

Skyddar mjölkprodukter mot hjärtkärlsjukdom?

Bakgrund

Mjölkfett innehåller en hög halt mättade fettsyror, som - i motsats till omättade fettsyror – höjer blodets kolesterolhalt, försämrar insulinkänsligheten och kan öka risken för bildning av blodproppar (1). Befolkningsgrupper med ett högt intag av mättat fett har i allmänhet en hög förekomst av kranskärlssjukdom i hjärtat (2). Olika näringsrekommendationer över världen rekommenderar idag enstämigt en begränsning av intaget av mättade fettsyror (3). Trots att mycket mättade fettsyror i kosten tycks öka risken att insjukna i hjärtinfarkt har det varit svårt att visa starka samband mellan uppgivet intag av mättat fett i kosten och faktiskt insjuknande inom olika befolkningsgrupper (4,5). En möjlig orsak till detta är att det är svårt att få sanna uppgifter på hur folk faktiskt äter, vilket försvårar denna typ av undersökningar. En annan möjlighet är att sammanhangen är mer komplicerade, med en interaktion mellan olika näringsämnen, också i samma livsmedel. Om det mättade fettet finns i livsmedel, till exempel i mjölkprodukter, som samtidigt också innehåller näringsämnen med positiva effekter, kan detta kanske förklara fynden. Alternativt kan olika mättade fettsyror ha olika effekter på ämnesomsättningen.

Genom att studera markörer för mättat fett, som kan mätas i kroppen, kan man få ett ganska bra mått på hur mycket mjölkfett det funnits i maten under en längre tid före provtagningen. Vi har visat att andelen av de mättade fettsyrorerna pentadekansyra (15:0) och heptadekansyra (17:0), som i huvudsak bara finns i mjölkfett, kan mätas i blod eller i fettvävnad och användas som dietära markörer för hur mycket feta mjölkprodukter en viss individ ätit under tiden före provtagningen (6-8). Flera studier har visat att en hög andel av dessa fettsyror i kroppen är knuten till en gynnsam, snarare än en ogynnsam, ämnesomsättning med tecken på mindre bukfetma, blodfetterubbningsar och andra störningar av den typ som man ser vid det så kallade metabola syndromet (6,9,10). Risken att drabbas av en hjärtinfarkt är snarast mindre hos dem som har mera av fettsyrorerna 15:0 och 17:0 i blodet (9). Patienter som genomgått en hjärtinfarkt har mindre myristinsyra (14:0), som också finns mest i mjölkfett, i fettväven än friska kontroller (11). Samband av den här typen skall givetvis tolkas med försiktighet. De säger ingenting om orsakssamband, men är ändå förenliga med tanken att mjölkfett eller mjölkprodukter skulle kunna ha gynnsamma effekter på ämnesomsättningen och på risken att utveckla hjärtinfarkt. Stöd för den tanken kan också hämtas från en amerikansk studie (12), som visade att överviktiga ungdomar som åt mjölkprodukter utvecklade mindre metaboliska abnormiteter och bukfetma än de som inte åt dessa produkter.

Mjölkprodukter innehåller en rad näringsämnen (till exempel kalcium och olika bioaktiva peptider eller tillväxtfaktorer) som har föreslagits kunna ha gynnsamma effekter. Vad som däremot hittills inte uppmärksamrats så mycket är möjligheten att även mättade fettsyror med olika kedjelängd kan ha mycket olika egenskaper i kroppen, inte bara i relation till effekter på blodkolesterolet (13).

Typiskt för mjölkfett är att det är den viktigaste källan i kosten till korta och mellanlånga fettsyror med en kedjelängd upp till och med 14 kolatomer.

Detta kan ha betydelse, eftersom ett antal studier idag antyder att mättade fettsyror av denna typ oxideras mer effektivt i kroppen än mättade fettsyror med längre kolkedjor (14,15). Det skulle innebära att en högre andel av de kortare fettsyrorerna i maten kan ge högre förbränning, och mindre upplagring, av fett i kroppen, jämfört med samma mängd av mer långkedjiga, mättade fettsyror. Man tror också att kortkedjiga fettsyror skulle ge större mättnadskänsla (16). Ökad förbränning och mättnadskänsla skulle kunna motverka uppkomst av fetma och därmed sammanhängande metabola rubbningar. Också i flera andra avseenden har korta och medellånga mättade fettsyror andra egenskaper än de längre, till exempel vad beträffar insulinstimulerande egenskaper (17), triglyceridsekretion från levern (18) och som substrat för desaturaser (19).

Hypotesen är att mjölkprodukter (med en hög andel korta och medellånga fettsyror och andra potentiellt viktiga näringsämnen) genom effekter på energiomsättningen och/eller genom påverkan på aptit och energiintag kan gynnsamt påverka den metabola profilen hos människor med tecken på bukfetma och det metabola syndromet, som har ökad risk att sjukna i hjärtinfarkt och diabetes. Målsättningen är att i en kontrollerad undersökning studera effekten av tillförsel av mjölkprodukter hos personer med tidigare låga intag av denna typ av livsmedel, och studera hur bukfetma och olika markörer för det metabola syndromet med betydelse för risken att utveckla hjärtkärlsjukdom påverkas, jämfört med hos en grupp av samma typ av människor som fortsätter med sina tidigare matvanor.

Material och metoder

Undersökningen är en kontrollerad studie där deltagarna slumpmässigt har lottats till deltagande i testgrupp eller kontrollgrupp under studietiden som är 6 månader. Deltagare i testgruppen, som tidigare haft en låg konsumtion av mjölkprodukter, har under studien inkluderat minst tre mjölk-baserade livsmedel i kosten varje dag. Kontrollgruppen har fortsatt med samma typ av mat som tidigare, karakteriserad av ett lågt innehåll av mjölkprodukter. Båda grupperna har bibehållit tidigare vanor när gäller fysisk aktivitet och eventuell medikamentell behandling.

Deltagare

I varje centrum (Uppsala, Helsingfors, Oslo) rekryteras fyrtio män och/eller postmenopausala kvinnor mellan 30 och 65 år vid god hälsa, men karakteriserade av det metabola syndromet med BMI upp till 32 kg/m². Deltagarna skall tidigare ha lågt intag av mjölkprodukter (dokumenterat med frågeformulär före inklusion).

Det metabola syndromet definieras i enlighet med the NCEP Expert Panel (tre eller flera av följande kriterier uppfyllda: plasma glukos ≥ 6.1 mmol/l, serum triglycerider ≥ 1.7 mmol/l, HDL kolesterol < 1.0 (män) eller < 1.3 mmol/l (kvinnor), blodtryck $\geq 130/85$ mmHg, midja $> 102(94)$ cm hos män och > 88 cm hos kvinnor) (20). I studien krävs minst två av dessa kriterier uppfyllda för inklusion.

Exklusion: Diabetes, tecken på kranskärlssjukdom eller stroke, blodtryck $> 160/100$, tecken på hypotyreoos, lever- eller njurskada. Vikten får inte ha varierat mer än 3 kg upp eller ner sista tre månaderna före inklusion. Mediciner för blodfetter, blodsocker eller viktreduktion tillåts inte liksom andra mediciner med kända metabola effekter.

Antal deltagare: Tre centra (i Sverige, Norge och Finland) deltar i studien. Fyrtio deltagare vid varje centrum (20+20) ger en sammanlagd studie-storlek av 120

personer, en storlek som beräknas ha tillräcklig statistisk styrka för att visa på säkerställda effekter på bukfetma och andra metabola variabler (vid ett 10%-igt bortfall).

Intervention

Studien har pågått under 6 månader. Alla deltagare i interventionsgruppen åt tre till fyra portioner (enligt i förhand given definition) av mjölkprodukter varje dag, medan kontrollgruppen inte alls ändrade sin vanliga mathållning. Det har funnits ett antal alternativa produkter att välja mellan - produkter av vanlig typ som idag förekommer på marknaden (exempelvis mjölk, ost, yoghurt, filmjölk, glass, shots). Portionsstorleken har definierats utgående från tillgängliga produkter. Deltagarna har fört dagbok, där de skrivit upp vilka produkter de ätit varje dag, liksom eventuella avvikelser från protokollet, sjukdomstillfällen etc. De har besökt mottagningen på överviktsenheten vid Akademiska Sjukhuset i Uppsala varannan vecka under hela studietiden, för att hämta nya produkter men också för att studieledningen skall ha regelbunden kontakt för att tillförsäkra att protokollet följs på bästa möjliga sätt. Kontrollgruppens medlemmar får i efterhand livsmedelskuponger för ett värde motsvarande kostnaderna för de mejeriprodukter, som testgruppens medlemmar får. Provtagning på alla deltagare (båda grupperna) har framför allt skett före och efter undersökningen vid 0 och 6 månader, men vissa analyser har också utförts vid 2 och 4 månader.

Tre-dagars kostregistreringar (två vardagar och en helgdag) har utförts av alla deltagare före testperiodens start och dessutom av båda gruppernas deltagare vid ytterligare tre tillfällen under testperioden för att kartlägga kostens sammansättning före studien, och hur den förändras i testgruppen jämfört med kontrollgruppen under studien. Fettsyrasammansättningen i plasma analyseras före, vid mitten och vid slutet av testperioden för att monitorera hur väl deltagarna följer de givna kostråden (andelen mjölkfett i maten kan monitoreras genom bestämning av andelen 15:0 i kolesterol-estrarna i serum).

Kliniska undersökningar - effektmått

Undersökningens analyser betingas av antagandet, att effekten av mjölkprodukterna troligen visar sig i förändringar av de variabler, som är relaterade till det metabola syndromet. De viktigaste (primära) analyserna utförs vid alla deltagande centra, medan vissa sekundära analyser kommer att utföras enbart vid något eller några av de deltagande centra. Lämpliga analyser kommer att centraliseras för att minska problem med metodvariationer mellan deltagande centra.

Primära analyser: Vikt, body mass index (BMI), midjemått/sagittal bukdiometer, kroppsfettandel (mätt med bioimpedans eller DEXA), serumlipider (triglycerider, kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol), blod glukos, serum insulin, blodtryck (SBP och DBP), PAI-1 (fibrinolysmått), högsensitivt CRP och IL-6 (inflammationsmarkörer) och endotelfunktionsmarkörer (VCAM, vWillebrand factor). Urin samlas för bestämning av 8-F2-isoprostaner (som mått på graden av icke-enzymkatalyserad lipidperoxidation, "oxidativ stress") och 15-keto-DH-prostaglandin F2 alfa (huvudmetabolit av prostaglandin F2 alfa, mått på COX-inducerad inflammatorisk aktivitet).

Sekundära analyser: Adiponektin, leptin, LDL storlek, indirekt kalorimetri.

Huvuddelen av analyserna sker vid 0 och 6 månader. Vid 2 och 4 månader sker en mindre undersökning med bestämning av vikt, midjemått/sagittal bukdiometer, blodtryck och serumlipider. Vid alla tidpunkter tas förutom angivna prover även extra blodprover för att tillåta kompletterande analyser vid senare tillfälle, om så blir aktuellt.

Resultat

Trettiosex försökspersoner har fullgjort hela studien i Uppsala (vilket motsvarar beräknat antal om man förutsätter ett bortfall på 10% under den halvårslånga studien), 24 kvinnor och 12 män. Alla har genomfört undersökningen i enlighet med protokollet. På motsvarande sätt har 40 deltagare (27 kvinnor, 13 män) fullföljt studien i Helsingfors, medan undersökningen pågår i Oslo med planerad avslutning i början av sommaren 2007.

Prover har tagits i enlighet med protokollet, där analyser av antropometriska data (vikt, BMI, sagittal bukdiometer och midjemått, kroppssammansättningsmått med DEXA), blodfettkoncentrationer, blodsocker har utförts lokalt, och blodtrycksnivåerna har mätts, före och efter studien. Fyra tre-dagars kostundersökningar har utförts före start, vid 2 och 4 månader och vid studiens avslutning vid 6 månader för att kunna i detalj kartlägga deltagarnas matvanor före och under studien. Alla dagböcker från undersökningen har samlats in.

Kliniska karakteristika för den svenska gruppen vid baseline inkluderar ett värde på total kolesterol på 5.34 mmol/l, triglycerider 1.31 mmol/l, LDL kolesterol 3.54 mmol/l och HDL kolesterol 1.21 mmol/l.

Diskussion

Hela undersökningen har tidsmässigt blivit ungefär ett år fördröjd, på grund av fördröjning med anslagstilldelning framför allt i Finland, kombinerat med en del rekryteringsproblem i Norge. I Sverige har förutsättningen för studiens genomförande varit forskningsanslag från både Stiftelsen Lantbruksforskning och Svensk Mjök. Detta har möjliggjort fortsatt arbete med att analysera prover och en stor mängd kostundersökningar och att sammanställa data, som kommer att ske under år 2007. Detta möjliggörs genom forskningsanslag från Svensk Mjök.

Den svenska delen av undersökningen har alltså utförts enligt planerna. En samlad analys av studieresultaten kan ske först när alla deltagare har avslutat undersökningen. Det innebär att den slutliga resultatrapporteringen måste anstå, till alla prover tagits och studien avslutats även i Oslo. Vissa analyser av till exempel inflammationsmarkörer, endotelfunktionsprover, mått på oxidativ stress och analys av fettsyrsammansättning i plasma centraliseras till de universitetsorter som har högst kapacitet/främst expertis inom området. Dessa analyser kan alltså inte genomföras förrän hösten 2007, när alla prover från hela studien finns tillgängliga.

Projektet är av stor betydelse ur grundläggande vetenskaplig synpunkt för förståelse av effekter av kostförändringar på metabola funktioner i kroppen och för risken att drabbas av hjärtkärlsjukdom, för folkhälsoforskning och för nutritionell rådgivning men också för livsmedelsindustrin.

Publikationer och övrig resultatförmedling till näringen

Rapportering kommer att ske i internationell fackpress i frontlinjen inom nutritionsområdet. Sammanfattningar av resultaten planeras också i svenska publikationer, till exempel Scandinavian Journal of Food and Nutrition och svensk Mjölks rapportserie.

Nyhetsbrev som kan bli aktuella: Forskning Special och Litteraturnytt nutritionsforskning.

Hemsidor: Stiftelsen Lantbruksforskning, Svensk Mjolk.

Bakgrund till studien och studieupplägg har diskuterats vid flera möten med vetenskapliga experter och företrädare för näringen i både Norge, Finland och Sverige.

Referenser

1. Ulbricht TLV, Southgate DAT. Coronary heart disease: Seven dietary factors. *Lancet* 1991; 338:985-992.
2. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ et al. The diet and 15-year death rate in the Seven countries study. *Am J Epidemiol* 1986; 124:903-915.
3. Nordiska näringsrekommendationer. Nord 1996:28. Nordiska Ministerrådet, Köpenhamn 1996.
4. Willett W. Diet and coronary heart disease. In *Nutritional Epidemiology*, Chapter 15, pp 414-466 (W Willett, editor). 1998. New York: Oxford University Press.
5. Pietinen P, Ascherio A, Korhonen P et al. Intake of fatty acids and coronary heart disease in a cohort of Finnish men. The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Am J Epidemiol* 1997;145:876-887.
6. Wolk A, Vessby B, Ljung H, Barrefors P. Evaluation of a biological marker of dairy fat intake. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:291-295.
7. Smedman A, Gustafsson IB, Berglund L, Vessby B. Pentadecanoic acid in serum as a marker for intake of milk fat: relations between intake of milk and metabolic risk factors. *Am J Clin Nutr*. 1999;69:22-29.
8. Wolk A, Furuheim M, Vessby B. Fatty acid composition of adipose tissue and serum lipids are valid biomarkers of dairy fat intake among men. *J Nutr* 2001;13:828-833.
9. Warensjö E, Jansson J-H, Berglund L et al. Estimated intake of milk fats negatively associated with cardiovascular risk factors and does not increase the risk of a first acute myocardial infarction. A prospective case-control study. *Br J Nutr*. 2004; 91:635-642.
10. Rosell M, Johansson G, Berglund L, Vessby B, de Faire U, Hellénus M-L. Is abdominal obesity related to the intake of dairy fat and calcium? Relationship between dietary intake, fatty acids composition in serum and adipose tissue and sagittal abdominal diameter. *Int J Obesity*, 2004, in press.
11. Yli-Jama P, Meyer HE, Ringstad J, Pedersen JI. Serum free fatty acid pattern and risk of myocardial infarction: a case-control study. *J Intern Med* 2002; 251:19-28.
12. Pereira MA, Jacobs DR, Van Horn L et al. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults. The Cardia Study. *JAMA* 2002; 287:2081-2089.
13. Berner LA. Roundtable discussion on milkfat, dairy foods, and coronary heart disease risk. *J Nutr* 1993; 123:1175-84.
14. Metges CC, Wolfram G. Medium- and long-chain triglycerides labeled with ¹³C: a comparison of oxidation after oral or parenteral administration in humans. *J Nutr* 1991; 121:31-36.
15. DeLany J, Windhauser MM, Champagne CM, Bray GA. Differential oxidation of individual dietary fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:905-911.
16. Bray GA, Lovejoy JC, Smith SR et al. The influence of different fats and fatty acids on obesity, insulin resistance and inflammation. *J Nutr* 2002;132:2488-2491.
17. Yaney GC, Korchak HM, Corkey BE. Long-chain acyl CoA regulation of protein kinase C and fatty acid potentiation of glucose-stimulated insulin secretion in clonal beta-cells. *Endocrinology*. 2000;141:1989-98.
18. Kummrow E, Hussain MM, Marsh PM, Fisher EA. Myristic acid increases dense lipoprotein secretion by inhibiting apoB degradation and triglyceride recruitment. *J Lipid Res* 2002; 43:2155-63.
19. Cohen P, Ntambi JM, Friedman JM. Stearoyl-CoA desaturase-1 and the metabolic syndrome. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2003; 3:271-80.

20. Expert Panel on Detection, Education, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486-2497.

