

Sammendrag (summary in Danish)

Ernæring spiller en vigtig rolle i de første leveår, hvor barnet gennemgår en utrolig udvikling og hastig vækst. For at sikre en optimal vækst og udvikling i forhold til det genetiske potentiale er det derfor vigtigt at få den rette mængde næringsstoffer. I Danmark anbefales et øget indtag af langkædede n-3 flerumættede fedtsyrer (n-3 LCPUFA) i de første leveår, men det optimale indtag kendes endnu ikke. Få studier har undersøgt hvor meget docosahexaensyre (DHA) status påvirkes af den endogene syntese fra α -linolensyre relativt til indtaget af DHA og andre potentielle determinanter i den tidlige barndom. Ydermere har fokus indenfor n-3 LCPUFA i den tidlige barndom været på effekter i hjernen og kognitiv udvikling, og der er således begrænset evidens for effekter af n-3 LCPUFA på metaboliske markører som glukose-homeostase, lipidprofil og blodtryk (BT) i småbørn. Det er endnu ikke undersøgt om polymorfier i gener, der koder for proteiner involveret i mekanismerne, der ligger til grund for effekterne af n-3 LCPUFA (f.eks. *PPARG2* og *COX2*), kan understøtte fundene fra koststudier. Ligeledes er der ikke entydig evidens for effekterne af n-3 LCPUFA på immunforsvaret i barndommen. Ved at tage højde for den genetiske variation i gener involveret i mekanismerne bag effekterne af n-3 LCPUFA (f.eks. *PPARG2*, *COX2* og *NFKB1*) kan fundene måske styrkes og mulige mekanismer identificeres.

I mit Ph.d. projekt har jeg undersøgt adskillige determinanter inklusiv *FADS*-genotyper for DHA-status blandt 9 mdr. og 3 år gamle børn i et tværsnitsstudie med 409 danske spædbørn fra to prospektive studier. Baseret på et randomiseret kontrolleret studie, hvor spædbørn blev allokeret til enten fiskeolie (FO, n-3 LCPUFA) eller solsikkeolie (SO, n-6 PUFA) fra de var 9 til 18 mdr., har jeg desuden undersøgt funktionelle effekter af n-3 LCPUFA på metaboliske markører og om disse effekter kan understøttes af genetisk variation i *PPARG2* og *COX2*. Ligeledes har jeg undersøgt om effekter af n-3 LCPUFA på immunforsvaret kan understøttes af genetisk variation i *PPARG2*, *COX2* og *NFKB1*.

Resultaterne viste at *FADS*-genotype, amning og fiskeindtag er vigtige determinanter for DHA-status ved 9 mdr. og tilsammen forklarede de 25 % af variationen i børnenes DHA-status målt i de røde blodlegemer. Størstedelen af variationen blev forklaret af amning (~20 %), som ved 9 mdr. var associeret med en 0,8 FA% højere DHA-status sammenlignet med børn, der ikke længere blev ammet ved 9 mdr. Et uventet fund var, at homozygote bærere af det vigende allel af rs1535 og rs3834458 havde en øget DHA-status sammenlignet med homozygote bærere af det dominante allel og som forventet havde homozygote bærere af det vigende allel af rs174448 og rs174575 en lavere DHA-status. For hver 10 gram højere fiskeindtag steg DHA-status med 0,3 FA%. Ved 3 år viste den samme analyse at fiskeindtag var den eneste signifikante determinant for DHA-status.

I det randomiserede kontrollerede studie var plasma triacylglycerol (TAG) lavere blandt de børn, der havde fået FO sammenlignet med SO og effekten blev modificeret af polymorfier i *PPARG2*, da TAG kun faldt blandt heterozygoter. Særlig interessant var det også at de *PPARG2* heterozygote børn, der havde fået FO havde lavere plasma-glukose sammenlignet med SO. Det gennemsnitlige arterielle BT blev reduceret blandt drenge i FO-gruppen, og det diastolisk BT var lavere blandt alle homozygote bærere af det vigende allel af *COX2* i FO-gruppen sammenlignet med SO-gruppen.

Ydermere reducerede FO *L. paracasei*-stimuleret IL-6-produktion, og reduktionen var størst blandt homozygote bærere af det dominante allel af *PPARG2*, *COX2* eller begge.

Baseret på studierne i denne afhandlingen kan det konkluderes at genetisk variation i *FADS* er en vigtig determinant for DHA-status ved 9 mdr. Særligt interessant var fundet af at rs1535 og rs3834458 gav anledning til en øget DHA-status blandt bærere af det vigende allel ved 9 mdr. hvilket er i kontrast til hidtidige fund i voksne, hvor en lavere DHA-status ses blandt bærere af det vigende allel. Amning og fiskeindtag er ligeledes vigtige determinanter for DHA-status. Desuden giver øget indtag af n-3 LCPUFA sammenlignet med n-6 PUFA anledning til lavere plasma-TAG og -glukose med kun blandt heterozygoter og effekterne af n-3 LCPUFA på BT kan være medieret af cyclooxygenase-2. Effekterne af n-3 LCPUFA på *ex vivo*-stimuleret IL-6-produktion kan være medieret via peroxisom-proliferator-aktiveret receptor- γ og cyclooxygenase-2. Dette understreger, at genetisk variation skal tages med i betragtningen, når effekter undersøges, og dette kan ligeledes give vigtig information om mulige mekanismer.