

Matti Uusitupa ja Ursula Schwab

Suuret annokset sittenkin tehokkaita valikoiduissa potilasryhmissä?

## Kalaöljyt ja sydäntautien ehkäisy

Omega-3-sarjan monityydyttymättömien rasvahappojen eikosapentaeenihapon (EPA) ja dokosaheksaeenihapon (DHA) vaikutukset sydänterveyteen ovat kiinnostaneet vuosikymmeniä (1,2). Näitä rasvahappoja on rasvaisessa kalassa, ja niitä muodostuu myös omega-3-sarjan alfa-linoleenihaposta, jota on esimerkiksi rypsi- ja rapsiöljyissä.

Kalaöljyvalmisteinterventioiden tulokset ovat olleet ristiriitaisia sydän- ja verisuonitautien primaari- ja sekundaariprevention osalta, eivätkä suomalaiset Käypä hoito -suositukset suosittelle kalaöljyvalmisteita sydän- ja verisuonitautien ehkäisyyn (2,3). Sen sijaan säännölliseen kalan syömiseen näyttää ei-kokeellisten tutkimusten perusteella liittyvän pienentynyt sepelvaltimotautikuoleman riski (4).

Puhtaan EPA:n ja kalaöljyjen pitkäaikaiskäytöstä on viime aikoina julkaistu kontrolloituja tutkimuksia, jotka vihjaavat, että etenkin suuret annokset saattavat suojata valtimotautitapahtumilta. Onko syytä muuttaa nyky-suosituksia?

Vuonna 2007 julkaistiin japanilainen EPA:lla (1,8 g/vrk) tehty avoin, 4,6 vuotta kestänyt 18 645 potilaan tutkimus, jossa potilaiden kokonaiskolesterolipitoisuus oli vähintään 6,5 mmol/l. Heidät satunnaistettiin statiiniryhmään (verrokki) tai statiini-EPA-hoitoryhmään. Molemmissa ryhmissä LDL-kolesterolipitoisuus pieneni 25 %. Ensisijainen päätetapahtuma oli yhdistetty vakava sepelvaltimotautitapahtuma, jonka todennäköisyys oli 19 % pienempi hoitoryhmässä (5).

Vastikään julkaistuun REDUCE-IT-tutkimukseen osallistui 8 179 potilasta. Siihen

rekrytoitiin aluksi tutkittavia, joiden triglyseridipitoisuus oli vähintään 1,5 mmol/l, mutta myöhemmin kriteeriä muutettiin arvoon 2,26 mmol/l. Kaksoissokkoutetun tutkimuksen mediaanikesto oli 4,9 vuotta (6). Tutkit-

Terveet ihmiset eivät näytä hyötyvän kalaöljyvalmisteista

tavien ikä tutkimuksen alkaessa oli keskimäärin 60 vuotta, ja heistä 70 % oli miehiä. Kaikki saivat statiinihoitoa, ja LDL-kolesterolipitoisuus oli alkutilan-

teessa noin 1,9 mmol/l. Interventioryhmä sai 4 g/vrk puhdasta EPA:n etyyliesterivalmistetta, verrokki mineraaliöljyvalmistetta. Tutkittavista 70 % kuului sekundaaripreventioryhmään. Primaaripreventioryhmän (30 %) muodostivat potilaat, joilla oli diabeteksen ohella yksi muu riskitekijä. Ensisijainen päätetapahtuma oli vakava valtimotautitapahtuma.

Hoitoryhmässä havaittiin päätetapahtumien merkitsevä 25 %:n väheneminen. Myös sydän- ja verisuonitautikuolemat vähenivät merkitsevästi (20 %). Suurin riskin pieneminen (34 %) havaittiin kiireellisissä revaskularisatiotapahtumissa. Diabetesta sairastavien päätetapahtumariski pieneni 23 %. Sen sijaan kokonaiskuolleisuus ei hoitoryhmässä eronnut merkitsevästi verrokeista. Yllättäen hoitoryhmässä esiintyi enemmän eteisvärinää (3,1 % vs 2,1 %), ja myös vakavissa vuodoissa oli lähes merkitsevä ero (2,7 % vs 2,1 %,  $p = 0,06$ ). Triglyseridipitoisuus pieneni keskimäärin 18 % hoitoryhmässä, verrokkiryhmässä taas havaittiin lievä 2,2 %:n suurentuminen. Vastaavasti LDL-kolesterolipitoisuudet suurenevät 3,3 % ja 10 %. Pitoisuuksien yllättävän suurenemisen verrokkiryhmässä epäiltiin johtuvan osittain mineraaliöljystä.



Samassa lehdessä julkaistiin 5,3 vuotta kestänyt 25 871 henkilön primaaripreventiotutkimus (VITAL), jossa tutkittiin sekä kalaöljyvalmisteen (1 g, EPA ja DHA) että D-vitamiinin vaikutuksia sydän- ja verisuonitautien ja syövän ilmaantuvuuteen (7). Ensisijainen päätetapahtuma oli yhdistetty valtimotautitapahtuma, johon kuuluivat sydäninfarkti, aivovaltimosairaus, sydän- ja verisuonitautikuolemat, sekä mikä tahansa invasiivinen syöpä. Valtimotautitapahtumissa tai syövän ilmaantuvuudessa ei todettu eroja eri hoitoryhmien välillä. Lisäanalyysissä tupakoitsijoiden ja diabetesta sairastavien sydäninfarktirisiko pieneni noin 40 % kalaöljyryhmässä. Niiden, jotka ilmoittivat syövänsä vähemmän kuin 1,5 kala-annosta viikossa, ensisijaiset päätetapahtumat vähenivät merkittävästi enemmän verrattuna enemmän kalaa syöviin.

Äskettäin julkaistun ASCENT-primaaripreventiotutkimusaineiston muodosti 15 480 diabetesta sairastavaa. Seuranta-aika oli keskimäärin 7,4 vuotta. Tutkittavat saivat pitkäketjuisia omega-3-rasvahappoja 1 g:n päivässä. Eroja oliiviöljykapseleita saaviin verrokkeihin ei todettu ensisijaisten tai muidenkaan valtimotautitapahtumien määrässä (8).

Miten uutta tutkimustietoa pitäisi tulkita? Säännöllinen kalan syöminen liittyy pienentyneeseen sepelvaltimotautirisikiin. Rasvaisen kalan omega-3-sarjan rasvahappojen suorien vaikutusten ohella tämä voi selittyä sillä, että kala korvaa valtimotaudin kannalta epäterveellisempiä vaihtoehtoja ruokavaliossa. Myös kalan muilla ravintoaineilla, kuten proteiineilla, voi olla merkitystä (9).

Suurina vaikutusmekanismeina voivat olla omega-3-sarjan rasvahappojen triglyseridipitoisuutta pienentävä ja runsastriglyseridisten lipoproteiinihiukkasten rakennetta muokkaava vaikutus sekä vaikutukset LDL-hiukkasiin tai HDL:n aineenvaihduntaan, jotka pienentävät lipidihukkasten aterogeenisuutta. EPA ja DHA vaikuttavat myös veritulppien muodostumiseen, verihiihtaleiden toimintaan sekä oksidatioon ja tulehdukseen. Muita vaikutuksia ovat ateroomaplakin repeämisherkkyuden väheneminen ja vaikutukset rytmihäiriöalttiuteen (10).

Kyseiset vaikutukset voivat tulla esille vasta farmakologisia annoksia käytettäessä. Eteisvärinän estossa omega-3-sarjan rasvahapot eivät toimi. Omassa tutkimuksessa emme havainneet muutoksia statiinilääkitystä saavien sepelvaltimotautipotilaiden LDL-hiukkasten koossa kahdeksan viikon rasvaisen kalan runsaan syömisestä jälkeen (11). Sen sijaan HDL-hiukkasten kokoon ja koostumukseen kalan syöminen näyttöisi vaikuttavan (11,12).

REDUCE-IT-tutkimuksen tulokset lisäävät uudelleen mielenkiintoa hoitaa suurentuneita triglyseridipitoisuuksia ja niihin liittyviä lipoproteiinipoiikkeavuuksia suurilla EPA-annoksilla, etenkin jos potilailla on intensiivisestä statiinihoidosta huolimatta hypertriglyseridemia tai jos he sairastavat diabetesta (13).

Meneillään olevat interventiotutkimukset tuovat lisäselkoa kysymykseen, tuleeko omega-3-sarjan rasvahappovalmisteista suurina annoksina käypää hoitoa valikoiduille suuren riskin potilaille valtimotaudin jäännösriskin pienentämiseksi sen jälkeen, kun LDL-kolesteroli-pitoisuus on saatu statiinihoidolla tavoitteen mukaiseksi. Terveet ihmiset eivät näytä hyötyvän kalaöljyvalmisteista, eikä niitä tule heille suosittelua. ■



**MATTI UUSITUPA**, emeritusprofessori  
Kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikkö, lääketieteen laitos, terveystieteiden tiedekunta, Itä-Suomen yliopisto, Kuopio



**URSULA SCHWAB**, professori  
Kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikkö, lääketieteen laitos, terveystieteiden tiedekunta, Itä-Suomen yliopisto, Kuopio  
Endokrinologian ja kliinisen ravitsemuksen poliklinikka, lääketieteellinen keskus, Kuopion yliopistollinen sairaala

**SIDONNAISUUDET**

Matti Uusitupa: Muut sidonnaisuudet (Orion osakeomistus)  
Ursula Schwab: Luento-/asiantuntijapalkkio (Baxter, Nestle), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Nestle)