

Effekt av omega-3 supplementering på triglycerider hos barn och ungdomar med hyperlipidemi

- En systematisk översiktsartikel

Hanna Lindström och Julia Nelson

Självständigt arbete i klinisk nutrition 15 hp

Dietistprogrammet 180/240 hp

Handledare: Helen Lindqvist

Examinator: Jenny van Odijk

Sahlgrenska akademien



Sammanfattning

Titel: Effekt av omega-3 supplementering på triglycerider hos barn och ungdomar med hyperlipidemi
- En systematisk översiktsartikel
Författare: Hanna Lindström och Julia Nelson
Handledare: Helen Lindqvist
Examinator: Jenny van Odijk
Linje: Dietistprogrammet, 180/240 hp
Typ av arbete: Självständigt arbete i klinisk nutrition, 15 hp
Datum: 2020-04-01

Bakgrund: Hjärt- och kärlsjukdomar är den vanligaste dödsorsaken i Sverige och i världen. Supplementering av omega-3 har visats vara en effektiv metod att minska riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdomar, framförallt hyperlipidemi hos vuxna. Trots det är den korrelationen mindre utforskad hos barn och ungdomar.

Syfte: Att undersöka det vetenskapliga underlaget om omega-3 supplementering har positiva effekter på triglycerider hos barn och ungdomar med hyperlipidemi.

Sökväg: Litteratursökningen genomfördes i databaserna PubMed och Scopus. Mesh-termer var: *cholesterol, triglycerides, hyperlipidemias, dyslipidemias, fishes, "Fatty Acids, Omega-3", adolescent, child* och fria sökord var: *triglycerid*, cholesterol*, hyperlipidemia*, dyslipidemi*, triacylglycerol*, fish*, omega-3, child*, teen*, schoolchildren, junior*, blind*, random*, RCT*, som användes i olika kombinationer.

Urvalskriterier: Inklusionskriterier var randomiserade kontrollerade studier gjorda på människor och skrivna på engelska. Populationen skulle vara barn och ungdomar i åldrarna 7–19 år med hyperlipidemi. Supplementering av oljor innehållande DHA och EPA skulle ges. Exklusionskriterier var studier gjorda på djur och att interventionen fick omega-3 från livsmedel.

Datinsamling och analys: Artiklar valdes efter att läst titel och/eller abstrakt av två oberoende granskare. Tre studier granskades enligt SBU:s granskningsmall "Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier". Evidensstyrkan för effektmåttet triglycerider graderades enligt GRADE.

Resultat: Två studier hade hög studiekvalitet medan en studie hade medelhög kvalitet. Totalt antal studiedeltagande i det vetenskapliga underlaget var 102. Ingen signifikant skillnad av omega-3 supplementering kunde urskiljas för triglycerider mellan intervention- och kontrollgrupp i någon av studierna. Klinisk relevant skillnad bevisades ej. Två av tre studier uppnådde ej power på 80 % och överensstämmelse mellan studierna var liten. Det resulterade i nedgradering av evidensgraderingen GRADE två steg, till låg (++) evidens.

Slutsats: En dos på 0,5–3,4 g av omega-3 supplementering kan möjligtvis ha gynnsam effekt på triglycerider hos barn och ungdomar med hyperlipidemi. Minskningen skiljer sig lite i jämförelse med enbart kostförändringar. Den kliniska relevansen är därför oklar och vidare forskning behövs (det vill säga GRADE: låg tillförlitlighet).

Nyckelord: Kolesterol, triglycerider, hyperlipidemi, omega-3, DHA, EPA, barn och ungdomar.

Abstract

Title: Effect of omega-3 supplementation on triglycerides in children and adolescents with hyperlipidemia.
- A systematic review
Author: Hanna Lindström and Julia Nelson
Supervisor: Helen Lindqvist
Examiner: Jenny van Odiijk
Programme: Programme in dietetics, 180/240 ECTS
Type of paper: Bachelor's thesis in clinical nutrition, 15 higher education credits
Date: April 1, 2020

Background: Cardiovascular disease is the most common cause of death in Sweden and worldwide. Omega-3 supplementation has been shown as an effective strategy to decrease risk factors for cardiovascular disease, especially in adults with hyperlipidemia. Despite that, the correlation is less studied in children and adolescents.

Objective: To investigate the scientific evidence if omega-3 supplementation has positive effects on triglycerides in children and adolescents with hyperlipidemia.

Search strategy: The literature search was conducted in PubMed and Scopus. MeSH-terms were: *cholesterol, triglycerides, hyperlipidemias, dyslipidemias, fishes, "Fatty Acids, Omega-3", adolescent, child* and free keywords were: *triglycerid*, cholesterol*, hyperlipidemia*, dyslipidemi*, triacylglycerol*, fish*, omega-3, child*, teen*, schoolchildren, junior*, blind*, random*, RCT*, used in different combinations.

Selection criteria: Inclusion criteria were randomized controlled studies in humans och written in english. The population would be children and adolescents aged 7–19 with hyperlipidemia. The supplementation had to be oils containing DHA and EPA. Exclusion criteria were studies conducted in animals and the intervention received omega-3 from food.

Data collection and analysis: Articles were selected by title and/or abstract by two independent reviewers. Three studies were reviewed according to the SBU's review template "Quality assurance template for randomized studies". The strength of the evidence for the efficacy measure of triglycerides was graded according to GRADE.

Main results: Two of the studies were graded as high quality and one as medium high. The total study population consisted 102. No significant difference was discerned for triglycerides between the intervention- and control group of omega-3 supplementation, in addition, no clinical relevant difference. While using the GRADE template the level of evidence was lowered two steps to low (++) evidence due 80 % power were not achieved in two trials and the consensus between them were to small.

Conclusions: Omega-3 supplementation of 0,5-3,4 g may have beneficial effect on triglycerides in children and adolescents with hyperlipidemia. However, the reduction compared to dietary changes was small. Therefore, the clinical relevance is unclear and further research is needed (GRADE: low reliability).

Keywords: cholesterol, triglycerides, hyperlipidemia, omega-3, DHA, EPA, children and adolescents.

Förkortningar

<i>ALA:</i>	Alfa-linolensyra
<i>BMI:</i>	Body Mass Index (vikt i kg/längd i m ²)
<i>DHA:</i>	Dokosahexaensyra
<i>EAS:</i>	European Atherosclerosis Society
<i>EPA:</i>	Eikosapentaensyra
<i>GRADE:</i>	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
<i>HDL:</i>	High density lipoprotein
<i>LDL:</i>	Low density lipoprotein
<i>MeSH:</i>	Medical Subject Headings
<i>NCEP:</i>	National Cholesterol Education Program
<i>NNR:</i>	Nordic Nutrition Recommendations
<i>RCT:</i>	Randomized Controlled Trials
<i>SBU:</i>	Statens beredning för medicinsk och social utvärdering
<i>TC:</i>	Totalkolesterol
<i>TG:</i>	Triglycerider
<i>VLDL:</i>	Very low density lipoprotein
<i>WHO:</i>	World Health Organization

Ordförklaringar

<i>Crossover:</i>	Studier som jämför två eller flera behandlingar, där försökspersonerna eller patienterna efter en avslutad första behandlingsomgång överförs till en annan behandlingsregim. Vid jämförelse mellan två behandlingsformer, A och B, väljs halva försöksgruppen slumpmässigt att få behandlingarna i ordningen A, B, andra halvan att få B, A
<i>Dyslipidemi:</i>	Ogynnsam fördelning av lipider
<i>Energiprocent:</i>	Anger fördelning av energi från makronutrientier
<i>Hyperlipidemi:</i>	Höga blodfetter. Tillstånd med överskott av fettämnen i blodet
<i>Hypertoni:</i>	Högt blodtryck. Definieras som $\geq 140/90$ mm Hg
<i>Hypertriglyceridemi:</i>	Tillstånd med förhöjda värden av triglycerider
<i>Kardiovaskulära sjukdomar:</i>	Samlingsbegrepp för sjukdomar som drabbar hjärtat eller blodkärl
<i>Matpyramid:</i>	Grafisk framställning av det rekommenderade dagliga intaget av livsmedel. Ett komplement till matcirkeln
<i>Omega-3-fettsyror:</i>	En grupp av fleromättade fettsyror
<i>Supplementering:</i>	Extra tillförsel av vitaminer och/ eller mineralämnen
<i>Totalkolesterol:</i>	Summan av HDL, LDL och VLDL
<i>Wash-out:</i>	En period innan eller under en klinisk studie där deltagarna ej får aktiv behandling

Innehållsförteckning

1. Bakgrund	8
1.1 Hjärt- och kärlsjukdomar	8
1.2 Metabola syndromet	8
1.3 Hyperlipidemi	8
1.3.1 Hypertriglyceridemi	9
1.3.2 Behandling av hyperlipidemi hos barn	9
1.4 Omega-3	9
1.5 Problemformulering	10
1.6 Syfte	10
1.7 Frågeställning	10
2. Metod	10
2.1 Inklusions- och exklusionskriterier	10
2.1.1 Utfallsmått	10
2.2 Datainsamlingsmetod	11
2.3 Databearbetning	12
2.4 Granskning av relevans och kvalitet	13
2.5 GRADE	13
3. Resultat	13
3.1 Beskrivning av inkluderade studier	13
3.1.1 De Ferranti et al., 2014, USA	13
3.1.2 Verduci et al., 2014, Italien	14
3.1.3 Gidding et al., 2014, USA	15
3.2 Evidensgradering enligt GRADE	18
4. Diskussion	19
4.1 Metoddiskussion	19
4.1.1 Exkluderade artiklar	19
4.2 Resultatdiskussion	20
4.2.1 Studiemetod och design	20
4.2.2 Studiepopulation	20
4.2.3 Kvalitet och evidens	21
4.3 Hållbar utveckling	21

4.4 Globalt perspektiv	22
4.5 Mänskliga rättigheter, jämlik vård och etiska aspekter	22
5. Slutsats	23
Referenser	24

1. Bakgrund

Hos barn och ungdomar ökar riskfaktorerna för att drabbas av hjärt- och kärlsjukdom i vuxen ålder. En av riskfaktorerna är hyperlipidemi som är en följd av övervikt och fetma.

Förekomsten av övervikt och fetma har successivt ökat globalt i den yngre populationen och intresset att minska nämnda faktorer är stort på grund av risken för allvarliga komplikationer i vuxen ålder (1).

1.1 Hjärt- och kärlsjukdomar

År 2018 var 33 % av alla dödsfall i Sverige orsakade av hjärt- och kärlsjukdomar, därmed den vanligaste dödsorsaken (2). Det är inte bara i Sverige, utan även globalt, som hjärt- och kärlsjukdomar orsakar flest dödsfall. Antal dödsfall relaterat till de här sjukdomarna var totalt i världen 17,9 miljoner år 2016 enligt Världshälsoorganisationen (WHO) (3). Definitionen av hjärt- och kärlsjukdomar inkluderar hjärtsvikt, hypertoni, ateroskleros, cerebrovaskulär sjukdom, ischemisk hjärtsjukdom och blodfettsubbningar. Riskfaktorer associerade med någon av nämnda sjukdomar är arftlighet, övervikt eller fetma, hypertoni, hyperlipidemi, rökning, diabetes och stress. Förekomst av flera av de här riskfaktorerna ökar risken att drabbas av hjärt- och kärlsjukdomar (4).

Genom screening av riskfaktorer kan personer med högre risk att drabbas av hjärt- och kärlsjukdomar hittas i ett tidigt stadiet och förhindra för tidig död hos både vuxna och barn. Redan i ung ålder tenderar barn att drabbas av liknande riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdom som vuxna och med rätt behandling till barn och ungdomar med riskfaktorer kan chansen att insjukna i hjärt- och kärlsjukdomar senare i livet minska (3, 5).

1.2 Metabola syndromet

Metabola syndromet är samlingsnamn för riskfaktorer som bidrar till ökad risk för hjärt-kärlsjukdomar och andra hälsoproblem, exempelvis diabetes. Stort bukomfång, förhöjda triglycerider (>150 mg/dl), förhöjt blodtryck, högt fasteglukos och lågt HDL-kolesterol är orsaker till metabola syndromet. Förekomst av metabola syndromet är vanligt hos både vuxna och barn eftersom övervikt och fetma har ökat hos barn och därmed fler som drabbas i yngre ålder. Påträffande av flera riskfaktorer ger en betydligt högre risk att drabbas av hjärt-kärlsjukdomar och vid förekomst av minst tre av dessa faktorer ställs diagnos (6).

1.3 Hyperlipidemi

Hyperlipidemi innebär förhöjda nivåer av lipider i blodet och normala värden är viktiga för att kroppen ska fungera. En större andel lipider leder till ökad risk för kardiovaskulära sjukdomar där riskfaktorer för hyperlipidemi är övervikt och fetma, fysisk inaktivitet, stort intag av mättat fett, kolhydrater och kolesterol, samtidigt som intag av frukt, grönsaker och fibrer är lågt (4). Förekomsten av de här riskfaktorerna ökar bland befolkningen oavsett ålder och hos barn med hyperlipidemi är ofta övervikt och fetma bidragande faktor. Även hormonella förändringar i kroppen och genetik är andra bidragande orsaker till hyperlipidemi. Det vi i dagligt tal kallar kolesterol-värden är egentligen ett mått på lipoprotein som delas in i VLDL, LDL och HDL. Det vi kallar LDL-kolesterol associeras som det "onda" kolesterolet på grund av att de transporterar fett till kärlen, som kan bilda blodproppar. HDL-kolesterolet förknippas som det "goda" kolesterolet och har en skyddande effekt i form av att det avlägsnar lipider från artärerna (1).

1.3.1 Hypertriglyceridemi

Höga triglyceridnivåer är en form av lipidrubbing och associeras med ökad risk för kardiovaskulära sjukdomar. Riskfaktorerna för hypertriglyceridemi liknar de för hyperlipidemi och inkluderar även nedsatt insulinkänslighet, typ 2 diabetes och hög alkoholkonsumtion. Ärftliga faktorer är en bidragande orsak till onormalt höga värden hos vuxna och barn samt kan kronisk njursvikt och hypotyreos utvecklas av höga triglycerider och förekommer då främst i den vuxna befolkningen. Hypertriglyceridemi ger sällan symtom och är svårt att upptäcka om inga andra symtom visas (7).

I USA rapporterades 2006 att 10,2 % av alla unga mellan 12 och 19 år, hade triglyceridnivåer över 150 mg/dl, det vill säga uttalad hypertriglyceridemi, se Tabell 1. Orsakerna till höga triglycerider hos barn är liknande de som hos vuxna. Stillasittande, övervikt eller fetma, en fettrik kost eller läkemedelsbehandling är främsta faktorerna för hypertriglyceridemi hos barn. Det kan förekomma i kombination med insulinresistens, högt blodtryck och hos flickor med Polycystisk ovarialsjukdom. I Tabell 1 kan referensvärden för blodfetter hos barn och ungdomar utläsas (8).

Tabell 1. Referensvärden blodfetter 0–19 år

	Normala mg/dl	Gränsfall mg/dl	Höga mg/dl
Totalkolesterol	<170 (<4,3 mmol)	170–199 (4,3–5,1 mmol)	≥200 (≥5,1 mmol)
HD- kolesterol	>45 (>1,2 mmol)	40–45 (1,0–1,2 mmol)	<40 (<1,0 mmol)
LDL-kolesterol	<110 (<2,8 mmol)	110–129 (2,8–3,3 mmol)	≥130 (≥3,4 mmol)
Triglycerider			
0–9 år	<75 (<0,8 mmol)	75–99 (0,8–1,1 mmol)	≥100 (≥1,1 mmol)
10–19 år	<90 (1,0 mmol)	90–129 (1,0–1,5 mmol)	≥130 (≥1,4 mmol)

1.3.2 Behandling av hyperlipidemi hos barn

Korrelationen mellan höga blodfetter och övervikt eller fetma är stark och vikttnedgång som behandlingsåtgärd kan bidra till att sänka lipidnivåerna. Ökad fysisk aktivitet i kombination med vikttnedgång är önskvärt för optimalt resultat. Vid behov kan läkemedelsbehandling i form av statiner eller fibrater vara aktuellt (7).

1.4 Omega-3

De vanligaste omega-3 fettsyorna är alfa-linolensyra (ALA), dokosahexaensyra (DHA) och eikosapentaensyra (EPA). Fettsyorna är uppbyggda på olika sätt i struktur och längd och ger därmed olika egenskaper. I den här systematiska översiktsartikeln syftas benämningen omega-3 på de långkedjiga fettsyorna DHA och EPA. Viktiga funktioner de har i kroppen är att reparera celler och bygga upp den. De stärker även vårt immunförsvar, reglerar njurfunktion och blodtryck samt minskar blodets förmåga att levera sig, vilket leder till mindre risk att drabbas av blodpropp (4, 9).

Fettsyror kan delas in i: mättat-, enkelomättat- och fleromättat fett. För optimal fettkvalitet i kosten rekommenderar NNR minskat intag av livsmedel som bidrar till mättat fett och ett högre intag av livsmedel innehållande enkelomättat- och fleromättat fett då en större andel av fleromättat fett minskar risken att drabbas av hjärt- och kärlsjukdomar. NNRs rekommendationen för omega-3 är 1 energiprocent (E%) av det dagliga intaget fett och The

American Heart Associations rekommendation för DHA och EPA är två till fyra gram per dag för vuxna med höga triglycerider. Hos barn från två år har det visats att 0,2-0,25 g dagligt intag av EPA och DHA minskade risken att drabbas av hjärt- och kärlsjukdomar i vuxen ålder (10). En konsumtion av 100 g ugnstekt laxfilé motsvarar 3,5 g supplementering av DHA och EPA (11).

I Riksmaten ungdom från 2018 rapporterade studiedeltagarna, både pojkar och flickor, som gick i årskurs fem, åtta och årskurs två på gymnasiet; att de i genomsnitt konsumerade fisk och skaldjur 1,6 gånger i veckan (12).

Omega-3 i form av DHA och EPA finns endast i marina livsmedel och främst i fet fisk, som lax, sill och makrill. De nämnda fettsyrorerna kan delvis även bildas ur ALA som är en essentiell fettsyra, vilket innebär att kroppen inte kan bilda den. Den behöver tillföras via kosten och finns i valnötter samt linfrö- och rapsolja (10, 13).

1.5 Problemformulering

Det finns många studier gjorda på vuxna som visar att supplementering av omega-3-fettsyror har positiva effekter på riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdom, framförallt att de sänker triglycerider. I studier ses förekomst av riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdomar hos barn och ungdomar redan i tidig ålder och hyperlipidemi är en sådan. Forskningsunderlaget, och därmed evidensen inom det här området hos barn, är begränsat. Barn och ungdomar med kardiovaskulära riskfaktorer ökar drastiskt i världen och i och med det finns ett intresse att studera om supplementering av omega-3 kan bidra till positiva effekter på höga blodfetter.

1.6 Syfte

Syftet med den här systematiska översiktsartikeln var att kartlägga om det fanns vetenskapliga evidens för effekt på triglycerider vid supplementering av omega-3 hos barn och ungdomar med hyperlipidemi.

1.7 Frågeställning

Följande frågeställning användes: Kan supplementering av omega-3 förbättra triglyceridnivåerna hos barn och ungdomar med hyperlipidemi?

2. Metod

2.1 Inklusions- och exklusionskriterier

Inklusionskriterier för denna systematiska översiktsartikel var randomiserade kontrollerade studier gjorda på människor och skrivna på engelska. Populationen skulle vara barn och ungdomar i åldrarna 7–19 år med hyperlipidemi. Supplementering av oljor innehållande DHA och EPA skulle ges. Exklusionskriterier var djurstudier och att interventionen fick omega-3 från livsmedel.

2.1.1 Utfallsmått

Primärt utfallsmått: Triglycerider.

Sekundärt utfallsmått: Totalkolesterol.

2.2 Databasningsmetod

Inför litteratursökningen togs hjälp av personal på Biomedicinska biblioteket om hur sökning i databaserna fungerade, samt strukturera sökningarna med ord, termer och block. Den systematiska litteratursökningen genomfördes i databaserna PubMed och Scopus för att hitta relevant litteratur och sista sökning gjordes 2020-01-30. Databasen svensk MeSH från Karolinska Institutets användes för att hitta relevanta MeSH-termer till det valda ämnet och engelska synonymer (14). MeSH-termer som användes i sökningarna var: *cholesterol*, *triglycerides*, *hyperlipidemias*, *dyslipidemias*, *fishes*, "Fatty Acids, Omega-3", *adolescent*, *child*. Synonymer till MeSH- termerna användes för en bredare sökning och de fria sökorden på title/abstract var: *triglycerid**, *cholesterol**, *hyperlipidemia**, *dyslipidemi**, *triacylglycerol**, *fish**, *omega-3*, *child**, *teen**, *schoolchildren*, *junior**, *blind**, *random**, *RCT*. I PubMed skapades fyra separata block som vardera söktes för sig och sedan sattes ihop till en sökning. Samma sökmetod med sökord och block användes i Scopus, se Tabell 2.

I den här systematiska litteratursökningen gjordes inga avgränsningar för att undvika att relevanta artiklar missades. Litteratur utan relevans sorterades bort efter sökningarna, se Figur 1.

Tabell 2. Beskrivning av litteratursökning

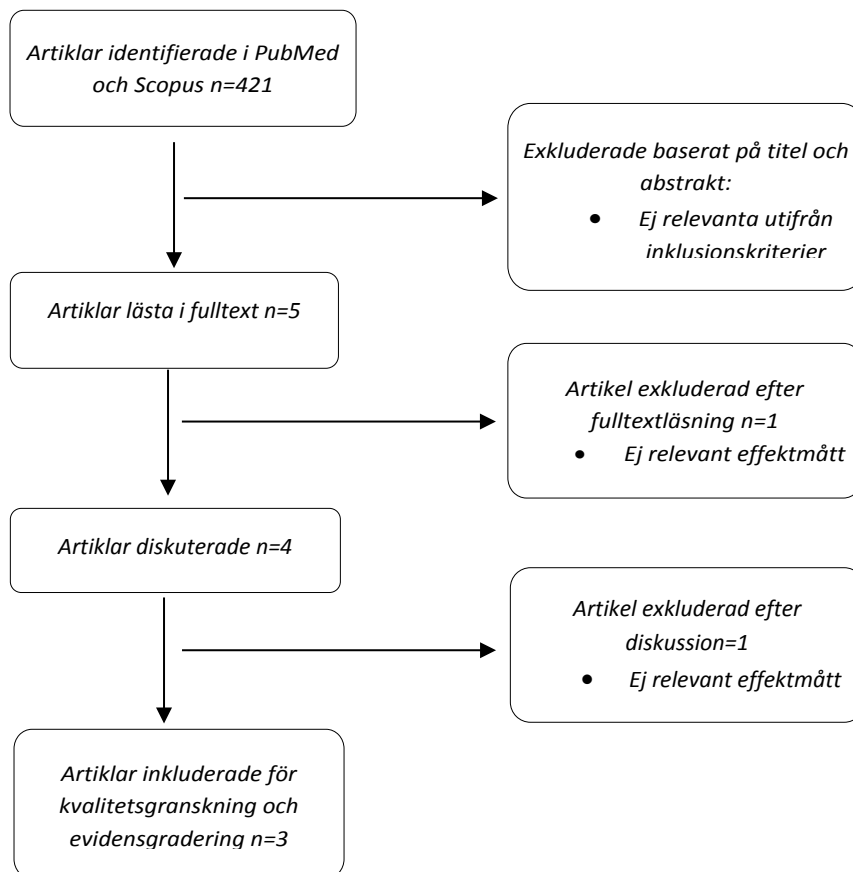
Sökning	Databas	Datum	Sökning, fri sökning	Avgränsningar	Antal träffar	Antal utvalda träffar*	Referens till utvalda artiklar
1	PubMed	20-01-29	<p>((((((((((cholesterol[MeSH Terms]) OR cholesterol*[Title/Abstract]) OR triglycerides[MeSH Terms]) OR triglycerid*[Title/Abstract]) OR Hyperlipidemias[MeSH Terms]) OR hyperlipemia*[Title/Abstract]) OR Hyperlipidemia*[Title/Abstract]) OR dyslipidemias[MeSH Terms]) OR dyslipidemi*[Title/Abstract]) OR triacylglycerol*[Title/Abstract]))</p> <p>AND</p> <p>(((((fish*) OR fishes[MeSH Terms]) OR Fatty Acids, Omega-3[MeSH Terms]) OR Omega-3[Title/Abstract]))</p> <p>AND</p> <p>((((((Adolescent[MeSH Terms]) OR child[MeSH Terms]) OR child*[Title/Abstract]) OR teen*[Title/Abstract]) OR schoolchildren[Title/Abstract]) OR junior*[Title/Abstract]))</p> <p>AND</p> <p>(blind*[Title/Abstract] OR random*[Title/Abstract] OR rct[Title/Abstract])</p>		164	5	13, 14, 15, 22, 23
2	Scopus	20-01-30	<p>((TITLE-ABS-KEY (cholesterol*) OR TITLE-ABS-KEY (triglycerid*) OR TITLE-ABS-KEY (hyperlipemia*) OR TITLE-ABS-KEY (dyslipidemi*) OR TITLE-ABS-KEY (triacylglycerol*)))</p> <p>AND</p> <p>((TITLE-ABS-KEY (fish*) OR TITLE-ABS-KEY ("fatty acids, omega-3") OR TITLE-ABS-</p>		257	3(3)	13, 15, 23

			KEY (omega-3))) AND ((TITLE-ABS-KEY (adolescent) OR TITLE-ABS-KEY (child*) OR TITLE-ABS-KEY (schoolchildren) OR TITLE-ABS-KEY (teen*) OR TITLE-ABS-KEY (junior*)))) AND ((TITLE-ABS-KEY (blind*) OR TITLE-ABS- KEY (random*) OR TITLE-ABS-KEY (rct*))))				
Totalt antal studier					421	5	

* Dubletter inom parentes

2.3 Databearbetning

Efter sökningarna i PubMed och Scopus blev totala antalet träffar 421, i PubMed n=164 och i Scopus n=257 och inga avgränsningar för dubletter gjordes. Två enskilda granskare studerade urvalet och artiklar exkluderades utifrån titel och/ eller abstrakt. Efter genomgång av alla artiklar diskuterades vilka artiklar varje granskare ansåg var relevanta utifrån inklusions- och exklusionskriterierna. Tillsammans valdes fem artiklar ut och lästes i fulltext. Artiklarna lästes var för sig av granskarna och två av de fem artiklarna exkluderades efter granskning av fulltexten på grund av att de ej uppfyllde inklusionskriterierna gällande effektmått.



Figur 1. Flödesschema över urvalsprocessen

2.4 Granskning av relevans och kvalitet

Tre artiklar inkluderades (15-17) och samtliga kvalitetsgranskades av två oberoende granskare utifrån granskningsmallen "Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier" av Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) (18). Del A i mallen användes i granskningen som bedömer studiekvalitet, det vill säga systematiska fel och intressekonflikt. Den var indelad i sex kategorier: selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias, rapporteringsbias samt bias för intressekonflikt. Efter varje kategori gjordes en bedömning utifrån låg/medelhög/hög risk för bias. Slutligen vägdes risk för bias samman utifrån låg/medelhög/hög risk för systematiska fel, vilket var hög/medelhög/låg studiekvalitet. Granskningen gjordes individuellt av de två granskarna och avslutades med en gemensam bedömning gällande kvaliteten av artiklarna.

2.5 GRADE

Artiklarna som kvalitetsgranskades, evidensgraderades enligt GRADE med hjälp av mallen "Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE", utformad av Göteborgs Universitet (19) och baserad på SBU:s Vår metod (20). Bedömningen gjordes först enskilt och till sist gemensamt för att uppnå bästa möjliga resultat. Mallen var uppdelad i åtta kategorier (A-H), A: Risk för bias, B: Överensstämmelse mellan studierna, C: Överförbarhet, D: Precision, E: Publikationsbias, F: Effektstorlek, G: Dos-responssamband, H: Hantering av confunders. För RCT-studier användes kategorierna A-E och utgick från evidensstyrkan stark (++++). De här kategorierna sammanvägdes och slutgiltig bedömning gjordes om evidensstyrkan skulle nedgraderas. Styrkan uttrycktes som stark (++++), måttligt stark (+++), begränsad (++) eller otillräcklig (+).

3. Resultat

3.1 Beskrivning av inkluderade studier

3.1.1 De Ferranti et al., 2014, USA

Using high dose omega-3 fatty acid supplements to lower triglyceride levels in 10–19 year-olds (15)

Studiens syfte var att utvärdera effekten och säkerheten av omega-3-fettsyror för att minska triglyceridnivåerna hos friska ungdomar i åldern 10–19 år med måttlig till svår hypertriglyceridemi. Det var en randomiserad placebo, dubbelblindad studie med en längd på totalt sex månader.

Inklusionskriterierna var att studiedeltagarna kunde svälja tabletter och tala engelska. Patienter med allergi mot majs, fisk eller andra komponenter i kapslarna, de som behandlades med mediciner som påverkade triglyceridnivåerna, inklusive insulin, orala hypoglykemiska medel, omega-3-fettsyra kapslar, icke statin-lipidsänkande läkemedel exkluderades. Andra exklusionskriterier var sköldkörtelsjukdom, graviditet eller amning, blödningsrubbing, alkoholanvändning, diabetes eller fastande glukosnivåer på ≥ 126 mg/dl, leversjukdom eller alaninaminotransferas (ALT) fler än två gånger över normala gränsvärden.

Det rekryterades 25 barn och ungdomar från Boston Children's Hospital till studien, som senare randomiserades. Av dem fullföljde 21 stycken. De fyra som ej fullföljde studien var randomiserade till kontrollgruppen. Studien utformades för power på 80% och minskning i triglycerider med 20%. För att uppnå målet och den power hade det behövts 60 deltagare.

Deltagarna randomiserades antingen till en kontroll- eller interventionsgrupp. Vid randomiseringen användes block för lika storlek på grupperna. Under hela studieperioden var forskare och studiedeltagare blindade för fördelningen och randomiseringen. Innan interventionen fick alla deltagare råd om hälsosamma matvanor som innebar mindre mättat fett, mindre raffinerade kolhydrater och ökat frukt- och grönsaksintag. Antingen blev studiedeltagarna tilldelade kapslar med DHA och EPA eller kapslar med majsolja som skulle intas fyra gånger per dag, se Tabell 3. För utseendemässigt identiska kapslar innehöll både placebo- och interventionskapslarna järnoxid, samt tokoferol för att förhindra oxidation. Efter tre och sex månader skedde uppföljning med tester och en 24 timmars recall på deltagarna gjordes. Blodprov togs efter fasteperiod på tolv timmar och mättes med standardiserade metoder. Efter studien bads deltagarna att lämna tillbaka överblivna kapslar och flaskor.

Studieresultaten visade en signifikant skillnad i triglycerider i gruppen som tilldelades intervention vid mätningarna efter tre och sex månader jämfört med baslinjen. I placebogruppen minskade nivåerna av triglycerider, utan signifikant betydelse. Efter avslutad studie fanns ingen signifikant skillnad i triglycerider mellan grupperna, se tabell 4. Interventionsgruppen och placebogruppens baslinjer för triglycerider var 226 ± 24 mg/dl respektive 219 ± 23 mg/dl. Efter avslutad intervention minskade triglyceriderna med 61 ± 31 mg/dl jämfört med 31 ± 33 mg/dl. Det var ej signifikant skillnad inom eller mellan grupperna för någon av de andra lipidpartiklarna som utvärderades och följsamheten var 80% i båda grupperna.

Slutsatsen av studien var att omega-3 tillskott kan vara ett säkert och passande alternativ för barn och ungdomar som inte klarar en livsstilsförändring som innebär ändrad kost eller där den är otillräcklig för att sänka triglyceridnivåerna.

Studiekvalitet bedömdes som hög och sammanvägningen av kvalitet av resultatet resulterade i liten risk för bias. Selektions-, behandlings- och intressekonfliktsbias bedömdes vara låg. Bedömningsbias ansågs ha låg risk för bias trots oklarheter om utvärderarna av resultatet var blindade eller opartiska. Utfallsmåttet var okänsligt och fälldes därför inte för det här. Bortfallsbias bedömdes som medelhög eftersom det var låg power och bortfallet var måttligt högt med 16 %, samt att bortfallet ej analyserades. Styrkor med studien var att alla deltagare exponerades på likartat sätt, interventionen varade i sex månader och följsamheten var relativt hög. Forskarna använde sig av ett i förväg publicerat studieprotokoll (21).

3.1.2 Verduci et al., 2014, Italien

Blood lipid profile in hyperlipidemic children undergoing different dietary long chain polyunsaturated supplementations: a preliminary clinical trial (16)

Syftet med studien var att undersöka effekten av fleromättad supplementering på lipidprofilen hos barn med primär hyperlipidemi. Det var en dubbelblindad, randomiserad placebostudie som varade i totalt sex månader. Primärt utfallsmått i studien var blodlipidprofil och sekundärt utfallsmått DHA-nivåer i plasma.

Totalt rekryterades 36 barn i åldrarna 8–13, från Department of Pediatrics of San Paolo Hospital. Samtliga studiedeltagare gavs kostrådgivning baserade på NCEP Steg I (National Cholesterol Education Program steg I). Råden skulle följas i åtta veckor innan randomisering till DHA, DHA och EPA eller placebo (vetegroddolja) genomfördes. Storlek på grupperna var tolv deltagare i varje och behandlingsperioden varade 16 veckor där samtliga grupper samtidigt skulle följa NCEP steg I. Tester togs vid baslinjen samt efter avslutad behandling med hjälp av standardiserade mätmetoder. Inga bortfall förekom i studien.

För att fastställa antalet deltagare utgick man från förändring på 10 % i HDL-kolesterol hos gruppen som skulle inta DHA. För att uppnå power på 80 % behövdes sammanlagt 102 deltagare, 34 i varje grupp. På grund av ekonomiska problem stoppades rekryteringen efter sammanlagt 36 barn vilket gav power på 64,7 %. Inklusionskriterier för studien var normalvikt (utifrån International Obesity Task Force) och primär hyperlipidemi (TC \geq 200 mg/dl och LDL-C \geq 130 mg/dl). Exklusionskriterier var kronisk systematisk sjukdom, sekundär hyperlipidemi, intag av omega-3 tillskott senaste 12 månaderna, fettreducerad kost vid rekryteringstillfället samt deltagande i annan studie.

Studieresultaten visade en minskning i triglycerider i samtliga grupper. Supplementering av DHA resulterade i minskning av triglycerider från 77,3 \pm 29,8 mg/dl till 64,7 \pm 64,7 (-16 %), DHA och EPA minskade från 76,7 \pm 28 mg/dl till 67,1 \pm 67,1 mg/dl (-12 %), och placebo från 80,1 \pm 28,6 mg/dl till 74,8 \pm 33,9 mg/dl (-7 %). Minskning i totalkolesterol uppmättes i alla grupper och gällande lipidprofil var skillnaden otillräcklig mellan grupperna för att påvisa signifikant betydelse. Följsamheten var 96,5 % i DHA-gruppen, 96,9 % i DHA och EPA-gruppen samt 96,7 % i placebogrupperna.

Slutsatsen av studien var att det ej fanns någon signifikant skillnad i minskning av triglycerider mellan grupperna, se Tabell 4. Dock kan intag av omega-3 i form av DHA och EPA hos barn med hyperlipidemi vara gynnsamt.

Studiekvalitet bedömdes som hög utifrån sammanvägd bedömning. Selektions-, behandlings-, bedömnings-, bortfalls-, rapporterings- och intressekonfliktsbias bedömdes låga. Styrkor med studien var att den var randomiserad, samtliga deltagare behandlades på likartat sätt och inga biverkningar rapporterades. Alla deltagare fullföljde studien och ett i förväg publicerat studieprotokoll användes av forskarna (22). Standardiserade mätmetoder användes och studiedeltagare samt prövare var blindade. Följsamheten var hög i grupperna. Bedömning av låg risk gällande bias för intressekonflikt baserades på att studien inte erhållit någon finansiell support och författarnas poängtering av ej förekommande intressekonflikt.

3.1.3 Gidding et al., 2014, USA

A Double-Blind Randomized Trial of Fish Oil to Lower Triglycerides and Improve Cardiometabolic Risk in Adolescents (17)

Studiens syfte var att fastställa effekten av dagligt intag på fyra gram fiskolja för att sänka triglycerider samt påverkan på lipoproteinpartiklar, inflammation, insulinresistens, koagulering och trombos. Det var en dubbelblindad, placebo, cross-over studie bestående av två åtta veckors perioder med olika behandlingar, se Tabell 3. Perioderna delades upp med fyra veckors wash-out emellan. Studiens primära utfallsmått var triglyceridnivåer efter åtta veckor av antingen fiskolja eller placebo. Sekundära utfallsmått var blodlipidprofil, inflammation, insulinresistens, koagulering och trombos. Studien var upplagd för förändring på 50 \pm 20 mg/dl i triglycerider, vilket var ca 20 %, för att uppnå power på 80 %.

Inklusionskriterier var 10–17 år, fastande triglyceridnivåer på \geq 150 mg/dl samt <750 mg/dl vid två olika tillfällen och LDL-kolesterol på <160 mg/dl. Exklusionskriterier var onormalt blödande, diabetes, okontrollerad hypotyreos, leversjukdom, fisk/skaldjursallergi, permanent användning av antiinflammatoriska preparat, användning av lipidsänkande läkemedel, rökning, alkoholkonsumtion, graviditet eller deltagande i annan studie.

42 deltagare rekryterades från DuPont Hospital och John Hopkins University Hospital. Under rekryteringstillfället togs tester för första gången med hjälp av standardiserade mätmetoder. Efter fyra veckor blev samtliga deltagare dubbelblindat randomiserade till att dagligen inta antingen fyra gram fiskolja (3,4 g DHA och EPA) eller placebo bestående av fyra gram majsolja. Vid det här tillfället genomfördes tester för andra gången. Samtliga deltagare rekommenderades hälsosam kosthållning och fortsatt fiskkonsumtion som tidigare. Första behandlingsperioden varade åtta veckor och följdes upp med ett tredje test innan en wash-out period på fyra veckor som avslutades med test nummer fyra. Behandlingsform växades mellan grupperna och efter andra behandlingsperioden, på åtta veckor, skedde femte testet. Fyra veckor efter behandlingsperioden genomfördes en sista avstämning. Studien hade ett bortfall på tre personer där en av dem ej kunde närvara på förväntade besöken medan de två andra hade svårt med uppförandet.

Studieresultaten visade på signifikant minskning av triglycerider från baslinjen till avslutad behandling. I Tabell 4 framgår att skillnaden däremot ej var signifikant mellan grupperna. De som tilldelades intervention första perioden hade triglyceridnivåer på 192 mg/dl vid baslinjen och placebogrupperna 195 mg/dl. Resultatet på interventionen visade att hos de som kompletterades med fiskolja första behandlingsperioden minskade triglyceriderna med 52 ± 16 mg/dl och de med placebo först minskade med 16 ± 15 mg/dl.

Slutsatsen av studien var att ett dagligt intag på fyra gram fiskolja kunde ge en liten sänkning av triglyceridnivåerna.

Studiekvalitet bedömdes som medelhög utifrån granskning av kvalitet. Risk för bias i avsnitten behandling, rapportering och intresse graderades låg. Författarnas beskrivning av metoden hade brister och det framkom ej huruvida grupperna var sammansatta samt randomiseringsmetod. Risk för selektionsbias graderades till medelhög efter sammanvägning av nämnda faktorer. Bedömningsbias och bortfallsbias graderades till medelhög kvalitet. För bedömningsbias fanns oklarheter om personerna som utvärderade resultaten var opartiska och blindade. Utfallet mättes efter kort period, tidsspannet på wash-out perioden var ej optimal och analys saknades av bortfallet. Randomisering, dubbelblindning, cross-over design och tillräcklig power styrker studien. Samt likartad exponering för samtliga deltagare med kostråd, mätningar och uppföljningar. Ett i förväg publicerat studieprotokoll användes (23).

Tabell 3. Sammanfattande beskrivning av inkluderande studier

Författare, år, land	De Ferranti et al., 2014, USA	Verduci et al., 2014, Italien	Gidding et al., 2014, USA
Studiedesign	RCT, dubbelblindad	RCT, dubbelblindad	RCT, dubbelblindad, cross-over
Studiepopulation	n=24 Flickor: 10 Pojkar: 14 Ålder: 10–19 TG \geq 150–1000 mg/dl (fastande) primär hypertriglyceridemi	n=36 Flickor: 17 Pojkar: 19 Ålder: 8–13 TC \geq 200 mg/dl primär hyperlipidemi	n=42 Flickor: 13 Pojkar: 29 Ålder: 10–17 TG \geq 150 mg/dl (fastande) primär hypertriglyceridemi

Interventioner	<p>Rekommendationer om lågt intag av mättat fett, minska intag av raffinerade kolhydrater, ökat intag av frukt och grönsaker. Äta 2 portioner fisk rik på omega-3/ vecka</p> <p>I: 4 kapslar DHA och EPA/dag, totalt 3,4 g. 1 kapsel= 375 mg DHA och 465 mg EPA K: placebo. 4 kapslar majsolja/ dag, totalt 4 g</p>	<p>Riktlinjer för fett gavs till samtliga grupper vid start baserat på NCEP 1 och matpyramiden</p> <p>I₁: 1 kapsel 0,5 g DHA/ dag från mikroalger I₂: 1 kapsel 0,5 g DHA och EPA (45,6% DHA och 41,6% EPA) K: placebo. 1 kapsel 0,5 g vetegroddsolja (58,5% linolsyra, 7,1% linolensyra, 12,8% oljesyra)</p>	<p>Råd om hälsosam kost gavs till båda grupperna. En stabil diet och fiskkonsumtion som tidigare</p> <p>I: 2 kapslar 2 gånger/dag fiskolja. Totalt 4 g fiskolja, motsvarande 3,4 g DHA och EPA/ dag K: 2 kapslar 2 gånger/dag majsolja. Totalt 4 g majsolja</p>
Studielängd	<p>Total längd: 6 månader</p> <p>6 månader supplementering. Uppföljning efter 3 och 6 månader</p>	<p>Total längd: 6 månader</p> <p>8 veckors stabiliseringsperiod med tilldelad kost för alla innan supplementering. 16 veckor med intervention/placebo</p>	<p>Total längd: 7 månader</p> <p>8 veckor intervention/placebo, 4 veckor wash-out, 8 veckor placebo/ intervention</p>
TG vid baslinje, intervention	226 ± 24 mg/dl	I ₁ : 77,3 ± 29,8 mg/dl I ₂ : 76,7 ± 28 mg/dl	260 ± 22 mg/dl (intervention först)
TG vid baslinje, kontroll	219 ± 23 mg/dl	80,1 ± 28,6 mg/dl	280 ± 25 mg/dl (placebo först)
TC vid baslinje, intervention	181 ± 12 mg/dl	I ₁ : 243,6 ± 47,2 mg/dl I ₂ : 242,2 ± 71,3 mg/dl	192 ± 5,7 mg/dl (intervention först)
TC vid baslinje, kontroll	186 ± 12 mg/dl	245,3 ± 43,3 mg/dl	195 ± 6,9 mg/dl (placebo först)
Övrigt - bortfall - biverkningar	<p>Bortfall: totalt 4 av 25 16 % Biverkningar: rapporterades vid baslinje. 28 % hade muskulära problem och 80 % gastrointestinala problem. Dessa biverkningar ökade inte under studietiden</p>	<p>Bortfall: totalt 0 av 26 Biverkningar: inga rapporterade</p>	<p>Bortfall: totalt 3 av 42 7 % Biverkningar: hos totalt 27 av 42 st. 6 fall relaterade till studiemedicinen</p>
Studiekvalitet	Hög	Hög	Medelhög

n= population
I= interventionsgrupp
K= kontrollgrupp
TC= totalkolesterol
TG= triglycerider

Tabell 4. Beskrivning av resultat för effektmåttet triglycerider i mg/dl (medelvärde)

Författare, år, land	Effekt i interventionsgrupp, I (Δ)	Effekt i kontrollgrupp, K (Δ)	Interventionseffekt (ΔI minus ΔK)	P-värde för differens
De Ferranti et al. 2014, USA	-61	-31	-30	p=0,2
Verduci et al. 2014, Italien	I ₁ : -12,6 I ₂ : -9,6	-5,3	I ₁ : -7,3 I ₂ : -4,3	p=0,667
Gidding et al. 2014, USA	-52	-16	-36	p=0,11

I: interventionsgrupp

K: kontrollgrupp

I₁: DHA

I₂: DHA+EPA

Sammanvägningen av differensen i minskning av triglycerider mellan grupperna var ej statistiskt signifikant. Det påvisades av p-värde > 0,05 i samtliga studier.

3.2 Evidensgradering enligt GRADE

Det fanns begränsat vetenskapligt underlag att supplementering av omega-3 sänker triglycerider hos barn och ungdomar med hyperlipidemi jämfört med placebo. De tre inkluderade studierna var RCT och effektmåttet utgick från evidensstyrka stark (++++) enligt GRADE (19). En sammanfattning av bedömning, se Tabell 5.

Tabell 5. Evidensstyrka utifrån sammanvägd bedömning enligt GRADE

	Effektmått: triglycerider
Antal studier:	3
Risk för bias:	Vissa begränsningar (?)
Överensstämmelse:	Bekymmersam heterogenitet (-1)
Överförbarhet:	Ingen osäkerhet (0)
Precision:	Oprecisa data (-1)
Publikationsbias:	Inga problem (0)
Summan av smärre brister:	Nej (0)
Evidensstyrka:	Låg (++)

Det vetenskapliga underlaget gällande överensstämmelse mellan studierna bedömdes till bekymmersam heterogenitet och precisionen som oprecisa data. Dos på supplement varierade, åldersspannet var stort, värdet på triglycerider skiljde sig i baslinjen och resultatet av triglycerider visade ingen signifikant skillnad mellan grupperna. Studierna var små och två

av tre studier nådde ej power på 80 %. Det resulterade i nedgradering av evidensstyrkan med ett steg för vardera kategori, se Tabell 5.

Varken osäkerhet för överförbarhet eller risk för publikationsbias konstaterades. Samtliga inkluderade studier hade ett i förväg publicerat studieprotokoll och författarna uttryckte tydligt att det ej förfallit någon risk för intressekonflikt och forskarlagen var olika.

Risk för bias hade vissa begränsningar på grund av skillnader i triglycerider vid baslinjen. Vid summering var summan av smärre brister ej tillräcklig för nedgradering.

Vid sammanvägning nåddes resultat för nedgradering av evidensstyrkan för utfallsmåttet triglycerider två steg, till begränsad (++) evidens.

4. Diskussion

4.1 Metoddiskussion

Litteratursökningen gjordes i de två databaserna Scopus och PubMed. För större sökning och ej missa relevant litteratur hade fler databaser som exempelvis Chocrane kunnat användas. Det finns få studier gjorda inom de referensramar som utarbetats för den här systematiska översiktsartikeln vilket har lett till att begränsat antal artiklar hittats. Det vetenskapliga underlaget för den här översiktsartikeln är därmed tre stycken (15-17). Vid söktillfället fanns nyligen publicerade systematiska översiktsartiklar över aktuella ämnen och förvalda inklusions- och exklusionskriterier ändrades under sökningen för att hitta tillräckligt med vetenskapligt underlag. Relevansen av valt effektmått är en styrka i den här systematiska översiktsartikeln. Syftet är att studera om supplementering av omega-3 har effekt på kardiovaskulära riskfaktorer. Eftersom höga blodfetter är en riskfaktor och triglycerider valdes därmed som effektmått. Det finns samband mellan omega-3 och triglyceridnivåer vilket påvisas i de granskade studierna.

Kvalitetsgranskning och evidensgradering av artiklar som använts i den här systematiska översiktsartikeln genomfördes var för sig av författarna med hjälp av SBU:s utformade granskningsmall vilket ger en säkrare granskning. Författarnas begränsade kunskap och erfarenhet gällande granskning och gradering är en svaghet i bedömningen och det går ej att utesluta att slutresultatet påverkats av det. Ytterligare granskare med andra erfarenheter kring granskning ökar kvaliteten vid bedömning och för att undvika subjektivitet, samt kan andra infallsvinklar hittas. Arbetet har skett tillsammans med erfaren handledare och väger upp risk för felbedömning.

4.1.1 Exkluderade artiklar

Fem studier lästes i fulltext varav två exkluderades på grund av att valt effektmått att studera ej går att utläsa från baslinje till avslutad intervention (24, 25). De två exkluderade artiklarna visar ingen signifikant skillnad i total kolesterol och hade triglyceridnivåerna kunnat utläsas fullständigt i exkluderad litteratur skulle eventuellt slutresultatet vara detsamma.

4.2 Resultatdiskussion

4.2.1 Studiemetod och design

En styrka med studierna är att samtliga är dubbelblindade vilket innebär att deltagarna och behandlarna är blindade för vilken intervention som tilldelas. Risken att behandlarna påverkar resultaten minskar därför. Gidding et al. använder sig av cross-over som studiedesign vilket innebär att interventionen är sina egna kontroller. Det styrker den här designen och den individuella variationen i resultaten minskar.

Total längd för två studier är sex månader och för den tredje sju månader.

Behandlingsperioderna mellan studierna varierar eftersom Gidding et al. är en cross-over studie som tidigare nämnts. I den är behandlingen uppdelad på två perioder och vardera period är åtta veckor. Det innebär att längden på interventionen med omega-3 är åtta veckor och betydligt kortare än de andra två där behandlingsperioden är 16 veckor respektive sex månader. För tillförlitlig jämförelse hade samma längd på interventionen varit önskvärt. Cross-over studien har en wash-out period på fyra veckor vilket de själva poängterar som en svaghet. Det är för kort tid för omega-3 att försvinna ur kroppen och önskvärd wash-out är minst tre månader. Värdena inför behandlingsperiod två i cross-over studien är därför delvis missvisande och minskar styrkan i kvaliteten.

Storlek på given dos varierar i studierna vilket kan utläsas i Tabell 3. I två av studierna får deltagarna intervention eller placebo i en dos på 3,4 g DHA och EPA medan deltagarna i den tredje studien får 0,5 g DHA eller 0,5 g DHA och EPA. Heterogeniteten mellan studierna är en svaghet och slutresultatet är svårt att jämföra med tanke på att skillnaden mellan storlek på dos är stor, samt att den lägre dosen eventuellt kan vara otillräcklig.

I samtliga studier används standardiserade mätmetoder för triglycerider och testerna tas fastande vilket ger en god tillförlitlighet. En annan styrka är att biverkningsgraden i samtliga studier är låg trots att två av tre studier rapporterar biverkningar.

4.2.2 Studiepopulation

Inkluderade artiklar undersöker effekt på barn och ungdomar i olika åldrar vilket kan påverka studieresultaten. Referensvärden för blodfetter ser annorlunda ut för äldre och yngre barn och kan därför vara missvisande då inkluderad ålder är 8–19 i studierna. Skillnad i utveckling är stor i de här åldrarna och kan påverka resultaten som framkommer. Gidding et al. nämner pubertal förändring som en svaghet i studien som kan påverka resultaten. Ett snävare åldersspann kan troligtvis bidra till säkrare jämförelse. Studierna är applicerbara på en större population och ger god syn ur ett jämställdhetsperspektiv eftersom det totalt är 40 flickor och 62 pojkar. Se Tabell 3 för fördelning mellan studierna. Däremot kan könsskillnaderna spela roll vid bedömning av resultaten eftersom hormoner och vikt skiljer sig mellan könen. För att utesluta att det påverkar resultaten vore studier på enbart flickor eller pojkar önskvärt. Baslinjevärdenas variation mellan inkluderade studier, se Tabell 3, ger olika förutsättningar för utfall på resultat.

Ingen statistisk signifikant (<0.05) skillnad i triglycerider förekommer mellan grupperna i De Ferranti et al., Verduci et al. och Gidding et al., vilket framkommer i Tabell 4.

Triglyceridnivåerna har minskat i samtliga grupper oavsett om studiedeltagarna tilldelats intervention eller placebo. I Verduci et al. är triglyceridnivåerna normala/lite förhöjda vid baslinje och minskar under studiens gång. På grund av relativt bra värden är troligtvis en stor minskning av triglycerider ej önskvärt. I Verduci et al. är det istället intressant att studera det

höga totalkolesterolet hos studiedeltagarna samt antalet studiedeltagare med en minskning av triglycerider.

4.2.3 Kvalitet och evidens

En styrka är följsamheten i samtliga studier som bedöms som tillfredsställande hög. Ytterligare styrka hos studierna är att placebo- och interventionsgrupp exponeras identiskt inom enskild studie medan mellan studierna skiljer sig exponeringen något. I samtliga inkluderade studier får deltagarna kostråd innan interventionen börjar som omfattar bättre fettkvalitet, fördelning av fett och hälsosamma råd, se Tabell 3. Ändrad kost med bättre fetter och mer hälsosamma livsmedelsval bidrar till bättre blodfetter (26). I det här fallet finns möjlighet att ej enbart supplementering påverkar resultat av triglycerider och totalkolesterol. Kosten kan vara bidragande faktor till resultaten, något författarna i Verduci et al. poängterar. Placebogruppen i Verduci et al. tenderar att rapportera positiv förändring av kosten såsom lägre sockerintag och bättre fettkvalitet. Kostråden mellan studierna skiljer sig vilket bland annat skulle kunna påverka studiedeltagarnas vikt. I två av studierna ses en liten, ej signifikant viktuppgång efter behandling, däremot ingen förändring i BMI (15, 17). I den tredje studien saknas uppgifter om vikt och BMI, vilket är en svaghet (16). I De Ferranti et al. är studiedeltagarna ombudda att äta fisk rik på omega-3 minst två gånger i veckan, medan Gidding et al. rekommenderar liknande fiskkonsumtion som tidigare (15, 17). En konsumtion av ugnstekt lax på 15–95 g kan jämföras med 0,5–3,4 g DHA och EPA, vilket motsvarar doserna som gavs dagligen i studierna (11). Hur fiskkonsumtionen ser ut hos deltagarna i Gidding et al. framkommer ej. Är den obefintlig kan det påverka resultaten mellan studierna ifall deltagarna i De Ferranti et al. konsumerar fisk två gånger i veckan eftersom fisk rik på DHA och EPA påverkar värdena positivt. Majsolja diskuteras i Gidding et al. som en osäkerhet i förändringen av värdena på triglycerider på grund av dess innehåll av fleromättat fett (27).

Trots hög studiekvalitet bedöms evidensen som låg (++) . Studierna ansågs ha hög eller medelhög kvalitet tack vare väl beskrivna metoder, dubbelblindad randomisering, användning av ett i förväg publicerat studieprotokoll och självnämnda brister. Nedgradering gjordes på grund av svårigheter att dra slutsatser om effekterna till följd av olika duration och dos. Även studiernas omfattning, små studier och låg power resulterar i svårigheter att bevisa någon effekt av omega-3 supplementering på triglycerider. I de två parallellstudierna är det extremt låg power och för att uppnå power på 80 % behövs minst 30 studiedeltagare i varje grupp. I två studier är det sammanlagt endast 36 respektive 25 deltagare, det vill säga knappt en tredjedel av vad som behövs. I Verduci et al. var målet att uppnå power på 80 %. På grund av ekonomiska förutsättningar gjorde det att antalet deltagare begränsades och power uppnåddes till 65% för förbättrade triglyceridvärden av omega-3 supplementering. Studien genomförd av Gidding et al. har en god power med 42 deltagare tack vare cross-over design och uppnår en signifikant skillnad i minskning i båda grupperna. Minskningen är dock ej tillräckligt stor mellan grupperna och p-värdet är >0,05. Samtliga studier är tydliga med att de är småskaliga och primära vilket gör att behovet av mer och större forskning inom området på barn behövs eftersom ingen statistisk signifikant skillnad på triglycerider påvisas.

4.3 Hållbar utveckling

United Nations Development Programme (UNDP) är FN:s utvecklingsprogram som arbetar för att avskaffa fattigdom, minska ojämlikheter, främja fredliga samhällen och stötta länder till att uppnå de 17 Globala mål som är uppsatta till år 2030. Det 14:de målet handlar om hav och marina resurser och innefattar att bevara och nyttja haven och marina resurser på ett

hållbart sätt. Ett av delmålen är att främja hållbart fiske och det innebär att stoppa överfiske, olagliga fiskemetoder och återställa fiskbestånden (28). Konsumtion av omega-3 är därför aktuellt utifrån den här synvinkeln. Källan till omega-3 varierar och de vanligaste är från fiskolja, mikroalger eller alger. Dess positiva hälsoeffekter framställs i media medan den negativa miljöpåverkan vid framställning sällan diskuteras. Användning av fisk från överfiskade hav är ur ett miljöperspektiv något som kan ifrågasättas. Småfisk används för att framställa fiskolja och bidrar till att det marina ekosystemet rubbas. Att utvinna omega-3 från mikroalger är ur miljösynpunkt ett bättre och mer hållbart alternativ som inte påverkar våra hav lika negativt i samma grad. Omega-3 från mikroalger gör det möjligt för veganer och vegetarianer att använda omega-3 supplementering. Ur ett hållbarhetsperspektiv är det bättre att äta fisken istället för att framställa kosttillskott av den (29).

I de inkluderade studierna är syftet av omega-3 supplementering att minska risk för kardiovaskulära riskfaktorer, i det här fallet höga blodfetter. Blodfetter behandlas i många fall med läkemedel och även tillverkning och användning av läkemedel kan påverka den biologiska mångfalden och miljövtrycket negativt (30). Det vore att föredra att tillverkningen av tillskott sker med minsta möjliga påverkan på miljön och att fiskbestånden ej påverkas nämnvärt.

4.4 Globalt perspektiv

Höga blodfetter yttrar sig oftast i populationer med övervikt eller fetma. De är båda riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdomar och största dödsorsaken i världen (3). Kostnader för hjärt- och kärlsjukdomar är höga och ställer högre krav på både samhället och sjukvården. Önskvärt är tidiga resurser från sjukvården samt preventivt arbete för att förebygga riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdomar som tidigare nämnts. Är effekten av supplementering på triglycerider och total kolesterol liten är den fortfarande av stor nytta.

Barn och ungdomar från Italien och USA studeras i det vetenskapliga underlaget. Kosthållningen i Sverige och Italien är relativt likvärdig överlag men det går att reflektera kring hur barnen och ungdomarna äter i de olika länderna. I den här översiktsartikeln kan det vara utan relevans eftersom alla studiedeltagarna får kostråd om bättre matval och det framkommer ej i artiklarna om barnen och ungdomarna erbjuds skolmat.

4.5 Mänskliga rättigheter, jämlik vård och etiska aspekter

Samtliga tre använda studier i den här systematiska översiktsartikeln nämner tillstånd av etiska kommittéer samt godkännande från föräldrarna. Kapitel fem i patientlagen belyser delaktighet i hälso- och sjukvården vilket innebär att vården ska utformas och genomföras i största möjlig utsträckning i samråd med patienten (31). De yngsta studiedeltagarna är åtta år och trots föräldrars samtycke kan deltagarnas medvetenhet om studiens innebörd och delaktighet diskuteras. Det går ej utesluta att några av studiedeltagarna inte haft någon talan vid deltagande i studierna. FN:s barnkonvention, artikel nummer 24, handlar om barnets rätt till bästa möjliga hälsa och tillgång till hälso- och sjukvård och rehabilitering (32). Dosen på två till fyra gram omega-3 per dag, som The American Heart Association lyfter, riktar sig till vuxna individer med höga triglyceridnivåer och är ej anpassat för barn och ungdomar (6). I Norden finns rekommendation för DHA och EPA till barn med normala blodfetter som är 0,2–0,25 g per dag (10). Någon specifik dos som anses säker och effektiv finns i nuläget inte, något De Ferranti et al. undersöker. Resultaten visar att en dos på 3,4 g DHA och EPA per dag ses som säker för barn.

Utvecklingen av läkemedel anpassade för barn är ej av högsta prioritet vilket bidrar till begränsat utbud av godkända läkemedel. Det ger en bristfällig säkerhet och utmaningarna är fler att ta hänsyn till när det gäller läkemedelsbehandling hos barn än hos vuxna (33). Det kan således vara ett säkrare alternativ med supplementering än läkemedel för barn. Ur ett jämlikhetsperspektiv är den här snedfördelningen mellan barn och vuxna något att observera.

Bristen på studier gjorda på barn ses även den som negativ ur ett jämlikhetsperspektiv eftersom det är desto fler studier gjorda på vuxna. En metaanalys med totalt 63 030 deltagare från 20 olika studier visar sänkande triglyceridnivåer vid omega-3 intag och i tre andra studier visar intag av EPA positiva effekter på triglycerider hos personer med hypertriglyceridemi (7).

5. Slutsats

En dos på 0,5–3,4 g av omega-3 supplementering kan möjligtvis ha gynnsam effekt på triglycerider hos barn och ungdomar med hyperlipidemi. Minskningen skiljer sig lite i jämförelse med enbart kostförändringar. Den kliniska relevansen är därför oklar och vidare forskning behövs (det vill säga GRADE: låg tillförlitlighet).

Referenser

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.
2. Socialstyrelsen. Statistik om dödsorsaker 2018. Stockholm: Socialstyrelsen; 2019 [cited 2020-02-25. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/statistik/2019-9-6298.pdf>.
3. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs): World Health Organization; 2017 [updated 2017-05-17; cited 2020-02-25. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
4. Nelms MN. Nutrition therapy and pathophysiology. 3. ed. ed: Boston, Mass. Cengage Learning; 2016.
5. Groner JA, Joshi M, Bauer JA. Pediatric precursors of adult cardiovascular disease: noninvasive assessment of early vascular changes in children and adolescents. *Pediatrics*. 2006;118(4):1683-91.
6. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e596-e646.
7. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016;253:281-344.
8. Prevalence of abnormal lipid levels among youths --- United States, 1999-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(2):29-33.
9. European Food Safety Authority. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. Parma; 2010.
10. Nordic Council of Ministers. Nordic Nutrition Recommendations 2012. Copenhagen; 2013.
11. Dryselius H. Dietist Net (version 20.04.01) [Available from: <http://www.kostdata.se/se/dietist-net>.
12. Lemming EW, Moraeus L, Sipinen JP, Lindroos AK. Så äter ungdomar i Sverige. Uppsala; 2018. Report No.: ISSN 1104-7089.

13. Nationalencyklopedin. linolensyra: NE Nationalencyklopedin AB; 2020 [cited 2020-02-25. Available from: <https://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/l%C3%A5ng/linolensyra>.
14. Karolinska Institutet. Svensk MeSH. Stockholm: Karolinska Institutet Universitetsbiblioteket; [cited 2020-02-25. Available from: <https://mesh.kib.ki.se/>.
15. de Ferranti SD, Milliren CE, Denhoff ER, Steltz SK, Selamet Tierney ES, Feldman HA, et al. Using high-dose omega-3 fatty acid supplements to lower triglyceride levels in 10- to 19-year-olds. *Clin Pediatr (Phila)*. 2014;53(5):428-38.
16. Verduci E, Agostoni C, Radaelli G, Banderali G, Riva E, Giovannini M. Blood lipids profile in hyperlipidemic children undergoing different dietary long chain polyunsaturated supplementations: a preliminary clinical trial. *Int J Food Sci Nutr*. 2014;65(3):375-9.
17. Gidding SS, Prospero C, Hossain J, Zappalla F, Balagopal PB, Falkner B, et al. A double-blind randomized trial of fish oil to lower triglycerides and improve cardiometabolic risk in adolescents. *J Pediatr*. 2014;165(3):497-503.e2.
18. Statens beredning för medicinsk utvärdering. Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2014 [2020-02-03]. Available from: https://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/mall_randomiserade_studier.pdf.
19. Göteborgs Universitet. Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE. Göteborg: Göteborgs Universitet; 2018.
20. Axelsson S. Vår metod. Retrieved 2019-03-14 from <https://www.sbu.se/sv/var-metod>; 2017.
21. Ferranti SDD, Milliren CE, Denhoff ER, Steltz SK, Tierney ESS, Feldman HA, et al. Trial of Lovaza in Adolescents With Mild to Moderately Elevated Triglycerides: U.S National Library of Medicine; 2013 [updated 2013-05-29; cited 2020-02-25. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00672633?term=Children&cond=Hypertriglyceridemia&draw=2&rank=4>.
22. Verduci E, Agostoni C, Radaelli G, Banderali G, Riva E, Giovannini M. Effects of Docosahexaenoic and Eicosapentaenoic Acids in Hypercholesterolemic Children Plus Diet on Docosahexaenoic Acid (DHA) Status (DHA-RICHOIL): U.S. National Library of Medicine; 2008 [updated 2008-05-19; cited 2020-02-25. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00678067?term=24228803+%5BPUBMED-IDS%5D&draw=2&rank=1>.
23. Gidding SS, Prospero C, Hossain J, Zappalla F, Balagopal PB, Falkner B, et al. Fish Oil Study for High Triglyceride Levels in Children: U.S National Library of Medicine; 2015 [updated 2015-12-08; cited 2020-02-25. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00678067?term=24228803+%5BPUBMED-IDS%5D&draw=2&rank=1>.

24. Engler MM, Engler MB, Malloy MJ, Paul SM, Kulkarni KR, Mietus-Snyder ML. Effect of docosahexaenoic acid on lipoprotein subclasses in hyperlipidemic children (the EARLY study). *Am J Cardiol*. 2005;95(7):869-71.
25. Engler MM, Engler MB, Malloy M, Chiu E, Besio D, Paul S, et al. Docosahexaenoic acid restores endothelial function in children with hyperlipidemia: results from the EARLY study. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2004;42(12):672-9.
26. Detection NCEPEPo, Adults ToHBCi. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III): National Cholesterol Education Program, National Heart, Lung, and Blood ...; 2002.
27. Nationalencyklopedin. omega-3-fettsyror: NE Nationalencyklopedin AB; 2020 [cited 2020-02-25. Available from: <https://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/l%C3%A5ng/omega-3-fettsyror>.
28. United Nations Development Programme. Mål 14: Hav och marina resurser Stockholm: United Nations Development Programme; 2015 [cited 2020-02-19. Available from: <https://www.globalamalen.se/om-globala-malen/mal-14-hav-och-marina-resurser/>.
29. Adarme-Vega TC, Lim DKY, Timmins M, Vernen F, Li Y, Schenk PM. Microalgal biofactories: a promising approach towards sustainable omega-3 fatty acid production. *Microbial Cell Factories*. 2012;11(1):96.
30. Statens offentliga utredningar. Läkemedels miljöpåverkan (M 2010:04) Stockholm: 2012 [cited 2020-02-25. Available from: <http://www.sou.gov.se/wp-content/uploads/2014/11/d527dd5b.pdf>.
31. Socialdepartementet. Patientlag (2014:821) (SFS 2019:964) Stockholm: Socialdepartementet; 2014 [cited 2020-02-21. Available from: https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/patientlag-2014821_sfs-2014-821.
32. Sverige U. Barnkonventionen: FN: s konvention om barnets rättigheter. Stockholm: UNICEF Sverige; 2009.
33. Läkemedelsverket. Öka kunskapen om barns läkemedel och verka för effektivare och säkrare läkemedelsanvändning till barn Uppsala: Läkemedelsverket; 2018 [cited 2020-02-25. Available from: <https://www.lakemedelsverket.se/globalassets/dokument/nyheter/2018/oka-kunskapen-om-barns-lakemedel-2018-10-29.pdf>.