanns med i fulltexten exkluderades studien. Detta resulterade i ett urval på fem studier från PubMed och fem från Scopus varav tre studier visade sig vara dubletter. Totalt gav sökningarna ett urval på sju studier från de båda databaserna, se tabell 1

Datainsamlingsmetod.

När de sju utvalda studierna skulle granskas gjordes upptäckten att en av studierna, Singer et al, 1990 (29), inte fanns fritt tillgänglig och därför exkluderades denna studie från det fortsatta arbetet. Vid genomgång av abstract hittades heller ingen information om vilken källa till ALA-fettsyran som använts, varför dess relevans till arbetet med denna litteraturöversikt ifrågasattes. En annan av studierna, Wilkinson et al, 2005 (30), visade sig vid en noggrannare genomläsning blanda tillskott av linfröolja med tillskott av ALA-fettsyror från andra källor än linfrö. Även den här studien exkluderades därför. Det slutliga urvalet blev därmed fem studier, vilka bedömdes vara lämpliga för vidare granskning.



Figur 2. Flödesschema över urvalsprocessen

Tabell 1, *Datainsamlingsmetod*

Sökning	Databas	Datum	Sökord	Avgränsning	Antal träffar	Antal utvalda artiklar *	Referenser till utvalda artiklar
1	PubMed	28/1	Flax (MeSH) OR flaxseed OR flax seed OR flaxseed oil OR flax seed oil OR linseed OR linseed oil (MeSH) OR alpha linolenic acid (MeSH) OR α -linolenic acid AND hypertension (MeSH) OR high blood pressure OR blood pressure (MeSH) OR cardiovascular risk OR cardiovascular risk factors	RCT. Humanstudier, vuxna	69	5 (3)	(6, 8, 25, 30, 31)
2	Scopus	29/1	Flax (MeSH) OR flaxseed OR flax seed OR flaxseed oil OR flax seed oil OR linseed OR linseed oil (MeSH) OR alpha linolenic acid (MeSH) OR α -linolenic acid AND hypertension (MeSH) OR high blood pressure OR blood pressure (MeSH) OR cardiovascular risk OR cardiovascular risk factors AND RCT OR randomized controlled trial AND human	RCT. Humanstudier	137	5 (3)	(8, 25, 29, 31, 32)
Totalt antal studier	PubMed, Scopus	28/1, 29/1-2014		RCT, vuxna, Humanstudier	206	7	(6, 8, 25, 29-32)

*Dubletter redovisas inom parentes

Granskning av relevans och kvalitet

Studierna kvalitetsgranskades enligt SBU:s granskningsmall för randomiserade studier (33). Där bedömdes studiernas risk för selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias och rapporteringsbias. Även risken för intressekonflikter värderades utifrån angivna uppgifter om författarnas bindningar och jäv samt uppgifter om studiernas finansiering. Slutligen sammanvägdes risken för selektionsbias för de enskilda studierna. Den sammanfattande risken för selektionsbias kunde graderas låg, medelhög eller hög. I de fall där en studie ansågs ligga mellan dessa steg fick de graderingen låg-medelhög eller medelhög-hög risk för selektionsbias.

Studier som bedömdes ha medelhög-hög eller hög risk för selektionsbias ansågs vara av så bristande kvalitet att de inte skulle ge någon viktig information till den efterföljande evidensgraderingen. Då resultatet i denna översiktsartikelartikel sammanfattas utifrån principen bästa tillgängliga evidens ("best available evidence"), exkluderades därför de artiklar som hade låg studiekvalitet. Följaktligen användes inte de artiklar med bristande kvalitet som underlag för evidensbedömningen.

Evidensens tillförlitlighet inom området värderades sedan med hjälp av GRADE, The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. GRADE är ett internationellt system för att värdera evidensstyrkan i det vetenskapliga underlaget inom ett område (34). Ett sammanfattande evidensformulär från Göteborgs Universitet användes för detta ändamål, se bilaga 1, *Sammanfattande evidensformulär*. De olika studierna sammanvägdes då i ett slutligt omdöme för effekten av linfröolja på blodtrycket. Hänsyn togs till studiernas interna och externa validitet, överensstämmelse mellan studierna, oprecisa data och risken för publikationsbias. Evidensstyrkan kunde graderas hög (++++), måttlig (+++), låg (++) eller mycket låg (+).

Resultat

Enskilda studiers kvalitet

Vid granskningen av artiklarna gick endast de studier med hög till medelhög studiekvalitet vidare till evidenssammanvägning, varför West et al, 2010 (31) uteslöts på grund av låg studiekvalitet. De övriga fyra studierna bedömdes ha medelhög till hög studiekvalitet och blev därför underlag till evidensvärderingen. Dessa studier beskrivs kortfattat nedan samt i tabell 2, *Beskrivning av studier*.

Pashos et al, 2007 Studiekvalitet: Hög

Titel: Dietary supplementation with flaxseed oil lowers blood pressure in dyslipidaemic patients.

Denna artikel studerar tillskott av ALA-fettsyror i form av linfröolja och dess påverkan på blodtrycket i vila hos patienter med dyslipidemi.

Metod: 87 manliga volontärer mellan 35-70 år som tidigare blivit diagnostiserade med dyslipidemi rekryterades till studien. Inklusionskriterier var plasma total kolesterol högre än 5,2 mmol/l och/eller HDL-kolesterol lägre än 1,03 mmol/l. Personer som visade tecken på infektion eller samtidigt förekommande diabetes mellitus, njursjukdom, leversjukdom eller inflammatorisk sjukdom uteslöts från studien. Exkluderade var även de som tog blodtryckssänkande eller blodfettssänkande mediciner, konsumerade mer än 30 enheter

alkohol/vecka, rökte mer än 2 paket cigaretter/dag eller tränade mer än 6 timmar/vecka. Ingen av deltagarna tog några kosttillskott under studieperioden.

Deltagarna randomiserades till en av två grupper enligt en 2:1 process, där interventionsgruppen var dubbelt så stor som kontrollgruppen. ALA-gruppen (n=59) kompletterades med 15 ml linfröolja/dag vilket motsvarar ca 8 g ALA-fettsyror. Detta resulterade i en n-6/n-3 ratio på 1,3:1. LA-gruppen (n=28) fick tillskott av 15 ml safflorolja/dag som innehåller ca 11 g LA fettsyror. Denna grupp agerade som kontroll. N-6/n-3 ratio för LA gruppen blev 13,2:1. I båda grupperna hölls det totala fettintaget på ca 36% av det totala energiintaget.

Studien varade i 12 veckor och tillskotten togs 3 gånger per dag i form av en tesked linfröolja (5 ml) till varje huvudmåltid. Följsamheten analyserades genom mätning av kvarvarande mängd olja i flaskorna som deltagarna tog med sig i retur. Under interventionsperioden uppmanades deltagarna till att behålla deras vanliga kostvanor och livsstil samt att undvika antiinflammatoriska läkemedel och kosttillskott. Med hjälp av ett telefonsamtal varje vecka samt sjukhusbesök en gång i månaden övervakades deltagarnas kostvanor, alkoholkonsumtion och fysisk aktivitet under perioden. För att se så att inte kostvanorna ändrades samlades en 3-dagars kostdagbok in vid varje besök på sjukhuset. Patienterna vägdes en gång i månaden medan blodtrycket endast mättes i början och i slutet av interventionsperioden. Blodtrycksmätningen genomfördes av en läkare som var blindad för vilket tillskott varje patient hade tilldelats.

Studiens resultat: Grupperna skilde sig inte åt i baslinjen gällande antropometriska mått, och inte heller var det några signifikanta skillnader i deltagarnas kostvanor. Ingen av deltagarna ändrade deras kost- eller rökvanor under studiens gång. BMI ändrades inte i någon av grupperna under interventionsperioden.

De båda grupperna skilde sig inte åt i baslinjen avseende blodtrycksvärden ($P>0.05$). Efter interventionsperioden var dock både systoliskt, diastoliskt och medelartärtrycket signifikant lägre i ALA gruppen jämfört med LA gruppen (SBP $P=0.016$, DBP $P=0.011$, MAP $P=0.010$). Analys inom LA-gruppen visade att tillskott av LA-fettsyror inte påverkade blodtrycksnivåerna ($P>0.05$) och analys inom ALA-gruppen visade att blodtrycksnivåerna var betydligt lägre än vid baslinjen ($P<0.001$). Tillskott av 8g ALA-fettsyror från linfröolja i 12 veckor sänkte systoliskt och diastoliskt blodtryck med cirka 5 mm Hg eller 3-6% (medianvärde), vilket enligt författarna visar att detta kan vara en viktig aspekt för att förebygga risken för hjärt- och kärlsjukdom.

Kvalitetsbedömning: Vid bedömning av studiens kvalitet värderades denna till hög, trots att det var oklart om studiedeltagarna och de som utvärderade resultaten var blindade. Detta ansågs dock inte vara någon stor brist med tanke på att båda grupperna fick samma mängd av någon typ av olja och för att blodtrycket är ett relativt robust mått. Det var även oklart om biverkningar och komplikationer mättes på ett systematiskt sätt. Sannolikheten för att sådana biverkningar och komplikationer ska uppstå är dock betydligt lägre i detta fall i jämförelse med interventioner som berör läkemedel. Därför tillskrevs inte heller detta någon större tyngd vid bedömning av studiekvaliteten.

Det framgick inte om studien hade något bortfall eftersom detta inte nämns överhuvudtaget i artikeln. Samma antal deltagare anges dock vid baslinjen och efter interventionen, vilket kan antas betyda att det inte fanns något bortfall. Sannolikheten för bortfall på grund av utebliven effekt är också mycket liten eftersom studien har blodtryck som effektmått. Blodtryck som effektmått är inte lika påtagligt för patienten som till exempel vid utvärdering av läkemedel för smärtlindring. Sannolikheten för att avhopp ska ske på grund av att blodtrycket inte sänks och effekten uteblir är då liten. Risken för att bortfallet är olika i grupperna, relaterat till olika behandling, är också mycket liten och därför ansågs inte detta vara en tillräcklig anledning till att dra ner studiekvaliteten.

Kestin et al, 1990 Studiekvalitet: Hög

Titel: n-3 Fatty acids of marine origin lowers systolic blood pressure and triglycerides but raise LDL cholesterol compared with n-3 and n-6 fatty acids from plants.

Denna studie undersökte en eventuell minskning av kardiovaskulära riskfaktorer efter ett intag av fleromättade fettsyror hos 33 män med normal eller mild hyperkolesterolemi. Fettsyrorna som jämfördes var EPA och DHA från fiskolja, ALA från linfröolja och placebo med safflorolja. Interventionen varade i sex veckor.

Metod: Denna studie är en dubbelblindad studie med 39 individer som först stratifierades och sedan randomiserades in i en av tre grupper. De olika grupperna fick antingen tillskott av linolsyra (14,3 g/dag) i form av safflorolja, alfa-linolensyra (9,2 g/dag) i form av linfröolja eller EPA plus DHA (3,5 g/dag) i form av fiskolja. Individer med andra metabola rubbningar och/eller behandling som kunde påverka blodtrycket eller fettmetabolismen exkluderades.

Före randomiseringen mättes blodtrycket på alla studiedeltagarna en gång i veckan under tre veckor. Efter dessa tre veckor fick alla deltagare tillskott av linolsyra under ytterligare tre veckor och blodtrycket mättes under tre på varandra följande dagar i slutet av den här perioden (baslinjen). När de första inledande sex veckorna var slut ägde stratifieringen och randomiseringen till de tre grupperna rum och deltagarna följde sin grupp i ytterligare sex veckor. Stratifieringen innefattade koncentration av total kolesterol och triglycerider i plasma och systoliskt blodtryck. Det totala energiintaget från fett var 40% under den här perioden, varav 10% kom från tillskotten.

Av de 39 deltagarna föll sex individer bort i ett tidigt skede på grund av att de inte passade in i studien. Detta gjorde att medelåldern och blodtrycket blev något högre i alfa-linolengruppen, men denna skillnad var inte signifikant. För övrigt var det ingen större skillnad mellan grupperna vid baslinjen. Studiedeltagarna hade ett normalt blodtryck på 112-138 mm Hg systoliskt och 65-89 mm Hg diastoliskt och hade normala kolesterolvärden eller mild hyperkolesterolemi.

Tillskotten gavs som en emulsion av en blandning av oljor och mjölk med låg fetthalt för att kunna balansera nivåerna av enkel-, fleromättat- och mättat fett mellan grupperna. Emulsionen innehöll även smakämnen. Den homogeniserades och frös in i portionsförpackningar. Den totala nivån från kosten av fleromättat fett (ca10%), enkelomättat fett (ca15%) och mättat fett (ca15%) var ungefär lika mellan grupperna. Alla 33

studiedeltagare fullföljde studien och följsamheten mättes.

Blodtrycket mättes vid varje besök; tre på varandra följande dagar vid baslinjen, efter två och fyra veckor och tre på varandra följande dagar i slutet av vecka sex. Före varje besök hade studiedeltagarna fastat under 12 timmar och undvikit alkohol i 24 timmar. Blodtrycket mättes sittande, efter fem minuters vila på höger arm. Vid varje tillfälle togs blodtrycket fyra gånger med en minuts mellanrum. Den första mätningen uteslöts och av de övriga tre togs medelvärdet. Det har angivits vilket mätinstrument som användes.

Studiens resultat: En förändring sågs först vid mätningarna under vecka fyra. Vid vecka sex var det bara en liten förändring. Detta gjorde att de lade ihop och analyserade resultaten från vecka fyra och sex tillsammans. Efter analyserna visade resultaten att det bara blivit en signifikant skillnad i blodtryck i gruppen som fick tillskott av fiskolja. I den här gruppen sjönk det systoliska blodtrycket med ca 4% ($P=0.004$) i jämförelse med baslinjen. I de andra grupperna sågs bara en försumbar, icke signifikant skillnad. Det diastoliska blodtrycket påverkades lite, men det var samma förändring i alla grupperna.

Kvalitetsbedömning: Den här studien bedömdes ha hög studiekvalitet med låg risk för systematiska fel då studien bedömdes vara väl genomförd och tydligt redovisad. De sex bortfallen i studien ansågs ha låg relevans då dessa individer egentligen borde ha exkluderats från början och skillnaden mellan grupperna inte var signifikant. I granskningen har bortfallet därför inte bedömts som ett bortfall. Att dessa individer finns med i redovisningen bedöms bero på att de av ”misstag” kommit med i stratifieringen och randomiseringen. Om bortfallets storlek och baslinjevariablerna var balanserade mellan grupperna och om den statistiska analysen hanterats adekvat bedömdes därför inte vara tillämpligt.

Om biverkningar och komplikationer mätts angavs inte, men detta ansågs inte vara av tillräckligt stor vikt i undersökningen av effekten blodtryck för att sänka den totala kvaliteten. Studien var dubbelblindad vilket innebar att personerna som utvärderade resultaten inte var blindade. Inte heller detta bedömdes vara tillräckligt allvarligt för att sänka studiens kvalitet då studiedeltagare och behandlare var blindade och blodtrycket är ett tillräckligt stabilt mått för att inte påverkas av detta. Studien har fått stöd av ”the National Heart Foundation of Australia” vilket inte uppfattades som en intressekonflikt.

Barceló-Coblijn et al, 2008 Studiekvalitet: Medelhög

Titel: Flaxseed oil and fish-oil capsule consumption alters human red blood cell n-3 fatty acid composition: a multiple-dosing trial comparing 2 sources of n-3 fatty acid.

I denna studie undersöktes tillskott av ALA-fettsyror från linfröolja och den efterföljande responsökningen av ALA-fettsyror och långkedjiga n-3 fettsyror i röda blodkroppar. Detta jämfördes med ackumuleringen av n-3 fettsyror i röda blodkroppar efter tillskott av fiskolja.

Metod: Brandmän rekryterades från kohortstudien ”The firefighter-paramedic, Flax and Fish study cohort”. Individer var exkluderade om de tog någon form av tillskott, medicinerade med blodfettssänkande medel eller om de var diagnostiserade med diabetes mellitus. 62 deltagare

randomiserades till 1 av 6 grupper som alla bestod av 9-12 individer. Grupperna fick antingen 1.2g, 2.4g eller 3.6g linfröolja/dag, 0.6g eller 1.2g fiskolja/dag eller placebo som bestod av 1g solrosolja/dag. Under en 12-veckors period intogs tillskotten i form av 1-6 st kapslar per dag beroende på grupp. Kapslarna tolererades väl av alla deltagare, utom en individ i en av fiskolja-grupperna som upplevde magbesvär och som därför föll ur studien. Varje kapsel med linfröolja innehöll 598.3 mg ALA-fettsyror.

Vid baslinjen samlades det in uppgifter om deltagarnas antropometriska mått, demografiska data, 3-dagars kostdagbok och medicinsk bakgrund. Deltagarnas BMI och fettintag beräknades även. Blodtryck var ett sekundärmått som mättes före och efter interventionsperioden. Blodprov togs före första dosen och sedan varannan vecka.

Studiens resultat: Det var inga signifikanta skillnader vid baslinjen mellan grupperna gällande antropometriska mått eller blodtryck. Det var heller ingen skillnad i blodtrycket mellan grupper vid slutet av interventionsperioden. Gruppen som intog 2.4 och 3.6g linfröolja per dag hade dock signifikant högre koncentrationer av ALA, EPA och DPA i de röda blodkropparna jämfört med innan interventionens början. DHA-koncentrationen ökade dock inte i någon av linfröolja-grupperna.

Kvalitetsbedömning: Studiekvaliteten för denna artikel bedömdes vara medelhög. Det är oklart om studiedeltagarna och behandlare/prövare samt de som utvärderade resultaten var blindade. Alla deltagarna fick dock någon typ av olja så en stor chans finns att studien var blindad även om detta inte anges. Detta har därför inte sänkt studiekvaliteten nämnvärt. Redogörelse för hur blodtryck har mätts, med vilka instrument och hur det har genomförts saknas också. Blodtrycket är inte primärmått för denna studie, och därför är det troligtvis inte av största intresse från författarna att redovisa utförliga data om blodtrycket och hur detta har mätts. Eftersom detta kan ha stor påverkan på resultatet för denna översiktsartikel bedömdes det vara en brist. Det framgår inte heller i texten om biverkningar/komplikationer har mätts på ett systematiskt sätt, bara att en deltagare fick besvär av tillskotten och därför hoppade av studien. Baserat på angivna uppgifter om studiens finansiering bedömdes det även finnas en risk att studien kan ha påverkats av finansiärer med ekonomiskt intresse i resultatet.

Dewell et al, 2011 Studiekvalitet: Medelhög

Titel: Low- and High-Dose Plant and Marine (n-3) Fatty Acids Do Not Affect Plasma Inflammatory Markers in Adults with Metabolic Syndrome.

Denna studie undersökte om en låg eller hög dos av omega 3 fettsyror från fiskolja eller linfröolja kunde sänka inflammationsmarkörer i blod hos individer med metabolt syndrom.

Metod: Studiens primära syfte var att undersöka om omega-3 fettsyror i olika doser från marina eller växtbaserade källor kunde påverka inflammations markörer i plasma. Blodtrycket mättes som ett sekundärmått. Studien var dubbelblindad och innefattade 100 individer som var randomiserade till 1 av 5 grupper, med 20 individer i varje grupp. Grupperna bestod av två grupper som fick alfa-linolensyra i form av linfröolja-kapslar och två grupper som fick EPA och DHA i form av fiskolja-kapslar. En utav grupperna som fick alfa-linolensyra fick en låg dos (2,2 g/dag, 4 kapslar/d) och den andra fick en hög dos (6,6 g/dag, 12 kapslar/d). Av de som fick EPA och DHA fick en grupp en låg dos (1,2 g/dag, 2 kapslar/d) och en grupp en hög

dos (3,6 g/dag, 6 kapslar/d). Den sista gruppen var en placebogrupp som fick kapslar med sojaolja (4 eller 6 kapslar/d). Studiedeltagarna bestod till största delen av medelålders män (64%) som hade metabolt syndrom. Individuer som gick på antiinflammatorisk, lipid- eller blodtrycksänkande mediciner, hade ett BMI ≥ 40 , diabetes, njursjukdom, var gravida, ammade eller rökte exkluderades. Totalt 1350 individer ansågs lämpliga att delta i studien, och av dessa valdes 100 individer ut att delta. Två studiedeltagare avbröt studien. En från gruppen som fick en hög dos av fiskolja och en från gruppen som fick en hög dos av linfröolja. Anledningarna till avhoppet står beskrivna. Under fyra veckor före randomiseringen fick studiedeltagarna instruktioner om att undvika tillskott som innehöll antioxidanter, linfrö eller fiskolja och mat som var berikad eller innehöll rikligt av omega-3 fettsyror. För övrigt uppmanades deltagarna att behålla sin vanliga kost och fysiska aktivitetsnivå. Blodtrycket mättes vid baslinjen, vid vecka fyra och vid vecka åtta efter randomiseringen. Det utfördes tre mätningar med 2 minuters mellanrum efter fem minuters vila, vid varje tillfälle. Den första mätningen uteslöts och av de andra två mätningarna beräknades ett medelvärde.

Studiens resultat: Det blev bara en signifikant skillnad i blodtryck i gruppen som fick en hög dos av fiskolja. Vid jämförelse med alla andra grupper fick högdos- fiskoljegruppen en minskning i det diastoliska blodtrycket ($P \leq 0,02$). Samma grupp fick även en sänkning i det systoliska blodtrycket ($P \leq 0,01$) när den jämfördes med gruppen som fick en hög dos av linfröolja och gruppen som fick placebo.

Kvalitetsbedömning: Den här studien har bedömts ha en medelhög studiekvalitet med en medelhög risk för systematiska fel. Det var oklart om biverkningar eller komplikationer mätts och hur bortfallen hanterats statistiskt i studien. Bortfallet i studien var så litet (två stycken av totalt 100 individer) att detta inte bedömts sänka kvaliteten. En utav artikelns författare var rådgivare åt företag som har intresse i fettsyror, som Monsanto, Unilever, Neptune, Omthera och GlaxoSmithKline. Samma författare är även ägare till OmegaQuant, LLC. Bedömningen har gjorts att det finns risk för att studiens resultat kan ha påverkats av intressekonflikter. Studien har enligt redovisade data dock inte finansierats av en finansiär med ekonomiskt intresse i resultatet och det bedöms vara en låg risk för att författaren har utvecklat interventionen. Trots detta bedöms de intressekonflikter som föreligger vara så pass allvarliga att den totala risken för intressekonflikter anses vara hög. För övrigt var studien väl genomförd och redovisad.

Tabell 2, Beskrivning av studierna

Författare, år	Studie-design	Studiepopulation	Intervention	Effektmått* Blodtryck mm Hg	Studie-kvalitet
Pashos et al, 2007	RCT	87 män, 35-70 år med dyslipidemi Ålder ($\bar{x} \pm \text{SEM}$): I: 52.0 \pm 1.0 K: 54.1 \pm 1.6	12 veckor interventionsperiod, 2 grupper. I: 8g/d ALA (15ml linfröolja) K: 11g/d LA (15ml safflorolja)	Intervention <u>Före:</u> SBP 120, DBP 80, MAP 93.3 <u>Efter:</u> SBP 110, DBP 72, MAP 85 <u>Förändring:</u> SBP -3.1%, DBP -6.3%, MAP -6.0% Kontroll <u>Före:</u> SBP 122.5, DBP 80, MAP, 94.2 <u>Efter:</u> SBP 127.5, DBP 79, MAP 95 <u>Förändring:</u> SBP -1.7%, DBP -2.5%, MAP -1.4% P-värden SBP p=0.016, DBP p=0.011, MAP p=0.010	Hög
Kestin et al, 1990	RCT	33 män med och utan mild hyperkolesterolemi Ålder ($\bar{x} \pm \text{SEM}$): I ₁ : 50.5 \pm 2.1 I ₂ : 45.9 \pm 3.2 K: 45.9 \pm 2.0	6 veckor interventionsperiod, 3 grupper I ₁ : 9.2 g/d ALA I ₂ : 3.5 g/d EPA+DHA K: Placebo, 14.3 g/d LA	SBP ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) Baslinjen: Förändring: I ₁ : 229.1 \pm 2.9 -0.4 (-4.2, 3.3) K: 124 \pm 2.2 0.6 (-2.4, 3.6) DBP Baslinjen: Förändring: I ₁ : 81.3 \pm 1.6 -0.4 (-2.5, 1.7) K: 77.3 \pm 1.4 -0.2 (-1.1, 0.6) Ingen signifikant skillnad	Hög

Författare, år	Studie-design	Studiepopulation	Intervention	Effektmått* Blodtryck mm Hg	Studie-kvalitet
Barceló-Coblijn et al, 2008	RCT	62 brandmän varav 3 kvinnor, utan kliniska riskfaktorer Ålder ($\bar{x} \pm SD$): I ₁ : 36.3±8.0 I ₂ : 41.2±9.6 I ₃ : 43.7±10.0 I ₄ : 39.8±8.8 I ₅ : 40.7±8.3 K: 40.8±12.1	12 veckor interventionsperiod, 6 grupper Linfröolja/dag: I ₁ : 1.2g (2 kapslar) I ₂ : 4g (4 kapslar) I ₃ : 3.6g (6 kapslar) Fiskolja/dag: I ₄ :0.6g (1 kapsel) I ₅ :1.2g (2 kapslar) K: placebo 1g solrosolja/dag(2kapslar)	SBP före: efter: I ₁ : 123±8.3 124±9.2 I ₂ : 127.8±10.5 125.1±12.4 I ₃ : 127±13.5 128±16.6 K: 118±9.2 118±6.9 DBP före: efter: I ₁ : 80.0±7.6 78.5±8.4 I ₂ : 85.4±8.4 84.1±5.3 I ₃ : 81.3±13.3 80.8±8.5 K: 75.6±5.4 77.0±8.2 Ingen signifikant skillnad	Medelhög
Dewell et al, 2011	RCT	100 deltagare, varav 64 män och 36 kvinnor, med metabolt syndrom Ålder ($\bar{x} \pm SD$): I ₁ : 50±12 I ₂ : 50±12 I ₃ : 51±8 I ₄ : 52±10 K: 48±7	8 veckors interventionsperiod, 5 grupper ALA/dag: I ₁ : 2.2g (4 kapslar) I ₂ : 6.6g (12kapslar) EPA+DHA/dag: I ₃ : 1.2g (2 kapslar) I ₄ :3.6g (6 kapslar) K: Placebo, 4 eller 6g sojaolja (4 eller 6 kapslar)	SBP ($\bar{x} \pm SEM$) Baslinjen: Förändring: I ₁ : 128±3 -2±3 I ₂ : 124±3 2±3 K: 124±3 2±2 DBP Baslinjen: Förändring: I ₁ : 76±2 2±2 I ₂ : 73±2 2±1 K: 76±3 1±1 Ingen signifikant skillnad	Medelhög

I = Interventionsgrupp, K = kontrollgrupp; *Signifikansnivå P <0.05; SEM= standard error of the mean (standardfel)

Evidensgradering

Den sammanfattande evidensen enligt GRADE för blodtryck som effektmått bedömdes vara måttlig (+++). Evidensstyrkan för de fyra studierna redovisas i Tabell 3, *Evidensstyrka* nedan.

Tabell 3, *Evidensstyrka*

	Effektmått Blodtryck
Antal studier:	4
Studiedesign – Intern validitet:	Vissa begränsningar
Överensstämmelse:	Viss heterogenitet
Studiepopulation – Extern validitet:	Ingen osäkerhet
Oprecisa data:	Vissa problem
Osäkert underlag:	Inga problem
Evidensstyrka:	Måttlig

Alla de ingående studierna var RCT och därför utgick graderingen från hög evidensstyrka (++++)). Den interna validiteten ansågs vara generellt god, men vissa begränsningar förelåg. Till dessa begränsningar hörde brister på grund av intressekonflikter och risk för påverkan av finansiärer med ekonomiskt intresse i resultatet, samt oklarheter gällande mätmetoder och blindning.

Överensstämmelsen mellan studierna bedömdes vara av viss heterogenitet. En välgjord studie med hög studiekvalitet och blodtryck som primärmått visade effekt av linfröolja på blodtrycket, medan de resterande tre studierna inte visade någon effekt. De tre studier som inte visade effekt hade blodtryck som sekundärmått, och en av dem bedömdes ha hög studiekvalitet och de andra två hade medelhög studiekvalitet. Eftersom den studien som visade effekt bedömdes väga tyngst och ingen utav de andra studierna visade på motsatt effekt bedömdes heterogeniteten inte vara så bekymmersam att evidensstyrkan skulle nedgraderas ett steg.

Den externa validiteten bedömdes vara god då ett brett urval av deltagare ingick i studierna. I studiepopulationerna fanns deltagare med metabolt syndrom, dyslipidemi samt individer med förhöjd risk för hjärt- och kärlsjukdom. Dessa grupper anses tillsammans representera en population med risk för hjärt- och kärlsjukdom. Studierna är gjorda i Grekland, USA, Kanada

och Australien. Invånarna i dessa länder äter i regel en västerländsk kost som liknar den svenska kosthållningen vilket gör att överförbarheten bedöms vara god.

Under kategorin oprecisa data bedömdes studierna ha vissa problem med precision. Denna bedömning grundades på att flera utav studierna ansågs ha för små grupper för att kunna visa effekt på blodtrycket. En utav studierna såg en liten effekt men i övrigt var det få händelser i studierna. Den effekt som visades ansågs trots detta ha stor relevans samtidigt som spridningen av data i studierna inte var alltför stor. Detta gjorde att det inte fanns tillräckligt underlag för en nedgradering med ett helt steg, utan stärkte istället bedömningen att det fanns vissa problem med precision.

Studierna ansågs inte ha några problem gällande osäkert underlag. Detta baserades på att studierna inte visade samma resultat och på att de inte kom från samma forskargrupp eller företag. Risken för publikationsbias bedömdes därför vara mycket liten.

Sammantaget räckte summan av bristerna under flera kategorier till att evidensstyrkan nedgraderades med ett steg. Orsakerna till detta var att det förelåg en viss heterogenitet mellan studierna samt att det fanns smärre brister avseende den interna validiteten och även vissa problem med precision. Därför värderades slutligen evidensstyrkan till måttlig (+++).

Sammanfattande evidens

Linfröolja verkar kunna påverka blodtrycket hos patienter med risk för hjärt- och kärlsjukdom, men det vetenskapliga underlaget för denna slutsats är begränsat (måttlig evidens).

Diskussion

Den här översikten granskar evidensen kring tillskott av fettsyran alfa-linolensyra från linfröolja och dess effekt på blodtrycket. I de fyra studier som ingick i granskningen visade en studie, Pashos et al, effekt på blodtrycket medan de övriga tre inte visade någon skillnad. Detta skulle kunna bero på en mängd olika faktorer. Några faktorer som kan vara av betydelse är studiepopulationernas storlek, interventionernas längd, mängden ALA-fettsyror som getts och varierande bakgrundsdieter.

Gemensamt för alla fyra studierna var att medelvärdet för blodtrycket i studiepopulationerna låg inom det normala vid baslinjen. I två studier, Pashos et al och Dewell et al, exkluderades individer som medicinerades med blodtrycksänkande medel medan en studie, Kestin et al, uteslöt personer som fick någon form av behandling som kunde påverka blodtrycket. Då majoriteten av studiedeltagarna hade normalt blodtryck kan det ha varit svårt att påvisa en skillnad i blodtrycket efter tillskott av linfröolja. Troligen hade en eventuell effekt varit både starkare och tydligare om deltagarna hade haft högt blodtryck från början. Vid litteratursökningen till denna översikt förelåg dock vissa svårigheter med att inkludera patienter med hypertoni. Forskningsunderlaget för påverkan av linfröolja hos dessa patienter var vid denna tidpunkt obefintlig, varför urvalskriterierna vidgades för att inkludera en bredare population. Det skulle även vara oetiskt att genom en studie upptäcka hypertoni hos deltagarna och därefter förhindra behandling mot detta.

En eventuellt avgörande faktor för den här litteraturöversiktens resultat är den mängd studiedeltagare som ingått i de olika interventionsgrupperna i de granskade studierna. Grupperna i studierna var förhållandevis små i relation till utfallsmåttet. Detta tillsammans

med att det föreligger en stor variation i blodtryck mellan individer gör att det finns en risk för slumpmässiga effekter. En persons utfall kan därmed ha haft en stor påverkan på resultatet. Studien av Pashos et al hade störst andel deltagare i interventionsgruppen jämfört med de andra studierna. Denna grupp hade även något lägre blodtryck än den grupp som fick LA-fettsyror i samma studie, och därför finns det en låg risk för att effekten kan ha orsakats av andra faktorer än interventionen.

En annan faktor som kan ha påverkat resultatet är den mängd tillskott i form av ALA-fettsyror som har getts till studiedeltagarna. Två studier, Dewell et al och Barceló-Coblijn et al, hade låga doser av ALA (2.2 och 6.6 g respektive 1,2, 2.4 och 3.6 g per dag*) och två studier, Paschos et al och Kestin et al, hade högre doser av ALA (8 g respektive 9,2 g per dag). I dagens läge diskuteras frågan om vilken mängd ALA som är den optimala och kan tänkas visa någon effekt på blodtrycket (7). En följdfråga blir då om det möjligtvis finns en undre gräns för när ALA inte visar någon effekt. Om mängden ALA som har getts i studierna av Dewell et al och Barceló-Coblijn et al ligger under denna gräns kan en möjlig förklaring till den uteblivna effekten bero på detta. Det kan antas att en högre dos har en större potential att visa en effekt. Studien av Paschos et al visar en effekt på blodtrycket, vilket stärker denna teori. Men om denna teori stämmer bör även studien av Kestin et al som också hade en intervention med en högre dos av ALA visa effekt på blodtrycket, vilket inte är fallet. En möjlig förklaring till detta kan vara interventionslängden. Studien av Paschos et al hade en 12 veckor lång intervention till skillnad från studien av Kestin et al som hade en sex veckor lång intervention. Det kan antas att en kort interventionsperiod innebär att ALA inte har hunnit omvandlas till EPA och DHA i tillräcklig mängd för att en effekt på blodtrycket ska kunna påvisas. Denna hypotes grundar sig i att det finns oklarheter kring hur stor omvandlingen är i vävnaderna och hur snabbt den sker (6). Studien av Kestin et al såg en dubblering av EPA i plasma hos gruppen som fick tillskott av linfröolja efter sex veckor, men redovisade inga signifikanta skillnader i blodtrycket. För att även se en skillnad i blodtrycket tyder detta på att en längre interventionstid än sex veckor kan behövas.

Tre av studierna har jämfört tillskott av ALA- fettsyran med tillskott av fiskolja. I studierna av Dewell et al och Kestin et al visar fiskoljan till skillnad från linfröoljan en effekt på blodtrycket. Vid tillskott av linfröolja är det dock oklart om det är ALA-fettsyran i sig eller om det är EPA och DHA från omvandlingen av ALA som kan ha betydelse för blodtrycket. Tidigare har det också visats att ALA omvandlas i högre grad till EPA än till DHA (3). Därför skulle en mindre mängd DHA i vävnader kunna vara en orsak till att ALA-fettsyran inte har lyckats uppnå samma goda effekter som fiskoljan. Eftersom omvandlingen även sker effektivare hos kvinnor jämfört med hos män (4), kan studiedeltagarnas kön ha varit av stor betydelse. Endast 39 av de 282 individer som sammanlagt har deltagit i de fyra studierna var kvinnor. En kort interventionsperiod med övervägande män kan därför ha gjort att en effekt har uteblivit i flera av de ingående studierna.

*enligt vår beräkning

Omvandlingen till de långkedjiga fettsyror kan påverkas av mängden essentiella fettsyror i kosten (4) men också av proportionerna mellan mättade, enkelomättade och fleromättade fetter (3, 6). Viss påverkan av deltagarnas bakgrundsdieter kan alltså ha varit av betydelse för omvandlingen till EPA och DHA och därmed på blodtrycket. Det totala fettintaget skilde sig åt i alla studier, vilket också kan vara en faktor som kan ha påverkat resultatet och som samtidigt gör det svårare att jämföra studierna med varandra. I studierna av Pashos et al och Kestin et al har fettintaget reglerats så att det ska vara likvärdigt i alla grupper, vilket inte har gjorts i övriga studier. Studierna av Barceló-Coblijn et al och Dewell et al har inte gjort några korrigeringar för de olika proportionerna av mättade, enkelomättade och fleromättade fetter i kosten. Dessa studier har därmed inte tagit någon hänsyn till möjliga interaktioner av bakgrundsdieter på omvandlingen från ALA till EPA och DHA.

Studien av Barceló-Coblijn et al skiljer sig från de övriga studierna med avseende på studiepopulationen. De deltagande brandmännen var friskare än deltagarna i de övriga studierna. Orsaken till att brandmän studerades var att de, enligt författarna, traditionellt är utsatta för flera riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdom. Dessa riskfaktorer inkluderade höga stressnivåer, hög ålder, högt fettintag från kosten samt begränsad fysisk aktivitet vid vistelse på brandstationerna. Som grupp hade de dock inte några riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdom såsom till exempel hypertoni eller hyperlipidemi, förutom ett något förhöjt BMI-värde. En möjlig orsak till att denna studie inte såg någon skillnad tordes alltså vara att brandmännen som grupp var friskare än de övriga studiepopulationerna samt att dosen ALA som tilldelades var låg.

Många andra faktorer kan också påverka blodtrycket som kan göra det svårt att mäta. Hur van en person är vid blodtrycksmätningar kan spela stor roll för resultatet. Mätningen kan tillfälligt medföra en ökad stress och blodtrycket kan då höjas så att värdet blir felaktigt när det mäts på mottagning. Studien av Barceló-Coblijn et al är den enda av artiklarna som inte beskriver hur blodtrycksmätningarna har gått till, och det är därför omöjligt att veta om en standardiserad metod har använts.

Tidigare forskning

En tidigare översikt från 2010 av Rodriguez-Levy et al, har undersökt både linfrö och linfröolja och dess inverkan på flera riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdom (7). Där återfinns en av studierna som har inkluderats och granskats till den här översikten. Denna tidigare översikt har dock större fokus på linfrö än på linfröolja, jämfört med den här artikeln där bara linfröolja och effekter på blodtryck undersöks. Resultatet av den tidigare översikten är att ALA från linfrö kan ha positiva effekter på vaskulär tonus och därmed på blodtrycket, men underlaget är inte helt övertygande.

Begränsningar i översiktsartikeln

Det finns flera begränsningar i denna översiktartikel som är viktiga att lyfta fram. Vid litteratursökningen har de valda inklusions- och exklusionskriterierna styrts vilka studier som togs med för vidare granskning, och kan på så sätt ha påverkat resultatet. Studier som undersökte ALA-fettsyran från andra källor än linfröolja uteslöts i den här översikten. Detta kan ha medfört att studier som har eller inte har visat en effekt på blodtrycket efter tillskott av ALA kan ha förbigåtts. Dessa kunde därmed ha bidragit med och stärkt underlaget till resultatet i den här översikten.

Granskningen av artiklarna bygger på subjektiva bedömningar utifrån den förutbestämda mallen från SBU (33). Tidigare kunskap och individuella värderingar kan ha påverkat

bedömningen av artiklarnas studiekvalitet och även tolkningen av studiernas resultat. Den sammanvägande evidensgraderingen kan också ha påverkats på motsvarande sätt.

Klinisk relevans

Linfröolja innehåller 60% ALA (3), vilket innebär att den behöver intas i en större mängd än fiskolja då den inte är en lika potent källa (32). Studien av Pashos et al, redovisade en effekt vid tillskott av 8 g ALA-fettsyror per dag vilket motsvarar 15 ml linfröolja (1 matsked). Detta är en mängd som anses vara möjlig att få i sig via kosten, och som skulle kunna vara ett hållbart alternativ till konsumtion av fiskolja. Sänkningen i blodtryck i denna studie var 5 mm Hg eller 3-6 % (medianvärde), vilket är en skillnad som är av klinisk betydelse och som skulle kunna minska risken för hjärt- och kärlsjukdom. Skillnaden som observerades har speciellt stor betydelse för stroke incidensen. Detta baseras på att sänkningen i studien var större än den minskning i 2-3 mm Hg systoliskt och 3-4 mm Hg diastoliskt som, enligt Socialstyrelsens folkhälsorapport 2009, kan ha mycket stor betydelse för stroke incidensen på befolkningsnivå (15).

Både i Sverige och globalt kan betydelsen för en möjlig blodtryckssänkning med hjälp av ALA vara mycket värdefullt som enskild faktor, men även som komplement till livsstilsförändringar och läkemedel. Vid ett blodtryck som endast är måttligt förhöjt kan ibland enbart livsstilsförändringar vara motiverat. Sådana förändringar kan innefatta till exempel viktnedgång, minskad alkoholkonsumtion, ökad fysisk aktivitet, förbättrade kostvanor och minskat saltintag. En grundlig livsstilsförändring kan ge en lika stor effekt som läkemedelsanvändning (15), och är viktig både ensamt och i kombination med läkemedel. Som en del i en sådan förändring kan linfröoljan ha en given plats och ge en kompletterande verkan till en blodtryckssänkning.

I jämförelse med användande av blodtryckssänkande medel är linfröolja mycket prisvärd. Livsstilsförändringar, där linfröoljan är en ingående del, skulle kunna göra att läkemedelsanvändningen kan sättas ut eller minskas. Då hypertoni och de hälsoproblem detta medför, som till exempel stroke, innebär en stor samhällskostnad idag finns det därför stora möjligheter till besparingar.

Linfröoljan har även mycket få biverkningar under förutsättning av att överkonsumtion inte förekommer. De flesta läkemedel har någon form av biverkningar som inte är önskvärda (23). Äldre är också mest utsatta och mest känsliga för olika typer av läkemedel. Därför är det mycket motiverat att försöka sänka antalet läkemedel och läkemedelsdoser hos denna patientgrupp. Alternativa vägar till blodtryckssänkning är då önskvärda för att främja livskvalitet och minska risken för biverkningar såsom till exempel fall, trötthet, huvudvärk och muntorrhet. Polyfarmaci är viktigt att motverka då interaktionen mellan olika läkemedel i kroppen är en viktig orsak till att dessa biverkningar uppstår.

ALA-fettsyror har förknippats med en minskad risk för hjärt- och kärlsjukdom (7), men mekanismerna och orsakerna bakom ALA-fettsyrans påverkan på dessa sjukdomstillstånd är delvis oklara (11). En bidragande orsak kan vara ALA-fettsyrornas reducering av blodtrycket. Detta kan ge en kompletterande effekt till den minskade risken för att insjukna i dessa sjukdomar. Den kliniska relevansen begränsas dock till viss del av svårigheter med att väga samman evidensen.

Evidenssammanvägning

Intag av ALA-fettsyror från linfröolja skulle kunna vara fördelaktigt för att reducera blodtrycket och minska risken för hjärt- och kärlsjukdom, men eftersom underlaget till denna översikt är begränsad till endast fyra artiklar är det svårt att dra någon tydlig slutsats.

I studien av Pashos et al, där en signifikant effekt på blodtrycket efter tillskott av linfröolja redovisades, har ALA-fettsyrans effekt på blodtrycket använts som primärmått. Denna studie var också en av de två studier som bedömdes ha hög studiekvalitet vid granskningen av artiklarna. Den hade en relativt lång studieperiod med störst andel deltagare i interventionsgruppen jämfört med de övriga studierna. Alla dessa faktorer stärker studien och talar för ett starkt vetenskapligt bevisvärde. De övriga tre studierna har angett blodtrycket som sekundärmått. I dessa diskuteras därför inte resultaten kring blodtrycksmätningarna i någon stor utsträckning, utan fokus ligger på andra utfallsmått. När effektmåttet inte undersöks primärt drar det ner tillförlitligheten och ger ett lägre vetenskapligt bevisvärde.

Svårigheterna med att sammanfatta evidensen inom detta område ligger alltså även i att en viss heterogenitet föreligger mellan studierna, då en studie med hög studiekvalitet visar på en tydlig effekt medan de övriga inte visar någon effekt alls. Studierna som inte visar effekt redovisar dock inte heller några motsatta resultat, dvs. de visar ingen statistisk signifikant höjning i blodtrycket. Det finns därför ingenting som talar starkt emot att ALA-fettsyror skulle kunna ha effekt på blodtrycket.

För att tydligare kunna urskilja om ALA-fettsyror verkligen har någon betydande effekt på blodtrycket krävs mer forskning, för att på så vis kunna dra säkrare slutsatser ur ett mer omfattande underlag. Fler undersökningar och studier krävs för att undersöka linfröoljans effekter hos individer med hjärt- och kärlsjukdom och hos individer som har risk för att insjukna i hjärt- och kärlsjukdom. Det behövs även interventioner gjorda på friska för att undersöka om linfröoljan kan ha relevans ur ett preventivt syfte.

Slutsatser

Studien av Pashos et al, som visade en liten men klinisk relevant blodtryckssänkning, bedömdes väga tyngst och var också av mycket god studiekvalitet. Detta gör att det kan antas vara en effekt på blodtrycket av tillskott med linfröolja hos individer med risk för hjärt- och kärlsjukdom. Linfröolja kan ge en kompletterande effekt och vara en betydelsefull del i en helhet tillsammans med livsstilsförändringar och läkemedelsbehandling. Små individuella skillnader i blodtryck kan ha stor betydelse för folkhälsan på befolkningsnivå. Detta kan minska kostnader för blodtrycksmedicinering och sjukhusvistelser orsakade av de hälsoproblem, exempelvis stroke, som kan uppstå till följd av hypertoni. Underlaget för linfröoljans påverkan på blodtrycket är dock begränsat och mer forskning krävs för att säkerställa effekten och tydliggöra effektstorleken samt betydelsen av denna.

Referenser

1. Livsmedelsverket. Fakta om fett 2014 [updated 2013-10-31; cited 2014-03-26]. Available from: <http://www.slv.se/sv/grupp1/Mat-och-naring/Vad-innehaller-maten/Fett/Fakta-om-fett/>.
2. Livsmedelsverket. Fett 2014 [updated 2013-12-04; cited 2014-03-26]. Available from: <http://www.slv.se/sv/grupp1/Mat-och-naring/Vad-innehaller-maten/Fett/>.
3. Becker W. Fetter. In: Abrahamsson L, Aunver K, editors. Näringslära för högskolan. Stockholm: Liber; 2006.
4. Nordiska m. Fat and fatty acids 2012 [cited 2014-03-24]. Available from: <http://www.norden.org/en/theme/nordic-nutrition-recommendation/nordic-nutrition-recommendations-2012>.
5. Livsmedelsverket. Fleromättat fett, omega-3 och omega-6 2014 [updated 17-03-2014]. Available from: <http://www.slv.se/sv/grupp1/Mat-och-naring/Vad-innehaller-maten/Fett/Fleromattat-fett-omega-3-och-omega-6/>.
6. Barcelo-Coblijn G, Murphy EJ, Othman R, Moghadasian MH, Kashour T, Friel JK. Flaxseed oil and fish-oil capsule consumption alters human red blood cell n-3 fatty acid composition: a multiple-dosing trial comparing 2 sources of n-3 fatty acid. The American journal of clinical nutrition. 2008;88(3):801-9.
7. Rodriguez-Leyva D, Dupasquier CM, McCullough R, Pierce GN. The cardiovascular effects of flaxseed and its omega-3 fatty acid, alpha-linolenic acid. The Canadian journal of cardiology. 2010;26(9):489-96.
8. Paschos GK, Magkos F, Panagiotakos DB, Votteas V, Zampelas A. Dietary supplementation with flaxseed oil lowers blood pressure in dyslipidaemic patients. European journal of clinical nutrition. 2007;61(10):1201-6.
9. Livsmedelsverket. Råd om fisk: Livsmedelsverket; 2014 [updated 2014-02-06; cited 2014-02-19]. Available from: <http://www.slv.se/sv/grupp1/Mat-och-naring/kostrad/Rad-om-fisk/>.
10. Världsnaturfonden WWF. Nu reformeras EUs fiskepolitik 2013 [cited 2014-02-26]. Available from: <http://www.wwf.se/vrt-arbete/hav-och-fiske/ww-fs-fiskguide/ww-fs-arbete-fr-ett-hllbart-fiske/1480591-nu-reformeras-e-us-fiskepolitik>.

11. Pan A, Chen M, Chowdhury R, Wu JH, Sun Q, Campos H, et al. alpha-Linolenic acid and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*. 2012;96(6):1262-73.
12. Nyström FE, P. Hypertoni. In: Ramström H, editor. *Läkemedelsboken 2011-2012*, . Uppsala: Läkemedelsverket; 2011-2012. p. 339-54.
13. Livsmedelsverket. *Hjärt- och kärlsjukdom*: Livsmedelsverket; 2014 [updated 2013-03-15 cited 2014-03-04]. Available from: <http://www.slv.se/sv/grupp1/Mat-och-naring/Maten-och-var-halsa/Hjart--och-karlsjukdom/>.
14. Livsmedelsverket. *Salt och hälsa 2014* [updated 2014-01-09; cited 2014-02-26]. Available from: <http://www.slv.se/sv/grupp1/Mat-och-naring/kostrad/Rad-om-salt/Salt-och-halsa/>.
15. Socialstyrelsen. *Övervikt, hjärt- och kärlsjukdom och diabetes*,. 2009. In: *Folkhälsorapport 2009*, [Internet]. Västerås: Edita Västra Aros,. Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/8495/2009-126-71.pdf>.
16. Vårdguiden. *Högt blodtryck 2012* [updated 2012-11-06; cited 2014-02-26]. Available from: <http://www.1177.se/Vastra-Gotaland/Fakta-och-rad/Sjukdomar/Hogt-blodtryck/>.
17. Faxén Irving G. *Nutrition efter stroke*. In: Faxén Irving G, Karlström B, Rothenberg E, editors. *Geriatrisk nutrition*. Lund: Studentlitteratur; 2010.
18. Socialstyrelsen. *Statistikdatabas för stroke 2014* [2014-03-24]. Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/stroke>.
19. Socialstyrelsen. *Bilaga 5: Riskfaktorer, sjuklighet, dödlighet, vårdkonsumtion och kostnader, 2011* [cited 2014-03-24]. Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/18369/2011-6-21.pdf>.
20. Torbjörn W. *Hypertoni 2014* [updated 2014-03-132014-03-26]. Available from: <http://www.vardriktlinjer.se/sv/Stroke/Sekundar-och-primarprevention/Primarprevention/93-Riskfaktorer/932-Hypertoni/>.
21. 1177 Vårdguiden. Hernborg A. *Läkemedel vid högt blodtryck 2013* [updated 2013-02-18; cited 2014-03-24]. Available from: <http://www.1177.se/Vastra-Gotaland/Fakta-och-rad/Rad-om-lakemedel/Lakemedel-vid-hogt-blodtryck/>.

22. Faxén Irving G. Läkemedelsbehandling. In: Faxén Irving G, Karlström B, Rothenberg E, editors. Geriatrisk nutrition. Lund: Studentlitteratur; 2010.
23. Läkemedelsindustriföreningen. FASS, Läkemedel och hälsa, 2013 [updated 2013-03-11 cited 2014-03-24]. Available from: <http://www.fass.se/LIF/medicineandhealth;jsessionid=KcgXQ8jDN8GcsuwnArNZEYKOYZ4QHvL7Ak2ziWC5zvEpdZLxyg!1425894232?0&docId=18363>.
24. Wettermark B, Angman A, Hjemdahl P. Fully possible to reduce the costs of hypertension treatment. *Läkartidningen*. 2009;106(23):1558.
25. Dewell A, Marvasti FF, Harris WS, Tsao P, Gardner CD. Low- and high-dose plant and marine (n-3) fatty acids do not affect plasma inflammatory markers in adults with metabolic syndrome. *The Journal of nutrition*. 2011;141(12):2166-71.
26. Finnegan YE, Minihane AM, Leigh-Firbank EC, Kew S, Meijer GW, Muggli R, et al. Plant- and marine-derived n-3 polyunsaturated fatty acids have differential effects on fasting and postprandial blood lipid concentrations and on the susceptibility of LDL to oxidative modification in moderately hyperlipidemic subjects. *The American journal of clinical nutrition*. 2003;77(4):783-95.
27. Olaf A. Effects of linoleic and alpha linolenic acids intake on blood pressure in man. *Progress in clinical and biological research*. 1989;301:523-8.
28. Singer P, Berger I, Wirth M, Godicke W, Jaeger W, Voigt S. Slow desaturation and elongation of linoleic and alpha-linolenic acids as a rationale of eicosapentaenoic acid-rich diet to lower blood pressure and serum lipids in normal, hypertensive and hyperlipemic subjects. *Prostaglandins, leukotrienes, and medicine*. 1986;24(2-3):173-93.
29. Singer P, Jaeger W, Berger I, Barleben H, Wirth M, Richter-Heinrich E, et al. Effects of dietary oleic, linoleic and alpha-linolenic acids on blood pressure, serum lipids, lipoproteins and the formation of eicosanoid precursors in patients with mild essential hypertension. *Journal of human hypertension*. 1990;4(3):227-33.
30. Wilkinson P, Leach C, Ah-Sing EE, Hussain N, Miller GJ, Millward DJ, et al. Influence of alpha-linolenic acid and fish-oil on markers of cardiovascular risk in subjects with an atherogenic lipoprotein phenotype. *Atherosclerosis*. 2005;181(1):115-24.
31. West SG, Krick AL, Klein LC, Zhao G, Wojtowicz TF, McGuinness M, et al. Effects of diets high in walnuts and flax oil on hemodynamic responses to stress and vascular endothelial function. *Journal of the American College of Nutrition*. 2010;29(6):595-603.

32. Kestin M, Clifton P, Belling GB, Nestel PJ. n-3 fatty acids of marine origin lower systolic blood pressure and triglycerides but raise LDL cholesterol compared with n-3 and n-6 fatty acids from plants. *The American journal of clinical nutrition*. 1990;51(6):1028-34.
33. SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering. Bilaga 2. Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier 2014 [cited 2014-02-26]. Available from: http://www.sbu.se/upload/ebm/metodbok/Mall_randomiserade_studier.pdf.
34. SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering. Evidensbedömning GRADE 2014 [cited 2014-02-26]. Available from: <http://www.sbu.se/sv/Evidensbaserad-varld/Om-SBUs-metodergranskning/GRADE1-/>.



Bilaga 1. Sammanfattande Evidensformulär Effektmått:

RCT utgår från +++, kohortstudier utgår från ++. Sänk eller höj därefter graderingen utifrån studiekvalitet, överensstämmelse, överförbarhet, oprecisa data, risk för publikationsbias och effektstorlek.

Tillstånd:	
Åtgärd:	
Effektmått:	
Ingående studier: RCT <input type="checkbox"/> (++++) Kohortstudier <input type="checkbox"/> (++) Alla eller några av studierna sammanfattade i en systematisk översikt Antal <input type="checkbox"/> studier: Antal pt:	+ 4 alt. +2
Studiedesign - Intern validitet (Randomiseringsförfarande, blindning, uppföljning, bortfall, intention-to-treat, vid kohortstudier – hantering av confounders) <input type="checkbox"/> Inga begränsningar <input type="checkbox"/> Vissa begränsningar (<i>men inte nog för nedgradering¹</i>) <input type="checkbox"/> Allvarliga begränsningar (<i>minska ett steg</i>) <input type="checkbox"/> Mycket allvarliga begränsningar (<i>minska två steg</i>) Kommentera begränsningar eller grundvalen för nedgradering:	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> -1 <input type="checkbox"/> -2
Överensstämmelse (Estimat av relativa effekten lika storlek och riktning mellan studierna? Överlappande konfidensintervall?) <input type="checkbox"/> Inga problem <input type="checkbox"/> Viss heterogenitet (<i>men inte nog för nedgradering¹</i>) <input type="checkbox"/> Bekymmersam heterogenitet (<i>minska ett steg</i>)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> -1



<p>Kommentera brist på överensstämmelse eller grundvalen för nedgradering:</p>	
<p>Studiepopulation – extern validitet(överförbarhet) Interventionen (effektmåttets relevans, relevans av jämförelsemetod, sjukvårdsmiljö, adekvat uppföljningstid)</p> <p><input type="checkbox"/> Ingen osäkerhet</p> <p><input type="checkbox"/> Viss osäkerhet (<i>men inte nog för nedgradering¹</i>)</p> <p><input type="checkbox"/> Osäkerhet (<i>minska ett steg</i>)</p> <p><input type="checkbox"/> Påtaglig osäkerhet (<i>minska två steg</i>)</p> <p>Kommentera viss osäkerhet eller grundvalen för nedgradering:</p>	<p><input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> ?</p> <p><input type="checkbox"/> -1</p> <p><input type="checkbox"/> -2</p>
<p>Oprecisa data (Få händelser, vida konfidensintervall som infattar möjlig ogynnsam effekt)</p> <p><input type="checkbox"/> Inga problem</p> <p><input type="checkbox"/> Vissa problem med precision (<i>men inte nog för nedgradering¹</i>)</p> <p><input type="checkbox"/> Oprecisa data (<i>minska ett steg</i>)</p> <p>Kommentera viss osäkerhet eller grundvalen för nedgradering:</p>	<p><input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> ?</p> <p><input type="checkbox"/> -1</p>



<p>Osäkert underlag (Få och små studier från samma forskargrupp eller företag som alla visar samma sak)</p> <p><input type="checkbox"/> Inga problem</p> <p><input type="checkbox"/> Vissa problem (men inte nog för nedgradering¹)</p> <p><input type="checkbox"/> Klar risk för publikationsbias (<i>minska ett steg</i>)</p> <p>Kommentera grundvalen för nedgradering</p>	<p><input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> ?</p> <p><input type="checkbox"/> -1</p>
<p>Effektstorlek Vid stor effekt eller mycket stor effekt kan man uppgradera evidensstyrkan (Kohort)</p> <p><input type="checkbox"/> Ej relevant</p> <p><input type="checkbox"/> Stor effekt (RR<0,5 eller >2) (öka ett steg)</p> <p><input type="checkbox"/> Mycket stor effekt (RR<0,2 eller >5) (öka två steg)</p> <p>Kommentera grundvalen för uppgradering</p>	<p><input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> +1</p> <p><input type="checkbox"/> +2</p>
<p>Kommentera andra viktiga aspekter som ska beaktas vid kategorisering av evidensstyrka/bedömning av vetenskapligt underlag, t.ex. stark dos- respons, allt-eller-inget-effekter, confounders som maskerar del av effekt kan uppgradera evidensstyrkan. (kohort)</p>	<p><input type="checkbox"/> +1</p>
<p>Räcker summan av smärre brister under flera punkter till en nedgradering med ett helt steg? (beräkna antal ? i ovanstående frågor)</p> <p><input type="checkbox"/> Ja</p> <p><input type="checkbox"/> Nej</p>	<p><input type="checkbox"/> -1</p> <p><input type="checkbox"/> 0</p>
<p>Evidensstyrka</p> <p><input type="checkbox"/> Hög (++++)</p> <p><input type="checkbox"/> Måttlig (+++)</p> <p><input type="checkbox"/> Låg (++)</p> <p><input type="checkbox"/> Mycket låg (+) (= saknas vetenskapligt underlag)</p>	