

Professor Christian A. Drevon  
Avdeling for ernæringsvitenskap  
Universitetet i Oslo  
PB 1046, 0317 Oslo  
c.a.drevon@medisin.uio.no

Vår ref.2012/213      Deres ref.      Dato: 21.12.2012

## **Klagesak - Food4me II. Undersøkelse og anvendelse av persontilpasset kostrådgivning.**

### **Sammendrag**

Prosjektet er en del av en internasjonal multisenterstudie som skal undersøke mulige fordeler og begrensninger med persontilpassede kostråd via internett. Kostrådene er bla basert på genetisk analyse. NEM deler REKs bekymring med å gi individtilpassete helserelaterede kostråd på internett. Sårbare personer kan bli inkludert, uten at de kan følges opp, og forsker har heller ikke sikker identitet og alder på de inkluderte. NEM vurderer at prosjektet er regulert av helseforskningsloven og bioteknologiloven. Inklusjon og oppfølging via sosiale medier på internett er ikke egnet for prosjektet og det er uklart hvilke svar studien vil kunne gi (kort obs. tid, effekt av motivasjon eller av de konkrete råd). Prosjektet tilfredsstiller ikke helseforskningslovens § 5 krav til forsvarlighet og NEM forkaster klagen.

### **Prosjektomtale i henhold til søknad**

Prosjektet er en del av en internasjonal multisenterstudie som skal undersøke mulige fordeler og begrensninger med persontilpassede kostråd via internett. Via sosiale medier skal det rekrutteres 160 deltakere i Norge. De skal rapportere kosthold og kroppsmål, samt ta blod- og DNA-prøver hjemme. Persontilpassede kostråd skal gis på tre nivåer

Disse er:

1. Kostspørreskjema og kroppsmål.
2. Kostspørreskjema, kroppsmål og biomarkører.
3. Kostspørreskjema, kroppsmål, biomarkører og genotype for 5 kostrelaterede gener.

Man skal sammenligne effekten av økt kunnskap om egne karakteristika (gjennom gruppe 1 til 3) med en kontrollgruppe (gruppe 0) som får generelle råd. Effektmål er endring i kosthold, kroppsmål og biomarkører. Etter seks måneder vil man sammenligne effekten av økt kunnskap om egne karakteristika, målt ved endring i kosthold, kroppsmål og biomarkører, sammenlignet med en kontrollgruppe som får generelle råd.

Humant biologisk materiale skal overføres til utlandet og lagres i en forskningsbiobank ved University College of Dublin, Irland. Det skal gjøres genetiske undersøkelser av det biologiske materiale.

### **Saksbehandling i REK**

Prosjektet ble først forelagt REK sør-øst A i februar 2012. Det ble behandlet i flere omganger med revisjoner av forskningsprotokoll, informasjonsskriv og screeningskjema etter kommentarer fra komiteen.

Komiteen fant at prosjektgruppene 1 og 2 ikke faller under Helseforskningsloven, mens prosjektgruppe 3 gjør.

Komiteen fant at tilbakemeldingen ikke var tilfredsstillende mht gruppe 3, persontilpasset kostholdsrådgivning basert på genetisk konstitusjon. Søknaden ble sluttbehandlet i komiteens møte 14.6.12 og ikke godkjent, basert på usikker sammenheng mellom genetisk konstitusjon og kosthold/sykdom.

Prosjektgruppen sendte så en revidert søknad i august 2012. Den ble behandlet i REK Sør Øst D:

- Komiteen fant at persontilpasset kostrådgivning basert på gruppe 0, 1 og 2 faller utenfor Helseforskningslovens virkeområde.
- Den gjenværende gruppen, 3, skal altså få rådgivning som gruppe 2 men i tillegg skal man bruke informasjon om genotype. Komiteens hovedinnvending var at grunnlaget for kostholdsråd med bakgrunn i de fem utvalgte genene ikke er tilfredsstillende dokumentert.
- Komiteen bemerket også at sårbare grupper (eks. personer med spiseforstyrrelser) kan trekkes mot prosjektet og at det er liten mulighet (internettbasert prosjekt) til å følge opp disse og ivareta deres situasjon på forsvarlig vis.
- Prosjektet ble ikke godkjent.

### *Klage*

Prosjektleder påklagde vedtaket. Det er gitt et punkt-for-punkt tilsvarende svar til komiteens vurderinger innenfor bruk av genotyper i prosjektet, og hvordan man skal ta hensyn til spesielt sårbare individer (spiseforstyrrelser). Klagen ble behandlet i komiteens møte 18.10.2012.

Søker gir utfyllende opplysninger om hvordan de aktuelle 5 genene er valgt ut, om sammenhengen mellom genotype og fenotype/sykdom, om relasjon mellom de 5 genene og kosthold, og om hvordan man vil møte urealistiske forventninger hos forsøkspersoner med hensyn til sammenhengen mellom genotype og utfallsmålene i studien. Det henvises her til flere endringer i protokoll.

På side 4 og 5 i klageskjemaet er det beskrevet hvordan individer med spiseforstyrrelser skal beskyttes; i hovedsak består dette i å la være å inkludere personer med rapportert svært lavt energitak.

Komiteen angir at det er gitt et grundig tilsvarende svar og lagt inn en rekke endringer i prosjektet for å imøtekomme innvendingene. Komiteen vurderer tilsvaret slik at dette ikke endrer på hovedinnvendingen mot prosjektet, at grunnlaget for å gi supplerende råd basert på de fem utvalgte genene ikke er tilstrekkelig dokumentert og derfor ikke kan forsvares. Komiteen har ikke beskrevet sin vurdering av beskyttelse av individer med spiseforstyrrelser.

Komiteen opprettholdt sitt opprinnelige vedtak, ikke godkjent.

## Behandling i NEM

NEM tok klagen til behandling i sitt møte 3. desember.

Søker har skrevet et brev på 1,5 sider til NEM samt sendt inn en ytterligere revidert protokoll hvor det er skrevet inn en del utfyllende opplysninger som ikke forlår når REK avviste prosjektet. Komiteen skal i utgangspunktet klagebehandle den søknaden som er avvist av REK. REK ble derfor gjort kjent med at prosjektleder sendte inn oppklarende opplysninger og revidert protokoll. NEM viser til forvaltingsloven § 34 annet ledd vedrørende klagesaksbehandling: ”Tas klagen under behandling, kan klageinstansen prøve alle sider av saken og herunder ta hensyn til nye omstendigheter. Den skal vurdere de synspunkter som klageren kommer med, og kan også ta opp forhold som ikke er berørt av ham.” NEM vil kun klagebehandle prosjekter som er identiske med de REK har behandlet. Komiteen står imidlertid fritt til å få saken bedre opplyst, hvis mulig. I dette tilfellet oppfatter NEM at prosjektet er det samme som REK avviste, men søknaden er noe mer utfyllende skrevet.

Målet med disse endringene er å gjøre rede for kunnskapen som finnes om sammenheng mellom genotype og fenotype, og hvordan kostendringer kan påvirke fenotype også i bærere av risikoalleler.

### *Om prosjektet*

I den siste versjonen av protokollen er det en gen-for-gen redegjørelse for kunnskapen omkring de aktuelle 5 genene, med referanser. Det er videre lagt til en definisjon av «health outcomes» (målbare endringer i fødeinntak, BMI og spesifikke biomarkører i blod - spesielt kolesterol og glukose). Til slutt har man også beskrevet forskjellene mellom generelle kostholdsanbefalinger og de som gis i dette prosjektet, og det er anført at genetisk informasjon (i tillegg til fødeinntak, antropometri, fysisk aktivitet og fenotype) skal brukes til «to softly strengthen the general advice».

De aktuelle genene begrunnes som følger:

#### FADS1 (Fatty acid desaturase 1)

Lager langkjedede flerumettede fettsyrer. Personer med risikoalleler har nedsatt aktivitet, gir redusert nivå av bl.a. omega-3 fettsyrer. GWAS-studier har vist lavere nivå av omega-3 fettsyrer og høyere nivå av triglycider hos disse individene. Intervensjonsstudier med omega-3 fettsyrer hos disse har redusert nivået av triclycider til normalt.

Prosjektleder anfører at man ved å integrere genotypeinformasjon, fenotypeinformasjon og diettdata kan identifisere individer som kan ha utbytte av å øke inntak av fet fisk. Det er gitt et eksempel på et kostholdsrad basert på disse opplysningene.

#### MTHFR (Methylenetetrahydrofolat reductase)

Enzym i folatmetabolismen, nedsatt aktivitet øker nivå av plasma homocystein som er en kjent risikofaktor for nevrallrørsdefekter og for hjerte-karsykdom. GWAS-studier viser at bærere av risikoallelene har lavere plasmafolat og høyere homocystein. Økt folinsyre i dietten øker plasmafolat og senker homocystein, også i bærere av risikoalleler.

Prosjektleder anfører at man ved å integrere data om diett (folatinntak) med genotypeinformasjon kan identifisere individer som kan ha utbytte av å øke folatinntaket, dvs øke inntak av frukt og grønnsaker.

#### APOE (Apolipoprotein E)

Viktig for å fjerne triglycider og kolesterol fra sirkulasjon. Bærere av risikoalleler har høyere kolesterol (LDL-kolesterol) som er kjent risikofaktor for hjerte-karsykdom.

Intervensjonsstudier har vist at bærere av risikoalleler responderer godt (bedre enn ikke-bærere) på diettendringer og økt fysisk aktivitet.

Prosjektleder anfører at man ved å integrere opplysninger om diett og genotype kan finne individer som har utbytte av å følge kostholdsråd som reduserer inntak av fett.

TCF7L2 (Transcription factor 7-like 2)

Transkripsjonsfaktor som har en sentral rolle i Wnt (intracellulær signalvei). Det er assosiasjon mellom risikoalleler og nedsatt betacellefunksjon (insulin-produksjon og -frigjøring). Bærere av risikoalleler har høyere blodsukker- og HbA1C nivå. Studier har vist effekt av livsstilsintervensjoner (kost og fysisk aktivitet) på blodsukker, også hos bærere av risikoallelene.

Prosjektleder anfører at man ved å integrere genotype- og diettdata kan identifisere individer som har utbytte av å følge råd som inntak av fiber og hele korn, og øke fysisk aktivitet.

FTO (Fat mass and obesity associated)

Dette genet har ukjent funksjon, mulig at det virker via epigenetiske mekanismer. Det er en sterk assosiasjon mellom risikoalleler og kroppsvekt. Observasjonsstudier viser at bærere av risikoalleler svarer mer på inntak av mettede fettsyrer enn andre.

Prosjektleder anfører at man ved å integrere data om genotype, totalt energiinntak, inntak av mettet fett, BMI og fysisk aktivitet kan identifisere individer som kan ha utbytte av å følge råd om redusert fettinntak og økt fysisk aktivitet.

## **NEMs vurdering**

NEM tar utgangspunkt i at det er faglig uenighet om hvorledes kostråd til befolkningen bør utformes, og at dokumentasjonen bak de ulike råd tildels er usikker. Mot en slik bakgrunn er det problematisk å tilby mer spesifikke individtilpassete råd til personer som i utgangspunktet ikke er ment å tilhøre noen spesiell risikogruppe. Dette vil kunne gi deltakerne et falsk bilde av hvor eksakt kostholdsråd kan utformes.

NEM viser til vedtak fra REK A og D om at gruppe 1 og 2 faller utenfor helseforskningslovens saklige virkeområde, mens gruppe 3 er innenfor. NEM viser til hfl §§ 2 og 4 og påpeker at vitenskapelige prosjekter skal behandles der formålet er å skaffe til veie ny kunnskap om helse og sykdom. Etter NEMs syn er formålet til dette prosjektet favnet av lovens saklige virkeområde og da inkluderer det alle de tre gruppene.

NEM viser til protokollen med tilleggsopplysninger og finner nå sammenhengen mellom genotyp og fenotyp tilfredsstillende beskrevet, dog er sammenhengen med helse og sykdom i en normalbefolkning ikke dokumentert. Det er komiteens oppfatning at prosjektleder i utgangspunktet ikke søker å teste hvorvidt de inkluderte genene faktisk har relevans for innholdet i kostholdsveiledningen, det legges til grunn a priori. Man ønsker derimot å studere om kostholdsveiledningen får større gjennomslagskraft hvis deltakeren vet at rådene er basert på genetisk informasjon. Denne oppfatningen støttes av det faktum at alle gruppene skal gis genetisk basert veiledning etter studien, på linje med det som tilbys gruppe 3.

Det synes også å være for kort tidsperspektiv å kunne utlede valide resultater fra. NEM deler REKs bekymring med å gi individtilpassete helserelaterte kostråd på internett. Sårbare personer kan bli inkludert, uten at de kan følges opp, og forsker har heller ikke sikker identitet og alder på de inkluderte.

NEM kan ikke se at det er redegjort for hva som skjer med det biologiske materialet etter prosjektavslutning.

I forskningsprosjekter som innebærer genetisk analyse må REK vurdere om prosjektet omfattes av bioteknologiloven. Prosjektet innebærer kartlegging av ApoE genet og i variant 4 gir dette klart forhøyet risiko for utvikling av Alzheimer. Prosjektdeltakerne skal altså testes direkte for et gen som har kjent prediktiv verdi for utvikling av alvorlig og ikke behandlbar sykdom. NEM vurderer derfor at prosjektet er regulert av bioteknologiloven, kapittel 5: Genetiske undersøkelser av fødte m.m.

Komiteen viser til bioteknologiloven § 5-5: ”Genetisk veiledning Ved genetiske undersøkelser som omfattes av § 5-1 annet ledd bokstav b, skal den som undersøkes, gis genetisk veiledning både før, under og etter at undersøkelsen er foretatt.” Komiteen kan ikke se at prosjektet kan ivareta kravene om veiledning og forsvarlig oppfølging gjennom det omsøkte prosjektets internettdesign.

### **Vedtak**

*NEM viser til protokoll og vurderer at prosjektet er regulert av helseforskningsloven og bioteknologiloven. Inklusjon og oppfølging via sosiale medier på internett er ikke egnet for dette prosjektet og det er uklart hvilke svar studien vil kunne gi (kort obs. tid, effekt av motivasjon eller av de konkrete råd). Prosjektet tilfredsstiller ikke helseforskningslovens § 5 krav til forsvarlighet og NEM forkaster klagen.*

Hilsen



Dag Bruusgaard  
Professor dr.med.  
leder av NEM



Jacob C Hølen  
sekretariatsleder i NEM, PhD

Kopi:  
REK