



LABOR DR. BAYER

**Fettsäuren:
Grundlagen, Diagnostik und Therapie**

Inhalt

Einleitung	3
1. Einteilung der Fettsäuren und Struktur der Fette	4
2. Vorkommen im menschlichen Organismus, physiologische Funktionen	5-6
2.1 Vorkommen	
2.2 Physiologische Funktionen	
3. Stoffwechsel	6-7
3.1 Aufnahme und Resorption	
3.2 Biosynthese von Fettsäuren	
3.3 Speicherung von Fettsäuren	
3.4 Fettsäureabbau	
4. Diagnostik	8-12
4.1 Das Fettsäureprofil	
4.2 Serum- oder Erythrozyten-Analyse?	
4.3 Einfluss von Leinöl auf langkettige mehrfach ungesättigte Fettsäuren	
5. Fettsäuren in der Ernährung	12-16
5.1 Aufnahme von Fetten und Fettsäuren, Empfehlungen der Ernährungsgesellschaften	
5.2 Fettsäuren in pflanzlichen Ölen	
5.3 Gesättigte Fettsäuren	
5.4 Einfach ungesättigte Fettsäuren	
5.5 Mehrfach ungesättigte Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren	
6. Substitution von EPA und DHA	16-17
7. Indikationen zum therapeutischer Einsatz von EPA und DHA	18-23
7.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen	
7.2 Hyperlipidämien	
7.3 Chronisch-entzündliche Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen	
7.4 Hypertonie	
7.5 Altern und kognitive Leistung	
7.6 Depressionen	
7.7 Schwangerschaft und Stillzeit	
7.8 Dosierungshinweise	
8. Neben- und Wechselwirkungen	23
8.1 Nebenwirkungen	
8.2 Wechselwirkungen	
Literatur	24-26

Fettsäuren: Grundlagen, Diagnostik und Therapie

Einleitung

Fette und Fettsäuren erfüllen in Zellen und Geweben lebenswichtige Funktionen. Sie sind wichtige Energieträger und stellen die mengenmäßig bedeutendste Energiereserve des Menschen dar, sie sind unersetzliche Baustoffe der Biomembranen von Zellen und Organellen und dienen der mechanischen und elektrischen Isolierung von Zellen. Metabolite der Fette wie Prostaglandine oder Leukotriene sind hormonähnliche Substanzen mit wichtigen Regulationsfunktionen.

In der vorliegenden Übersicht wird zunächst die Struktur der Fettsäuren besprochen, und die physiologischen Funktionen sowie der Stoffwechsel der Fettsäuren in komprimierter Form dargestellt.

Mit der Gaschromatographie bzw. Gaschromatographie/Massenspektrometrie steht eine moderne Methode zur Bestimmung der Fettsäuren zur Verfügung. Im Rahmen des bei uns durchgeführten Fettsäurestatus im Serum werden insgesamt 15 Fettsäuren bestimmt. Wichtig für die Interpretation sind auch die Verhältnisse bestimmter Fettsäuren zueinander, wie der Quotient Arachidonsäure (AA) zu Eicosapentaensäure (EPA) als Biomarker der Entzündungsbereitschaft und der Omega-3-Index, der den prozentualen Anteil der langkettigen Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA (Docosahexaensäure) wiedergibt (*Kapitel 4.1*) und einen kardiovaskulären Risikomarker darstellt.

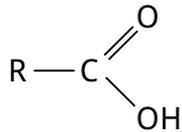
Die Nahrungsaufnahme stellt die Hauptquelle für die Versorgung mit Fett und Fettsäuren dar. In *Kapitel 5* werden die aktuellen Ernährungsempfehlungen sowie die Nahrungsquellen für die einzelnen Fettsäuren dargestellt, während in *Kapitel 6* die Möglichkeiten der gezielten Substitution der langkettigen Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA besprochen und die verfügbaren Supplemente auf der Basis von Fischöl, Krillöl oder Algenöl charakterisiert und verglichen werden.

Beim therapeutischen Einsatz von Fettsäuren stehen die langkettigen Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA im Vordergrund. Über das bekannte Indikationsgebiet der Primär- und Sekundär-Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen hinaus gibt es bei einer ganzen Reihe weiterer Erkrankungen gute Studiendaten zur Anwendung von EPA und DHA. Dies wird in *Kapitel 7* im Einzelnen dargestellt.



1. Einteilung der Fettsäuren und Struktur der Fette

Fettsäuren gehören zu den Carbonsäuren, die folgende allgemeine Strukturformel haben:



Der Rest R kann ein Wasserstoffatom (H-COOH, Ameisensäure) sein oder eine mehr oder weniger lange Kette von CH₂-Gruppen mit einer CH₃-Gruppe am ω-Ende. Fettsäuren sind unverzweigte, aliphatische, gesättigte oder einfach bzw. mehrfach ungesättigte Carbonsäuren. Je kürzer der Rest R ist, desto ausgeprägter ist der saure Charakter und die Wasserlöslichkeit, während bei langkettigen Fettsäuren der Rest R die chemischen und physikalischen Eigenschaften bestimmt. Die für den menschlichen Organismus wichtigen Fettsäuren haben eine geradzahlige Anzahl von Kohlenstoff(C)-Atomen. Sie können nach verschiedenen Kriterien eingeteilt werden:

Einteilung aufgrund der Kettenlänge

- Bis zu einer Kettenlänge von 6 Kohlenstoff(C)-Atomen spricht man von kurzkettigen Fettsäuren. Dazu gehört z. B. die für die Darmmikrobiota wichtige Buttersäure (4 C-Atome).
- Mittelkettige Fettsäuren enthalten mehr als 6 und bis zu 12 C-Atomen, wobei z. B. Laurinsäure (12 C-Atome) in hoher Konzentration in Kokosöl vorkommt.
- Langkettige Fettsäuren haben 14 bis 22 C-Atome. Dazu gehören die physiologisch wichtigsten Fettsäuren, die im Folgenden weiter besprochen werden.
- Sehr langkettige Fettsäuren (VLCFA = very long chain fatty acids) enthalten mehr als 22 C-Atome, wobei auch Behensäure (22 C-Atome, gesättigt) zu diesen Fettsäuren gerechnet wird, die bei peroxisomalen Erkrankungen und beta-Oxidationsstörungen (z. B. Zellweger-Syndrom) eine wichtige diagnostische Bedeutung haben.

Einteilung über die Zahl der Doppelbindungen

Nach einer groben Klassifikation können die Fettsäuren in gesättigte, einfach ungesättigte und mehrfach ungesättigte Fettsäuren unterteilt werden (*Abbildung 1*), die unterschiedliche, teilweise auch antagonistische Wirkungen haben.

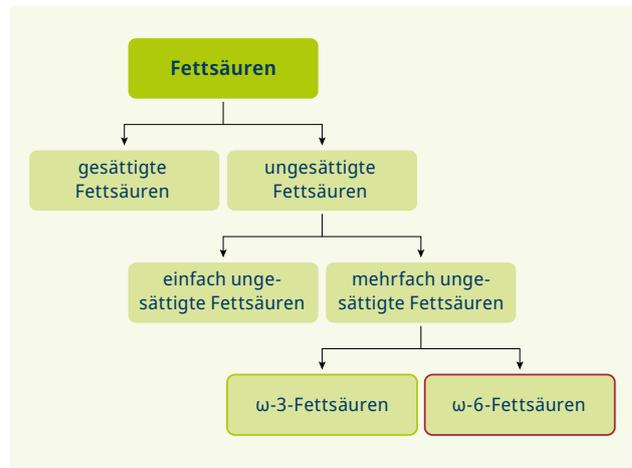


Abbildung 1: Systematik der Fettsäuren

Struktur der Fette

Natürliche Fette und Öle bestehen aus Glycerinestern der höheren geradzahligen Fettsäuren. Wird der dreiwertige Alkohol Glycerin (Glycerol) mit drei Fettsäuren verestert, so spricht man von Triglyceriden (Triacylglycerolen). Da diese Verbindungen keine Ladung tragen, werden sie auch Neutralfette genannt.

Die drei Fettsäurereste der Triglyceride können hinsichtlich ihrer Kettenlänge und der Zahl ihrer Doppelbindungen sehr unterschiedlich sein. Hieraus resultiert eine Vielzahl möglicher Fettmoleküle. Länge der Fettsäurereste sowie Zahl der Doppelbindungen bestimmen den Schmelzpunkt der Fette. Dieser ist umso niedriger, je kürzer die Fettsäurereste sind und je mehr Doppelbindungen sie enthalten. Spaltet man Triglyceride, so erhält man neben Glycerin freie Fettsäuren unterschiedlicher Struktur (gesättigte, einfach ungesättigte und mehrfach ungesättigte Fettsäuren).

2. Vorkommen im menschlichen Organismus, physiologische Funktionen

2.1 Vorkommen

Fettsäuren kommen im menschlichen Organismus in verschiedenen Verbindungen vor, wobei vor allem die nachfolgend aufgeführten Substanzgruppen hervorzuheben sind.

1. Triglyceride
2. Phospholipide
3. Sphingolipide
4. Glycolipide.

Triglyceride sind, wie bereits erwähnt, Ester des Glycerins mit drei Fettsäuren und repräsentieren die Hauptmenge der Fettsäuren in natürlichen Fetten und Ölen sowie im Blutplasma.

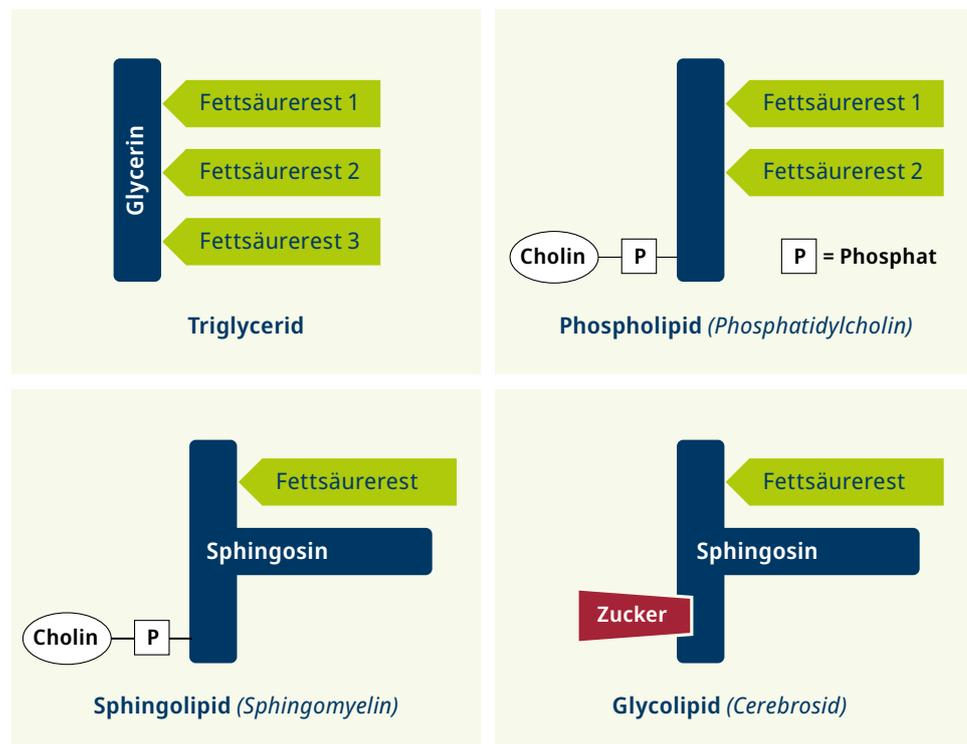
In den **Phospholipiden** ist das Glycerin nur mit zwei Fettsäuren verestert, während die dritte Hydroxylgruppe des Glycerins einen Phosphat-Rest enthält. Dieser Phosphat-Rest kann mit verschiedenen Aminoalkoholen oder auch zyklischen Alkoholen weiter

verestert werden und es entstehen Verbindungen wie das Phosphatidyl-Cholin (Lecithin) oder das Phosphatidyl-Serin. Solche Phospholipide sind Bestandteile biologischer Membranen und spielen eine wichtige Rolle im Gehirnstoffwechsel.

Sphingolipide basieren nicht auf dem dreiwertigen Alkohol Glycerin, sondern auf dem Aminoalkohol Sphingosin. Die Sphingomyeline, die z. B. in den Nervencheiden vorkommen, stellen die wichtigsten Sphingolipide dar. Das Sphingosin in *Abbildung 2* ist mit einer Fettsäure sowie mit Phosphorsäure verestert, wobei der Phosphatrest ein daran gebundenes Cholin trägt.

Glycolipide basieren ebenfalls auf dem Sphingosin und einer Fettsäure. Es fehlt jedoch der Phosphatrest der Phospholipide. Diese Verbindungen tragen vielmehr einen zum Teil recht großen Oligosaccharidrest. Zu dieser Substanzfamilie gehört z. B. das Gangliosid oder das Cerebrosid. Glykolipide gehören zu den Membranlipiden und sie kommen z. B. auf der Außenseite der Plasmamembran vor.

Abbildung 2: Strukturen von Triglyceriden, Phospholipiden und Glycolipiden



2.2 Physiologische Funktionen

Die physiologischen Funktionen von Fetten und Fettsäuren sind vielfältig und können wie folgt zusammengefasst werden:

- Mechanische Isolierung: Wärmehaushalt.
- Elektrische Isolierung: Auf der Oberfläche einer Zelle sind Phospholipide zu einer bimolekularen Schicht angeordnet (Bilayer) und dienen der elektrischen Isolierung, z. B. von Nervenzellen
- Bausteine von Zellmembranen
- Wichtigster Energiespeicher
- Energiegewinnung in den Mitochondrien
- Ausgangspunkt für die Bildung hormonähnlicher Regulatoren, die in die Immunregulation, die Blutgerinnung und viele weitere Regelsysteme eingreifen

3. Stoffwechsel

3.1 Aufnahme und Resorption

Oral aufgenommene Nahrungsfette werden sehr gut resorbiert, wenn keine gastro-intestinalen Erkrankungen vorliegen, die mit einer gestörten Fettresorption einhergehen. Bei präexistierenden Grunderkrankungen wie z. B. einer exokrinen Pankreasinsuffizienz kann die Fettsäureresorption jedoch stark beeinträchtigt sein. Im Duodenum werden die Nahrungsfette durch Gallensalze emulgiert und durch Lipasen zu Monoglyceriden und freien Fettsäuren gespalten. Nach Resorption der freien Fettsäuren und Monoglyceride, überwiegend durch passive Diffusion, werden in der Mukosa die Triglyceride resynthetisiert und durch Chylomikronen zu Geweben transportiert bzw. im Fettgewebe gespeichert.

3.2 Biosynthese von Fettsäuren

Der menschliche Organismus ist zu einer endogenen Synthese, vor allem von gesättigten und einfach ungesättigten Fettsäuren befähigt. Aus Grundbausteinen wie Glukose können in der Leber (und einigen anderen Geweben) Fettsäuren durch das Enzym

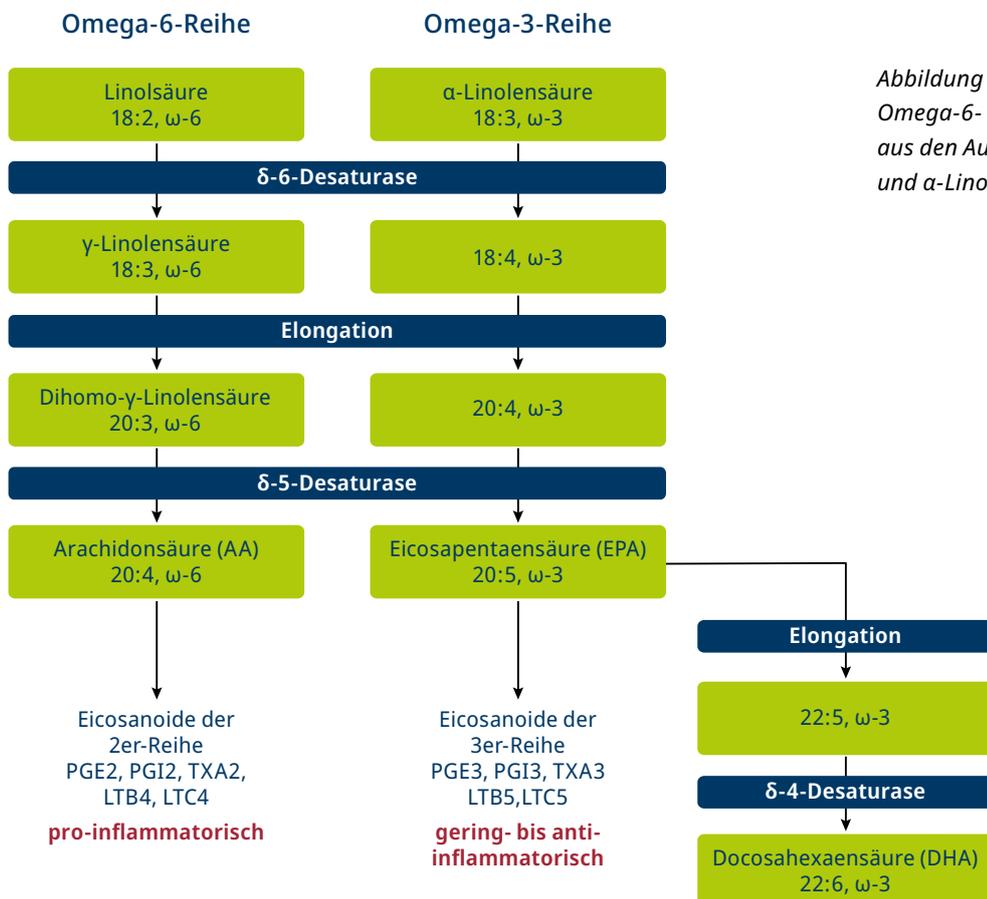


Abbildung 3: Metabolisierungswege der Omega-6- und Omega-3-Fettsäuren aus den Ausgangssubstanzen Linolsäure und α-Linolensäure

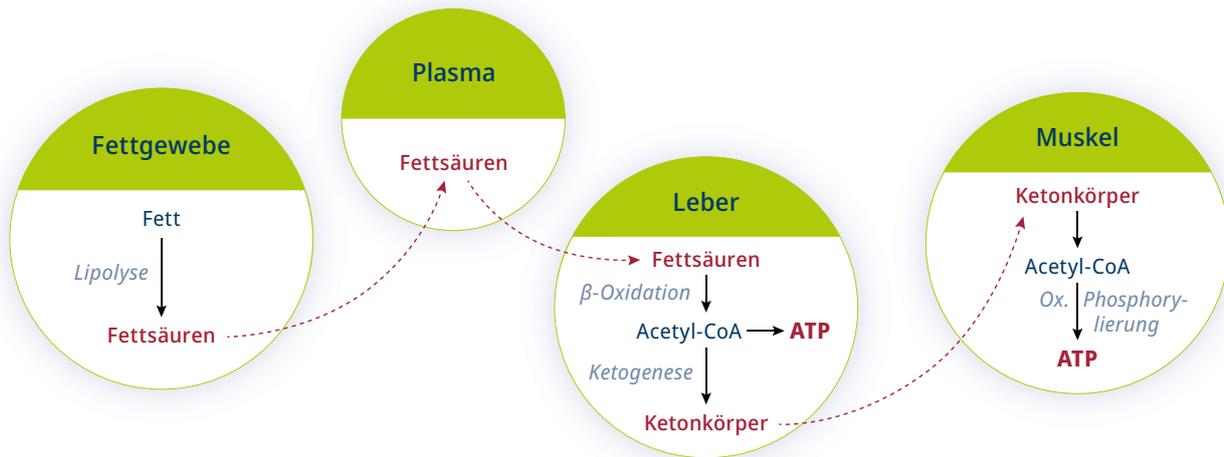


Abbildung 4: Bedeutung der Fettsäuren für die Energiegewinnung

Fettsäuresynthese gebildet werden. Ausgehend von Acetyl-Coenzym A kommt es in jedem Reaktionszyklus zu einer Verlängerung um zwei Kohlenstoffeinheiten. Auf diesem Weg entstehen gesättigte Fettsäuren bis zu einer Kettenlänge von maximal 16 Kohlenstoffatomen, also mit dem Endprodukt Palmitinsäure (16:0). Nachfolgende Reaktionen führen dann zu verlängerten gesättigten oder einfach ungesättigten Fettsäuren. Die mehrfach ungesättigten Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren können auf diesem Weg jedoch nicht gebildet werden.

Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren können nicht ineinander umgewandelt werden. Pflanzen sind jedoch in der Lage, zusätzliche Doppelbindungen in Ölsäure einzufügen und hieraus α -Linolensäure und Linolsäure zu bilden. Nach dem in *Abbildung 3* aufgeführten Schema können dann prinzipiell vom menschlichen Organismus über Enzyme wie Desaturasen und Elongasen weitere langkettige mehrfach ungesättigte Fettsäuren gebildet werden.

Das Ausmaß der Bildung dieser langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren, z. B. Eicosapentaensäure aus α -Linolensäure oder Arachidonsäure aus Linolsäure ist jedoch limitiert.

3.3 Speicherung von Fettsäuren

Die Speicherung der Fette erfolgt in den Fettzellen (Adipozyten). Die Menge an Körperfett beträgt ca. 8 bis 15 kg beim Mann und ca. 10 bis 20 kg bei der Frau. Fette bilden die wichtigste Energiereserve des menschlichen Organismus. In den Fettzellen unterliegen die Fette einem ständigen Auf- und Abbau.

3.4 Fettsäureabbau

Der Abbau von Fetten (Lipolyse) in den Adipozyten wird durch eine Hormon-sensitive Lipase reguliert. Im Blutplasma werden Fettsäuren in freier Form transportiert. Vor allem in den Mitochondrien der Hepatozyten der Leber erfolgt ein oxidativer Abbau, welcher der Energiegewinnung dient. Der Transport der Fettsäuren in die Mitochondrien ist ein Carnitin-abhängiger Stoffwechselschritt.

Der Fettsäureabbau erfolgt über einen oxidativen Zyklus und wird als β -Oxidation bezeichnet. In jedem Reaktionszyklus wird die Fettsäure um zwei C-Atome verkürzt. Zum vollständigen Abbau z. B. für Stearinsäure (18:0) muss der Zyklus also achtmal durchlaufen werden. Als Abbauprodukt entsteht Acetyl-Coenzym A, das entweder im Citratzyklus zu CO_2 und ATP metabolisiert wird und damit der Energiegewinnung dient oder in Ketonkörper umgewandelt wird (Ketogenese), die der Energieversorgung anderer Gewebe dienen. Die Umwandlung in Ketonkörper findet dann statt, wenn die Acetyl-Coenzym-A-Produktion den Energiebedarf des Hepatozyten übersteigt. Der vollständige oxidative Abbau von Palmitinsäure liefert 106 mol ATP. Fette sind daher ideale Speicherformen für Energie. Die Bedeutung der Fettsäuren für die Energiegewinnung ist zusammenfassend in *Abbildung 4* dargestellt.

4. Diagnostik

4.1 Das Fettsäureprofil

Mit der Gaschromatographie bzw. Gaschromatographie/ Massenspektrometrie steht eine moderne Methode zur Bestimmung der Fettsäuren zur Verfügung. Die Triglycerid-gebundenen Fettsäuren werden durch Hydrolyse freigesetzt und zu ihren Methylestern umgesetzt. Die Fettsäuremethylester können dann über gaschromatographische Methoden getrennt und quantitativ bestimmt werden.

Im Rahmen des Fettsäurestatus werden fünf gesättigte, drei einfach ungesättigte, drei mehrfach ungesättigte Omega-3- und vier mehrfach ungesättigte

Omega-6-Fettsäuren bestimmt. *Abbildung 5* zeigt ein Beispiel des bei uns routinemäßig erhobenen Fettsäurestatus im Serum.

Für die Beurteilung werden zusätzlich drei Verhältnisse von Fettsäuregruppen herangezogen:

- der Omega-6-/Omega-3-Quotient
- der Quotient AA/EPA
- der Omega-3-Index.

Untersuchung	Ergebnis	Vorwert	Referenzbereich	Einheit	
Fettsäure-Status					
Gesättigte Fettsäuren					
14:0 Myristinsäure	85.0▲		25 - 64	mg/l	
16:0 Palmitinsäure	941.0▲		610 - 890	mg/l	
18:0 Stearinsäure	265.0		190 - 280	mg/l	
20:0 Arachinsäure	8.0		4.0 - 10.0	mg/l	
22:0 Behensäure	21.0		12 - 28	mg/l	
Einfach ungesättigte Fettsäuren					
16:1w7 Palmitoleinsäure	65.0		50 - 125	mg/l	
18:1w9 Oelsäure	765.0		590 - 920	mg/l	
24:1w9 Nervonsäure	31.0		22 - 41	mg/l	
Mehrfach ungesättigte Fettsäuren Omega 3					
18:3w3 alpha-Linolensäure	26.0		15 - 33	mg/l	
20:5w3 Eicosapentaensäure (EPA)	18.0▼		20 - 60	mg/l	
22:6w3 Docosahexaensäure (DHA)	46.0▼		50 - 110	mg/l	
Mehrfach ungesättigte Fettsäuren Omega 6					
18:2w6 Linolsäure	1158.0		780 - 1170	mg/l	
18:3w6 gamma-Linolensäure	14.0		7 - 25	mg/l	
20:3w6 Bishomo-gamma-Linolensäure	64.0		37 - 75	mg/l	
20:4w6 Arachidonsäure (AA)	365.0▲		185 - 340	mg/l	
Quotienten					
Ges./Unges.-Fettsäuren-Quotient	0.52		0.4 - 0.6		
O6/O3-FS-Quotient	17.8▲		5 - 14		
Arachidon-/Eicosapentaensäure-Quotient	20.3▲		< 4		
Omega-3-Index	1.7▼		6.0 - 8.0	%	

Abbildung 5: Beispiel eines Fettsäurestatus

Interpretation:

Hervorstechendes Befundmerkmal ist die niedrige Versorgungslage bezüglich der langkettigen Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA. Bei den Omega-6-Fettsäuren ist eine Erhöhung der Arachidonsäure nachzuweisen. Diese Veränderungen resultieren in deutlichen Verschiebungen des Verhältnissen von Omega-3- zu Omega-6-Fettsäuren, des Quotienten AA/EPA und des Omega-3-Index.

Untersuchung	Ergebnis	Vorwert	Referenzbereich	Einheit	
Mehrfach ungesättigte Fettsäuren Omega 3					
18:3w3 alpha-Linolensäure	27.0		15 - 33	mg/l	
20:5w3 Eicosapentaensäure (EPA)	18.0▼		20 - 60	mg/l	
22:6w3 Docosahexaensäure (DHA)	35.0▼		50 - 110	mg/l	
Mehrfach ungesättigte Fettsäuren Omega 6					
18:2w6 Linolsäure	1031.0		780 - 1170	mg/l	
18:3w6 gamma-Linolensäure	15.0		7 - 25	mg/l	
20:3w6 Bishomo-gamma-Linolensäure	41.0		37 - 75	mg/l	
20:4w6 Arachidonsäure (AA)	385.0▲		185 - 340	mg/l	
Quotienten					
Ges./Unges.-Fettsäuren-Quotient	0.55		0.4 - 0.6		
O6/O3-FS-Quotient	18.4▲		5 - 14		
Arachidon-/Eicosapentaensäure-Quotient	21.4▲		< 4		
Omega-3-Index	1.4▼		6.0 - 8.0	%	

Indikator für die Nahrungsaufnahme mehrfach ungesättigter Fettsäuren

Biomarker der Entzündungsbereitschaft

Kardiovaskulärer Risikomarker

Abbildung 6: Die Quotienten im Fettsäureprofil

Der Omega-6-/Omega-3-Quotient

Bei den mehrfach ungesättigten Fettsäuren sollte bezüglich der Nahrungsaufnahme ein Verhältnis von Omega-6- zu Omega-3-Fettsäuren von maximal 5:1 angestrebt werden. Eine Auswertung der bei uns erhobenen Fettsäurebefunde an Hand von 3.500 Einzelanalysen ergab für dieses Verhältnis einen Mittelwert von 9,7. 44 % der untersuchten Patienten wiesen einen Quotienten von > 10 mit einem Spitzenwert von 32 auf. Nur bei 9,2 % der Proben lassen sich Quotienten von < 5 nachweisen.

Der AA/EPA-Quotient

Die Omega-3-Fettsäure EPA ist Ausgangspunkt für die Bildung gering- beziehungsweise antiinflammatorischer Eicosanoide, während die Omega-6-Fettsäure AA Ausgangspunkt für die Bildung proinflammatorischer Eicosanoide ist. Der Quotient AA/EPA ist daher ein Biomarker der Entzündungsbereitschaft. Hohe Werte sind auf ein Überwiegen von AA beziehungsweise auf Defizite bei EPA (oder beides) zurückzuführen und weisen auf eine proinflammatorische Situation hin. Patienten

mit rheumatoider Arthritis mit einem AA/EPA Quotienten < 2 weisen einen besseren klinischen Verlauf auf als solche mit einem Quotienten > 4 (Prof. Adam, LMU München, persönliche Mitteilung).

Der Omega-3-Index

Zahlreiche epidemiologische Studien zeigen, dass die Versorgungslage bezüglich der langkettigen Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA mit einer ganzen Reihe kardiovaskulärer Ereignisse invers korreliert ist wie plötzlicher Herztod, schwere ischämische Herzerkrankungen, tödlicher und nicht tödlicher Herzinfarkt. Zur Charakterisierung der Versorgungslage mit EPA und DHA wurde der Omega-3-Index etabliert, der sich wie folgt errechnet:

$$\text{Omega-3-Index (\%)} = \frac{\text{EPA (mg/l)} + \text{DHA (mg/l)}}{\text{alle Fettsäuren (mg/l)}}$$

In *Abbildung 6* sind die Quotienten im Fettsäurebefund dargestellt.

4.2 Serum- oder Erythrozyten-Analyse

Die am häufigsten verwendeten Untersuchungsmaterialien für die Erhebung eines Fettsäure-Status sind Serum und separierte Erythrozyten (bzw. Vollblut). Vor- und Nachteile dieser beiden Methoden werden zum Teil kontrovers diskutiert.

Wir haben daher in einer eigenen Studie den Einfluss einer Gabe von Leinöl und Fischöl auf zentrale Parameter des Fettsäurestatus in Serum und Erythrozyten untersucht. Das Studiendesign ist in einer unlängst erschienen Publikation beschrieben (Bayer et al., 2023). In Kürze:

Bei freiwilligen Probanden wurden insgesamt vier Blutentnahmen durchgeführt:

- **Abnahme 1:** Zu Beginn der Studie wurden Serum- und Vollblutproben (für die Gewinnung einer Erythrozytenprobe) zur Erhebung des Fettsäurestatus entnommen.
- Die Probanden erhielten dann für sechs Wochen täglich zwei Esslöffel Leinöl und es erfolgte eine weitere Blutentnahme (**Abnahme 2**). In der folgenden Auswaschphase nahmen die Probanden zwei Wochen lang weder Leinöl noch Fischöl zu sich.
- **Abnahme 3** erfolgte nach dieser Einnahmepause.
- Für einen Zeitraum von sechs Wochen wurde dann ein Fischölpräparat eingenommen mit einer Tagesdosis von 2.000 mg Fischöl, entsprechend 600 mg EPA und 400 mg DHA pro Tag. Abschließend erfolgte eine letzte Blutentnahme (**Abnahme 4**).

Von den erhobenen Daten sind nachfolgend die Ergebnisse für EPA und den Omega-3-Index in *Abbildung 7* und *Abbildung 8* dargestellt.

Im Serum kann sowohl nach Einnahme von Leinöl, wie auch von Fischöl eine deutliche und statistisch signifikante Konzentrationserhöhung für EPA festgestellt werden, während dies für die Erythrozytenanalyse nur nach Gabe von Fischöl nachzuweisen war.

Nach Gabe von Leinöl und Fischöl kann im Serum ein statistisch signifikanter Anstieg des Omega-3-Index nachgewiesen werden, während sich für die Erythrozytenanalyse keine signifikanten Ergebnisse feststellen lassen.

Fazit: Bei einem sechswöchigen Konsum von Leinöl beziehungsweise einer sechswöchigen Gabe von Fischöl sind in der Serumanalyse deutlich ausgeprägtere Konzentrationsänderungen erkennbar, als dies bei der Erythrozyten-Analyse der Fall ist. Die Auswirkungen von diätetischen Maßnahmen bzw. einer Substitution werden im Serum rascher und prägnanter nachweisbar. Dies betrifft sowohl Einzelwerte wie EPA, wie auch den Omega-3-Index. Bei diesem zeigt die Erythrozytenanalyse keine signifikanten Ergebnisse. Möglicherweise wäre hierfür eine zeitlich längere Gabe erforderlich.

Vor- und Nachteile der Erythrozyten- und Serum-Analyse sind in *Tabelle 1* zusammenfassend dargestellt.

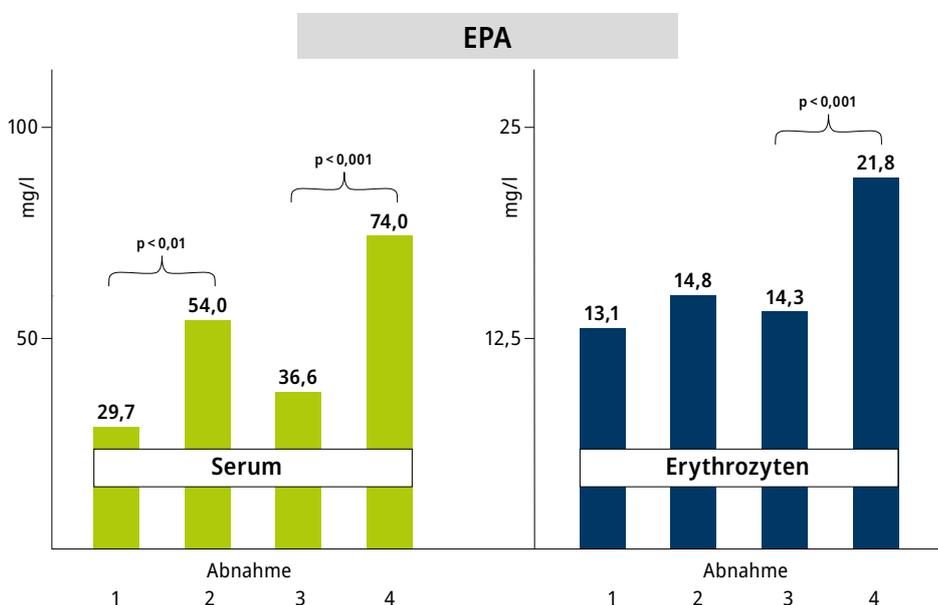


Abbildung 7: EPA-Konzentrationen in Serum und Erythrozyten bei Abnahme 1–4

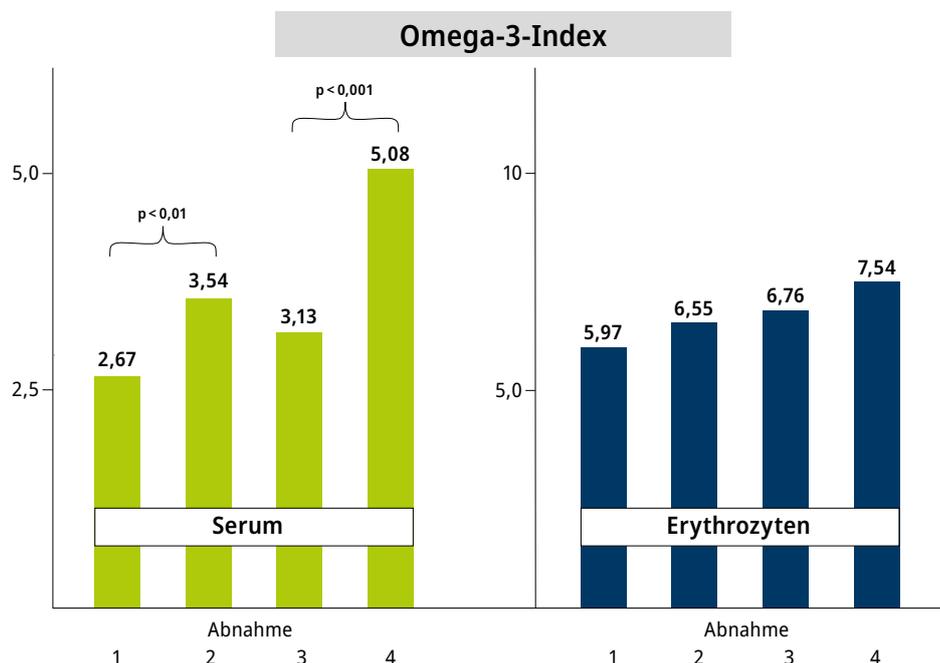


Abbildung 8: Omega-3-Index in Serum und Erythrozyten bei Abnahme 1–4

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass für eine allgemeine Statuserhebung und für eine abschließende Kontrolle des Therapieerfolges nach frühestens 6 Monaten die Erythrozytenanalyse als Langzeitparameter zu bevorzugen ist. Es wird jedoch dringend empfohlen, den Erfolg einer Supplementierung oder Ernährungsumstellung bereits früher nach 6 und 12 Wochen durch eine Serumuntersuchung zu überprüfen. Hierdurch kann frühzeitig festgestellt werden, ob die entsprechenden Fettsäuren in den von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung empfohlenen Anteilen aufgenommen werden und man sich somit therapeutisch auf dem richtigen Weg befindet. Gleichzeitig kann über die Serumanalyse und den oben beschriebenen Quotienten die auf Omega-3-Fettsäuren basierende Entzündungsbereitschaft sowie das kardiovaskuläre Risiko bestimmt werden.

4.3 Einfluss von Leinöl auf langkettige mehrfach ungesättigte Fettsäuren

Leinöl wird in breitem Umfang konsumiert, um die Versorgung mit Omega-3-Fettsäuren zu verbessern. Zum Teil wird auch die Meinung vertreten, dass Leinöl die Substitution langkettiger Omega-3-Fettsäuren durch Fischöl, Krillöl oder Algenöl ersetzen kann. Wir haben daher in der in *Kapitel 4.2* beschriebenen Studie (Bayer et al., 2023, Stossier und Bayer, 2009) den Einfluss einer sechswöchigen Einnahme von zwei Esslöffeln Leinöl/ die auf langkettige mehrfach ungesättigte Fettsäuren untersucht. Die Ergebnisse sind in *Abbildung 9 auf der Folgeseite* dargestellt.

Erythrozyten	Serum
+ Erythrozyten-Lebensdauer: ca. 120 Tage, daher Langzeitparameter	+ Supplementierungserfolg rasch nachweisbar
+ Größere Anzahl von Studien vorhanden	+ Resultatangabe als Messwerte in mg/l
– Werte werden meist nur als prozentuale Verhältnisse angegeben	– Kein Langzeitparameter
– Supplementierungserfolg erst spät nachweisbar	

Tabelle 1: Vorteile und Nachteile der Erythrozyten und Serum-Analyse von Fettsäuren

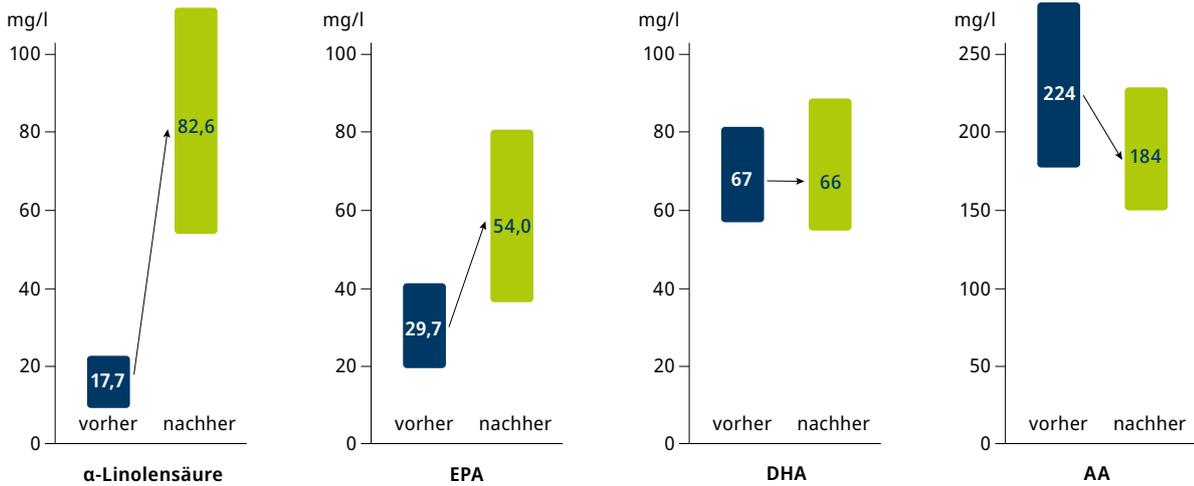


Abbildung 9: Konzentrationen von α-Linolensäure, EPA, DHA und Arachidonsäure nach sechswöchiger Einnahme von Leinöl.

Die Einnahme von Leinöl führte zu einem Anstieg der α-Linolensäure von im Mittel ca. 18 auf ca. 83 mg/l, während EPA von 30 auf 54 mg/l zunahm und DHA unverändert blieb. Es kann damit gezeigt werden, dass der Mensch α-Linolensäure nicht effizient zu DHA metabolisieren kann. Der Anstieg von EPA konnte zudem nur bei einem Teil der Patienten nachgewiesen werden. Parallel zum Anstieg von α-Linolensäure und EPA kam es zu einem Rückgang der Arachidonsäure von 224 auf 184 mg/l, so dass der Konsum von Leinöl einen antiinflammatorischen Effekt hat. Eine Substitution der langkettigen Fettsäuren EPA und DHA lässt sich durch Leinöl jedoch nicht adäquat ersetzen.

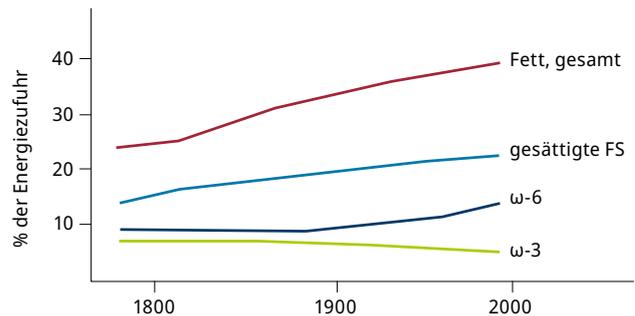


Abbildung 10: Änderung der Aufnahme von Fett und Fettsäuren (FS) im 19. und 20. Jahrhundert

5. Fettsäuren in der Ernährung

5.1 Aufnahme von Fetten und Fettsäuren, Empfehlungen der Ernährungsgesellschaften

Wenngleich manche Fettsäuren endogen gebildet werden können (siehe Kapitel 3: Stoffwechsel), so stellt doch die Nahrungsaufnahme die Hauptquelle für die Versorgung mit Fett und Fettsäuren dar.

Die D-A-CH-Referenzwerte (D-A-CH, 2021) für die Nährstoffzufuhr nennen einen Richtwert für die Fettaufnahme bei Erwachsenen von 30 Energieprozent (En %). Dies entspricht bei einer Kalorienzufuhr von 2.000 kcal/Tag einer Fettaufnahme von maximal 65 g/Tag.

Betrachtet man die Änderung der Fettzufuhr zwischen den Jahren 1800 und 2000 (Abbildung 10), so sieht man einen Anstieg der Fettaufnahme auf 35–40 % der Energiezufuhr. Deutlich ansteigend ist auch die Aufnahme der gesättigten Fettsäuren. Die physiologisch wichtigen Omega-6- und Omega-3-Fettsäuren weisen um 1800 noch ein Omega-6-/Omega-3-Verhältnis von ca. 2:1 auf, während es 2000 bei ca. 10:1 lag und damit deutlich über den Empfehlungen von 5:1 (Omega-6-/Omega-3) der Ernährungsgesellschaften (D-A-CH, 2021).

Das sagt die D.A.CH. bzw. DGE	Das sind die aktuellen Werte
Fettaufnahme Richtwert: 30 % der Energiezufuhr	35–40 %
Gesättigte Fettsäuren: 7–10% der Energiezufuhr	15–16 %
Omega-6/Omega-3-Verhältnis: 5:1	ca. 10:1

Tabelle 2: Empfehlungen der Ernährungsgesellschaften zur Aufnahme von Fett und Fettsäuren und aktuelle Werte

In Tabelle 2 sind die Empfehlungen der Ernährungsgesellschaften und die aktuellen Werte bezüglich der Aufnahme von Fett und Fettsäuren gegenüber gestellt.

Es ist danach anzustreben, die Zufuhr von gesättigten und von Omega-6 Fettsäuren zu reduzieren und die Versorgung mit Omega-3-Fettsäuren zu verbessern. Die zunehmende Dysbalance zwischen der Zufuhr von Omega-6- und Omega-3-Fettsäuren hat auch erhebliche gesundheitliche Auswirkungen, z. B. hinsichtlich der Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen durch Omega-3-Fettsäuren.

5.2 Fettsäuren in pflanzlichen Ölen

Bei der diätetischen Optimierung der Fett- und Fettsäurezufuhr spielen pflanzliche Öle eine bedeutende Rolle. Ihre Zusammensetzung ist sehr unterschiedlich, und deren Kenntnis ist für eine gezielte Nahrungsauswahl wichtig.

Neben den Gehalten der einzelnen Fettsäuren ist besonders auch das Verhältnis von Omega-6- zu Omega-3-Fettsäuren von wichtiger Bedeutung, das idealerweise bei maximal 5:1 liegen sollte.

5.3 Gesättigte Fettsäuren

Gesättigte Fettsäuren finden sich vorwiegend in tierischen Lebensmitteln wie Fleisch, Wurst, Schmalz und Milch sowie Milchprodukten. Während die DGE (DGE-Leitlinie 2015) empfiehlt, dass die Zufuhr von gesättigten Fettsäuren 7–10 % der Gesamtenergiezufuhr nicht überschreiten soll, liegen die aktuellen Werte bei 15–16 %.

Pflanzliche Nahrungsmittel enthalten nur wenig gesättigte Fettsäuren. In Ölen liegen die gesättigten Fettsäuren überwiegend als langkettige gesättigte Fettsäuren vor, vor allem Palmitinsäure (16 C-Atome, keine Doppelbindung, C 16:0) und Stearinsäure (C 18:0). Die prozentualen Anteile gesättigter Fettsäuren schwanken zwischen 7 (Rapsöl) und 20 (Arganöl) %.

Fettsäuren in Speiseölen (in %)

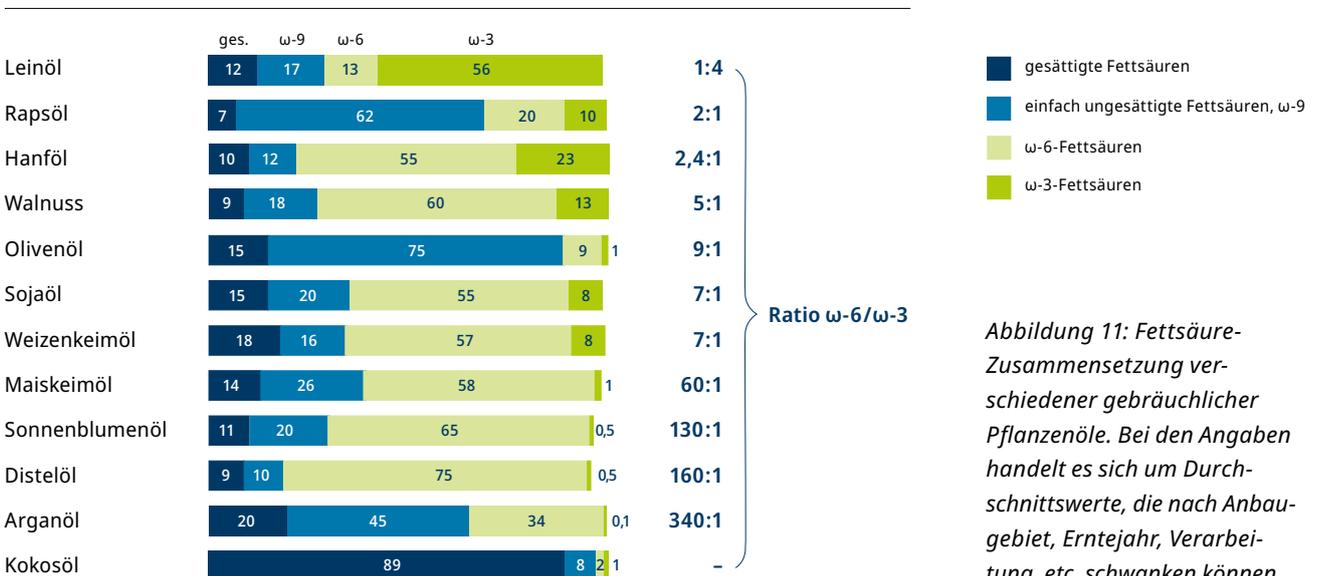


Abbildung 11: Fettsäure-Zusammensetzung verschiedener gebräuchlicher Pflanzenöle. Bei den Angaben handelt es sich um Durchschnittswerte, die nach Anbauggebiet, Erntejahr, Verarbeitung, etc. schwanken können.

Sonderfall Kokosöl: Zwar besteht Kokosöl bis zu 89 % aus gesättigten Fettsäuren, doch liegen diese z. B. nur zu ca. 10 % als Palmitinsäure vor, während mittelkettige Fettsäuren, wie Laurinsäure (C 12:0) mit ca. 45–50 % überwiegen. Ebenso finden sich Fettsäuren wie Capronsäure (C 6:0), Caprylsäure (C 8:0), und Caprinsäure (C 10:0), die beiden letztgenannten mit einem Anteil von je ca. 8 %. Kokosöl ist bei Raumtemperatur fest (Schmelzpunkt ca. 25 °C).

Hohe Aufnahme von gesättigten Fettsäuren – ein kardiovaskulärer Risikofaktor?

Aus der Basis früherer prospektiver Kohortenstudien (z. B. Kannel et al., 1964) wurde die Hypothese aufgestellt, dass eine hohe Aufnahme gesättigter Fettsäuren mit erhöhtem Gesamt- und LDL-Cholesterin (LDL-C) und in der weiteren Folge mit einer erhöhten Inzidenz koronarer Herzerkrankungen einhergeht. Hieraus wurde die Empfehlung, zunächst in den USA und dann auch in Deutschland (DGE, 2000) abgeleitet, dass die Aufnahme gesättigter Fettsäuren nicht mehr als 10 Energie % ausmachen soll.

Auch in einer neueren Arbeit (Kris-Etherton and Krauss, 2020) wird auf eine Erhöhung von LDL-C durch eine hohe Zufuhr gesättigter Fettsäuren hingewiesen und empfohlen, gesättigte durch ungesättigte Fettsäuren zu ersetzen. Es wurde jedoch gezeigt, dass gesättigte Fettsäuren zwar LDL-C, nicht jedoch die kleinen dichten, atherogenen LDL-Partikel erhöhen, sondern größere LDL-Partikel (Astrup et al., 2020), die nicht mit einem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert sind (zu LDL-Subfraktionen: siehe unsere Laborinformation „Kardiovaskuläre Risikofaktoren – ein Leitfaden zu Parameterauswahl und Interpretation“, www.labor-bayer.de).

In neueren Meta-Analysen (zitiert aus Astrup et al., 2020) konnte für eine Reduktion der Aufnahme gesättigter Fette kein günstiger Einfluss auf kardiovaskuläre Erkrankungen gezeigt werden. 2020 wurde eine Übersichtsarbeit der Cochrane Collaboration (Hooper et al., 2020) veröffentlicht, in der die Effekte einer Senkung der Aufnahme gesättigter Fettsäuren und ein Ersatz durch einfach und mehrfach ungesättigte Fettsäuren sowie Kohlenhydrate untersucht wurde. Danach ergab sich im Vergleich zu einer Kontrollgruppe keine signifikante Senkung von Gesamt-Mortalität, kardiovaskulärer Mortalität, KHK-Sterblichkeit und nicht-tödlichem Herzinfarkt. Nur für „kombinierte kardiovaskuläre Er-

eignisse“ ergab sich eine signifikante Senkung. Dennoch kommen die Autoren zu der Schlussfolgerung, dass die Energieaufnahme durch gesättigte Fette gesenkt und ein Ersatz durch mehrfach ungesättigte Fette und Kohlenhydrate erfolgen soll.

Zwei ausführliche Kommentare deutscher Autoren (Hollstein, 2021, Worm et al., 2022) setzen sich mit den Schlussfolgerungen der Cochrane-Arbeit kritisch auseinander und betonen, dass eine hohe Aufnahme gesättigter Fettsäuren nach überwiegender Studienlage per se nicht mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergeht und eine Einschränkung des Konsums dieser Fettsäuren keine signifikante präventive Wirkung zeigt. Die empfohlene Erhöhung der Energiezufuhr durch Kohlenhydrate kann ungünstig sein, wenn kurzkettige Kohlenhydrate wie Zucker sowie hochverarbeitete Stärkeprodukte als Ersatz dienen. Dies kann sogar das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöhen (Dehghan et al., 2017). Nach der vorliegenden Datenbasis dürfte die Aufnahme gesättigter Fettsäuren, „eingebunden in eine natürliche Nahrungsmatrix, wie z. B. bei natürlichen Milchprodukten, unverarbeitetem Fleisch, Eiern und Kakaoprodukten“ (Worm et al., 2022) nicht zu einer Steigerung des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen führen (Astrup et al., 2020).

5.4 Einfach ungesättigte Fettsäuren

Die Omega-9-Fettsäure Ölsäure (C 18:1) ist die mengenmäßig mit Abstand häufigste einfach ungesättigte Fettsäure in Ölen, z. B. mit einem Anteil von 75 % im Olivenöl. Das Verhältnis von Omega-6- zu Omega-3-Fettsäuren liegt mit 9:1 in einem mittleren Bereich. Auch Rapsöl ist mit 62 % reich an Ölsäure bei einem gleichzeitig mit 2:1 günstigen Omega-6/Omega-3-Verhältnis, während Arganöl mit 45 % Ölsäure ein sehr hohes (340:1) und damit ungünstiges Omega-6/Omega-3-Verhältnis hat.

Olivenöl, vor allem in der Qualitätsstufe „Extra Virgine“, hat positive gesundheitliche Wirkungen. Es wirkt protektiv gegen kardiovaskuläre Erkrankungen, reduziert LDL und erhöht HDL, senkt proinflammatorische Zytokine (z. B. IL-6, TNF- α) und hat günstige Wirkungen auf die intestinale Mikrobiota mit einer Erhöhung der Diversität (Übersicht bei Gaforio et al., 2019; Marcelino et al., 2019). Durch seinen hohen Rauchpunkt von 190–210 °C ist es auch zum Backen und Frittieren geeignet. Olivenöl und Rapsöl eignen sich dazu, Öle mit einem hohen Omega-6/Omega-3-Verhältnis zu ersetzen und dadurch das Gleichgewicht zwischen Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren günstig zu beeinflussen.



Die nicht-essentielle Omega-7-Fettsäure Palmitoleinsäure, die endogen aus Palmitinsäure gebildet werden kann, gehört ebenfalls zu den einfach ungesättigten Fettsäuren. Sie ist z. B. in Sanddornöl (ca. 32 %) und Macadamia-Öl in höherer Konzentration enthalten.

5.5 Mehrfach ungesättigte Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren

Omega-3-Fettsäuren

α -Linolensäure und Linolsäure, die Basissubstanzen der mehrfach ungesättigten Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren sind essentiell und müssen daher ständig, in ausreichendem Maß und in einem ausgewogenen Verhältnis über die Nahrung zugeführt werden. Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren können nicht in einander umgewandelt werden.

Von den in *Abbildung 11* dargestellten pflanzlichen Ölen hat Leinöl den weitaus höchsten Gehalt (ca. 55 %) an α -Linolensäure bei einer Ratio (Omega-6/Omega-3) von 4:1. Noch etwas höhere Gehalte (ca. 60 %) finden sich in Chiaöl (aus der in Mittelamerika angebauten Chia-Pflanze) bzw. in Perillaöl (aus der in Südostasien angebauten Perillapflanze). Chia- und Perilla-Produkte werden häufig als sog. „Superfood“ bezeichnet. Mit Leinöl steht jedoch eine heimische Alternative zur Verfügung. Auch Rapsöl, Hanföl und Walnussöl haben eine sehr günstige Ratio Omega-6/Omega-3, während Öle wie Maiskeimöl, Sonnenblumenöl, Distelöl und vor allem Arganöl eine ungünstige Ratio aufweisen.

Wenngleich z. B. in der kardiovaskulären Prävention EPA und DHA im Vordergrund stehen, wurden in den letzten Jahren vermehrt Arbeiten publiziert, die bei kardiovaskulären Erkrankungen, aber auch hinsichtlich einer Verminderung des Diabetes-Typ-2-Risikos und einer Verminderung der Abnahme kognitiver Leistungen bei Älteren (Fleming and Kris-Etherton, 2014, Sala-Vila et al., 2022) für α -Linolensäure positive gesundheitliche Effekte einer höheren Aufnahme belegen. Gleichzeitig wurden antiinflammatorische Wirkungen von α -Linolensäure nachgewiesen (Cavina et al, 2021, Stossier und Bayer, 2009).

Während α -Linolensäure und Linolsäure vor allem über pflanzliche Lebensmittel aufgenommen werden, erfolgt die Zufuhr von langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren primär über tierische Produkte, vor allem fetter Fisch, bzw. über Nahrungsergänzungsmittel wie Fischöl, Krillöl oder das vegane Algenöl.

Besonders reich an den langkettigen Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA sind fette Fische wie Hering, Lachs und Makrele. Bereits bei einem Verzehr von 30–60 g dieser Fische können 1 g EPA+DHA zugeführt werden (Andersen und Soyka 2011). Wegen regionaler, jahreszeitlicher, etc. Unterschiede sind diese Angaben als Orientierungswerte aufzufassen. Bei Fischen wie Flunder, Seezunge, Karpfen und auch bei Garnelen sind zwischen 300 und 900 g erforderlich, um 1 g EPA + DHA aufzunehmen.

Rindfleisch und Schweinefleisch mit jeweils ca. 27 mg EPA + DHA/100 g, Kuhmilch (ca. 3 mg/100 g) bzw. Schafsmilch (ca. 15 mg/100 g) enthalten in geringerer Menge langkettige Omega-3-Fettsäuren (Nguyen et al., 2019)

Omega-6-Fettsäuren

Die mehrfach ungesättigte Omega-6-Fettsäure Linolensäure finden sich in zahlreichen pflanzlichen Ölen in hoher Konzentration (*Abbildung 11*) wie Maiskeimöl, Sonnenblumenöl, Distelöl und Arganöl bei gleichzeitig ungünstigen Verhältnis vom Omega-6- zu Omega-3-Fettsäuren.

Arachidonsäure ist vor allem in tierischen Fetten, Innereien und in Eiern enthalten. Die höchste Konzentration findet sich mit 1700 mg/100 g in Schweineschmalz. Schweineleber enthält ca. 500 mg/100 g.

Nach dem in *Abbildung 3* dargestellten Schema können prinzipiell vom menschlichen Organismus auch endogen langkettige mehrfach ungesättigte Fettsäuren gebildet werden. Das Ausmaß dieser Bildung von Omega-3-Fettsäuren wie EPA und DHA aus α -Linolensäure bzw. der AA aus Linolensäure ist jedoch limitiert. So kann α -Linolensäure nur sehr eingeschränkt zu EPA und praktisch gar nicht zu DHA umgewandelt werden (Burdge and Calder, 2006; Stossier und Bayer, 2009 – siehe Kapitel 4.3).

6. Substitution von EPA und DHA

Die meisten Supplemente für EPA und DHA bestehen aus Fischöl auf der Basis von z. B. Lachs, Hering, Thunfisch, Sardine und Makrele. EPA und DHA werden von Mikroalgen produziert, die von den Fischen aufgenommen werden. In den Fischölen sind die langkettigen Fettsäuren überwiegend an Triglyceride gebunden. Die handelsüblichen Produkte enthalten unterschiedliche Mengen von Fischöl in verschiedenen Zusammensetzungen, meist mit einem Verhältnis EPA/DHA von 1.25–2.0. Nur etwa 30 % des Fischöls werden durch EPA und DHA repräsentiert.

Aufgereinigte Produkte sind z. B. in Form von Fettsäure-Ethylestern verfügbar (Augustine et al., 2014). Bei der Herstellung werden die natürlich vorkommenden Triglyceridester der Fettsäuren gespalten, die freigesetzten Fettsäuren gereinigt und zu Ethylestern wieder verestert.

Eine weitere Variante ist die Reesterifizierung der gereinigten Fettsäuren zu Triglyceridestern, was damit der natürlichen Form näherkommt (Minton et al., 2023).

Krillöl wird aus dem Krill der Antarktis gewonnen, der sich von Omega-3-Fettsäuren reichen Algen ernährt. Krillöl besteht zu 20–30 % aus Phospholipiden und nur zu einem geringen Teil aus Triglyceriden. Die Fettsäuren liegen daher in einer anderen Bindungsform als bei Fischöl vor (Kwantes and Grundmann, 2014).

Auf der Basis von Algenöl, das aus der Mikroalge *Schizochytrium sp.* gewonnen wird, stehen vegane Produkte zur Substitution von langkettigen Omega-3-Fettsäuren zur Verfügung (Doughman et al., 2007). Kommerziell angebotene Algenöle enthalten unterschiedliche Mengen an langkettigen Omega-3-Fettsäuren, meist überwiegt DHA mit einem DHA/EPA-Verhältnis von ca. 2:1.

Die meisten Supplemente haben den rechtlichen Status von Nahrungsergänzungen, es sind auch arzneimittelrechtlich zugelassene Präparate (z. B. Omacor®, Zodin®) im Handel.

Supplemente für EPA und DHA unterscheiden sich hinsichtlich der Ausgangsmaterialien und deren Herkunft, der weiteren Aufarbeitung sowie der Dosierung und weiterer Einflussfaktoren. Vergleichende Untersuchungen sind daher für die Bewertung unerlässlich.

Laidlaw und Mitarbeiter (2014) untersuchten in einer offenen, randomisierten Cross-over Studie an 35 gesunden Personen die relative Bioverfügbarkeit verschiedener Omega-3-Supplemente über 28 Tage. Die täglichen Dosierungen betragen:

- Reesterifiziertes Triglycerid-reiches Fischöl, 650 mg EPA, 450 mg DHA (rTG)
- EPA und DHA-Ethylester, 756 mg EPA, 228 mg DHA (EE)
- Natives Lachsöl, 180 mg EPA, 220 mg DHA
- Phospholipid-reiches Krillöl, 150 mg EPA, 90 mg DHA

Die Ergebnisse der Vollblutkonzentrationen von EPA+DHA in % der Fettsäuren sind in *Abbildung 12* dargestellt.

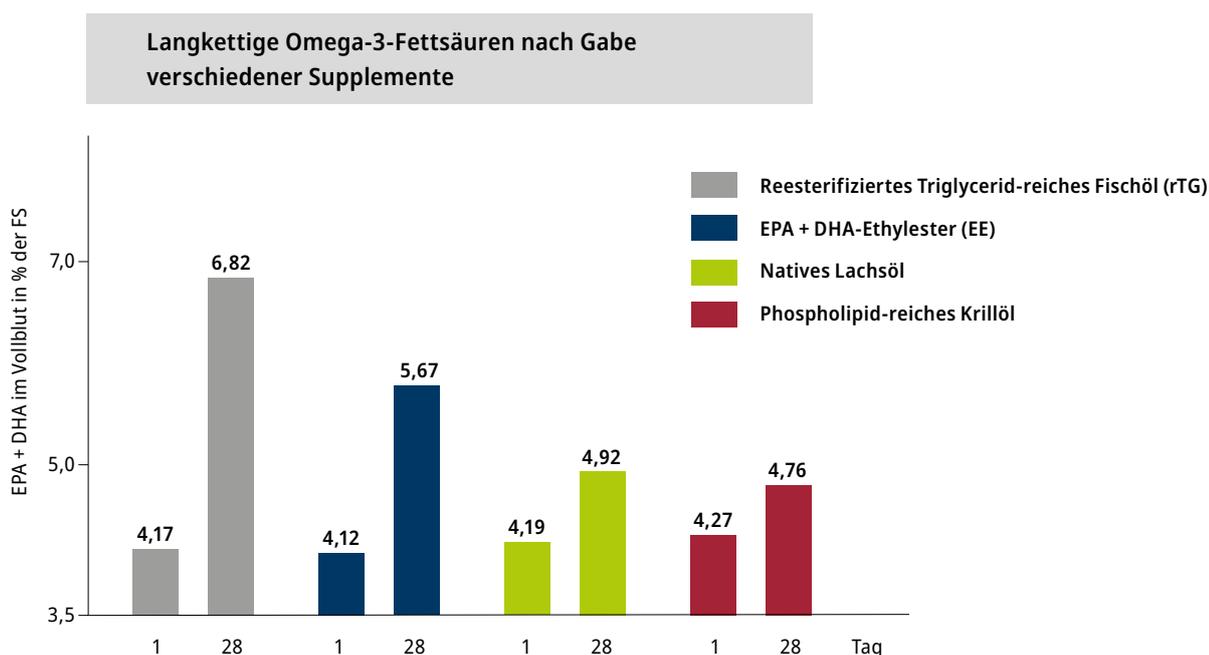


Abbildung 12: Anstieg der Summe von EPA+DHA innerhalb von 4 Wochen unter Gabe verschiedener Omega-3-Supplemente, nach Laidlaw, 2014, modifiziert

Bei vergleichbarer Zufuhrmenge an EPA + DHA ergeben sich für rTG im Vergleich zu EE deutlich stärkere Konzentrationsanstiege für EPA + DHA. Bei geringerer Dosierung für Lachsöl und Krillöl liegen die Konzentrationsanstiege verständlicherweise niedriger. Wenn man die Einnahmemengen (EPA + DHA) auf 1000 mg normiert, liegen jedoch die Anstiege für EPA + DHA bei Krillöl noch immer um 35 % und bei Lachsöl um 30 % niedriger als bei rTG.

Auch in anderen Studien konnten stärkere Anstiege von EPA + DHA unter Gabe von rTG im Vergleich zu EE festgestellt werden (Neubronner et al., 2011). Die Reesterifizierung ist jedoch kein hoch standardisierter Prozess und die einzelnen Produkte können je nach Art der Aufbereitung zu unterschiedlichen Konzentrationsanstiegen bei EPA und DHA führen (Minton et al., 2023).

Im Gegensatz zu der Studie von Laidlaw et al. konnten Yurko-Mauro et al. (2015) bei einer Gabe von jeweils ca. 1,3 g EPA und DHA in Form von Fischöl, EPA- + DHA-Ethylester und Krillöl in einer doppelblinden, randomisierten Studie an 66 Patienten nach 4 Wochen keine statistisch signifikanten Unterschiede der Plasma- und Erythrozyten-Konzentration von EPA + DHA nachweisen.

Fazit: Die vorliegenden Daten zur Bioverfügbarkeit von EPA + DHA in verschiedenen Supplementen unterscheiden sich stark, wobei folgende Unterschiede zu berücksichtigen sind:

- Ausgangsstoffe der Supplemente
- Technische Aufarbeitung
- Dosierung
- Dauer der Gabe

Zudem sind individuelle Gegebenheiten des Patienten bezüglich der Resorption zu berücksichtigen wie Ernährung (Fett-reiche Ernährung dürfte die Resorption verbessern), Grunderkrankungen (vor allem im Gastro-Intestinal-Bereich), Darm-Mikrobiota und vieles mehr.

Bei der Verordnung bzw. bei der Beratung des Patienten kann daher empfohlen werden, den Fettsäurestatus festzustellen und die Erfolge der Substitution durch Kontrollanalysen zu überwachen. Zielwerte für die Blutkonzentrationen langkettiger Omega-3-Fettsäuren konnten im Hinblick auf kardiovaskuläre Erkrankungen definiert werden (siehe Kapitel 7.1).

7. Indikationen zum therapeutischen Einsatz von EPA und DHA

Schwerpunkt des therapeutischen Einsatzes von Fettsäuren sind die langkettigen Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA, für die zahlreiche kontrollierte Studien vorliegen. Die wichtigsten Indikationen werden nachfolgend beschrieben. Allerdings haben z. B. auch α -Linolensäure oder einfach ungesättigte Fettsäuren wie Ölsäure eine wichtige, durch Studien belegte, biomedizinische Bedeutung.

7.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Primärprävention

Eine große Zahl epidemiologischer Studien zeigt, dass die Aufnahme bzw. die Blutkonzentrationen der langkettigen Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA mit einem verminderten Risiko für verschiedene kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert sind. Die ersten Studien wurden bereits Anfang dieses Jahrhunderts publiziert (Physicians' Health Study, Albert et al., 2002, *Abbildung 13*).

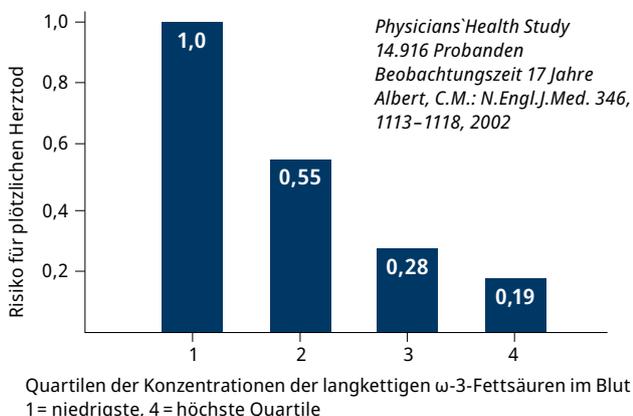


Abbildung 13: Risiko für plötzlichen Herztod in Abhängigkeit von der Versorgungslage mit langkettigen Omega-3-Fettsäuren (Albert et al., 2002)

In einer neueren Auswertung von 19 Kohortenstudien waren höhere Serumkonzentrationen von EPA und DHA und auch von α -Linolensäure mit einer ca. 10%-igen Risikoreduktion bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert (Del Gobbo et al., 2016).

Auf Basis einer Bestimmung von EPA und DHA in den Erythrozyten (Omega-3-Index) ergaben sich sowohl in der Women's Health Initiative Memory Study (Harris et al., 2017) als auch in der in Deutschland durchgeführten LURIC-Studie (Kleber et al., 2016) eine Risikoabsenkung von ca. 10 % hinsichtlich der Gesamtmortalität bei höheren Werten. Die LURIC-Studie an Patienten mit höherem kardiovaskulären Risiko, bei denen eine Koronarangiografie vorgesehen war, konnte bei einer Beobachtungszeit von bis zu 20 Jahren eine Verminderung der kardiovaskulären Mortalität von bis zu 38 % (höchstes gegen niedrigstes Terzil) festgestellt werden.

Im Rahmen der „Framingham Heart Study“, einer prospektiven Beobachtungsstudie, wurden 2500 Teilnehmer mit einem mittleren Alter von 66 Jahren, die keine schweren kardiovaskulären Erkrankungen aufwiesen, auf die erythrozytären Konzentrationen von EPA und DHA untersucht und im Mittel 7,3 Jahre beobachtet. Höhere Konzentrationen von EPA und DHA (Omega-3-Index) waren mit einem deutlich verminderten Risiko für Gesamt-Mortalität und schwere kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert (Harris et al., 2018). Vergleicht man die Teilnehmer in dem höchsten Quintil ($> 6,8$) mit dem niedrigsten ($< 4,2$) für den Omega-3-Index ergab sich ein 34 % niedriges Risiko für Tod jeglicher Ursache und ein 39 % niedrigeres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Auf der Basis von Dosisfindungsstudien haben die Autoren berechnet, dass eine tägliche Aufnahme von 1300 mg EPA + DHA erforderlich ist, um den Omega-3-Index von dem niedrigsten in das höchste Quintil anzuheben. Dies würde einer wünschenswerten Aufnahme von ca. 9000 mg EPA + DHA pro Woche entsprechen, was z. B. durch Verzehr von ca. 350–400 g Lachs bzw. die Einnahme von Supplementen oder eine Kombination von beidem erreicht werden kann. Durch Laboranalysen kann das Erreichen der in *Tabelle 3* dargestellten Zielwerte (*siehe unten*) abgesichert werden.

Sekundärprävention

Die in Italien durchgeführte GISSI-Studie (Marchioli et al., 2002) stellte einen Meilenstein in der Erforschung der Bedeutung der Omega-3-Fettsäuren in der Sekundär-Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen dar. Patienten mit Z. n. einem weniger als 3 Monate zurückliegendem Herzinfarkt erhielten zusätzlich zu einer Standardtherapie 1 g EPA + DHA. Nach 3 Monaten konnte ein Rückgang des plötzlichen Herztods um 47 % und der Gesamtmortalität um 41 % festgestellt werden.

In einer japanischen Studie (Yokoyama et al., 2007) erhielten Patienten mit Hypercholesterinämie nur Statine oder zusätzlich 1,8 g EPA. In der Fettsäuregruppe wurde bei Patienten mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen im Vergleich zur Statin-Gruppe eine Reduktion schwerer kardiovaskulärer Ereignisse um 19 % erreicht. Neuere Studien (Rauch et al., 2010, Bosch et al., 2012; Bowman et al., 2018) fanden hingegen bei der Gabe von langkettigen Omega-3-Fettsäuren in einer Dosis von 1 g/die keine signifikanten Ergebnisse bei Patienten mit Z. n. Herzinfarkt, mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und mit Diabetes. Elagizi et al. (2021) weisen darauf hin, dass die in der italienischen bzw. japanischen Studie erhobenen positiven Daten an einer Bevölkerung erhoben wurden, die a priori relativ gut mit Omega-3-Fettsäuren versorgt war (im Gegensatz zu mittel- und nordeuropäischen Populationen), so dass bereits bei einer täglichen Zufuhr von 1 g EPA + DHA die für einen Therapieerfolg erforderlichen Blutkonzentrationen erreicht werden konnten. Außerdem wurden die Standardtherapien seit den ersten Studien deutlich verbessert. In der REDUCE-IT-Studie wurden 4 g/die Icosapent-Ethyl (ein aufgereinigter EPA-Ethylester) bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder Diabetes mellitus (Boden et al., 2020) im Vergleich zu Placebo gegeben. Bei einer mittleren Beobachtungszeit von 3,9 Jahren kam es zu einer 30 %-igen Absenkung primärer Endpunkte wie Tod aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse, nicht-tödlicher Herzinfarkt und nicht-tödlicher Schlaganfall.

Elagizi et al. (2021) diskutieren in ihrer ausführlichen Arbeit, dass sowohl die primäre Versorgungslage mit langkettigen Omega-3-Fettsäuren, wie auch die gegebene Dosierung bestimmende Faktoren für den Therapieerfolg sind.

Die uneinheitliche Studienlage kann verschiedene Ursachen haben:

- Nicht vergleichbare Studienpopulationen
- Eingesetzte Supplemente nur begrenzt vergleichbar
- Unterschiedliche Dosierung
- Unterschiedliche Dauer der Gabe
- Unterschiedliche Ausgangswerte bezüglich EPA + DHA
- Fehlende Laborkontrollen
- Unterschiedliche Ernährungsweisen
- Individuelle Faktoren

Uneinheitliche Studienlage – was sind die Konsequenzen für die Praxis?

Für eine zusätzliche Zufuhr langkettiger Fettsäuren stehen Supplemente auf der Basis von Fischöl, Krillöl und Algenöl zur Verfügung. Die Bioverfügbarkeit von EPA + DHA unterscheidet sich dabei stark. Bei der Verordnung bzw. bei der Beratung des Patienten kann daher empfohlen werden, den Fettsäurestatus festzustellen und die Erfolge der Substitution durch Kontrollanalysen zu überwachen (Bayer et al., 2023).

Der Omega-3-Index (Summe von EPA + DHA, bezogen auf die Gesamt-Fettsäuren) kann eine wichtige Kenngröße zur individuellen Optimierung einer Gabe von Omega-3-Fettsäuren sein. Bezogen auf die erythrozytären Konzentration ist ein Omega-3-Index > 8 anzustreben (Elagizi et al, 2021), wobei von Schacky (2020) einen Zielbereich von 8–11 benennt

Für Serum und Erythrozyten wurden die nachfolgenden Zielbereiche angegeben (Tabelle 3).

	Betrachtetes Risiko	Hohes Risiko	Moderates Risiko	Niedriges Risiko	Literatur
EPA + DHA Serum Score	Tödl. ischäm. Herzkrankheit	< 3.5	3.5–4.5	> 4.5	Lemaitre et al., 2003
EPA + DHA Ery Score (Omega-3-Index)	Herzinfarkt	< 5.2	5.2–8.0	> 8.0	Harris und von Schacky, 2004

Tabelle 3: Risikoeinstufung für langkettige Omega-3-Fettsäuren in Serum und Erythrozyten (nach Laidlaw et al., 2014, modifiziert)

Die kardioprotektiven Wirkungen der Omega-3-Fettsäuren können wie folgt zusammengefasst werden:

- Verminderung der Herzfrequenz
- Senkung der Triglyceride
- Verminderte Thrombozytenaggregation
- Blutdrucksenkung
- Antiinflammatorische Wirkungen.

7.2 Hyperlipidämien

Die Gabe von 4 g EPA + DHA/die verminderte erhöhte Triglycerid-Konzentrationen um 30 % und mehr, gleichzeitig kam es zur Senkung von Apolipoprotein B (Skulas-Ray et al., 2019). Bei Patienten mit sehr hohen Triglycerid-Konzentrationen (500–1500 mg/dl) konnte mit einer Gabe von 4 g/die Krillöl eine Reduktion der Triglyceride um 26 % erreicht werden (Mozaffarian et al., 2022). In der randomisierten, doppelt-blinden, Placebo-kontrollierten REDUCE-IT Studie (Bhatt et al., 2019) wurden Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes oder anderen Risikofaktoren unter Statin-Therapie zusätzlich 4 g Icosapent-Ethyl oder Placebo gegeben. Nach einer 5-jährigen Beobachtungszeit wurde eine Senkung der Triglyceride um 20 % festgestellt.

7.3 Chronisch-entzündliche Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen

Während die Omega-6-Fettsäure AA Ausgangspunkt für die Bildung proinflammatorischer Eicosanoide wie Prostaglandine der Serie 2 und Leukotriene der Serie 4 ist, werden aus der Omega-3-Fettsäure EPA gering inflammatorische beziehungsweise antiinflammatorische Eicosanoide gebildet wie Prostaglandine der Serie 3 und Leukotriene der Serie 5 (Abbildung 14).

Es ist daher wichtig, nicht nur die Aufnahme langkettiger Omega-3-Fettsäuren zu optimieren, sondern auch die Zufuhr von AA zu begrenzen. Hohe AA-Aufnahme führt auch zu einer vermehrten Bildung proinflammatorischer Zytokine. Gleichzeitig zeigt sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen den Konzentrationen von hsCRP und den Arachidonsäure-Konzentrationen (Abbildung 15). Hohe Werte von Arachidonsäure sind als proinflammatorisch einzustufen (Itariu et al., 2012).

Während man lange Zeit annahm, dass Omega-3-Fettsäuren nur in der Phase der Ausbildung einer Entzündung antientzündliche Wirkungen haben, so weiß man inzwischen, dass Omega-3-Fettsäuren über die Synthese von Lipidmediatoren wie Resolvinen, Protektinen und Maresinen auch für eine programmierte Beendigung von Entzündungen unerlässlich sind (Richter und Hamm, 2012). In diese Mechanismen ist nicht nur EPA, sondern auch DHA involviert (Abbildung 16).

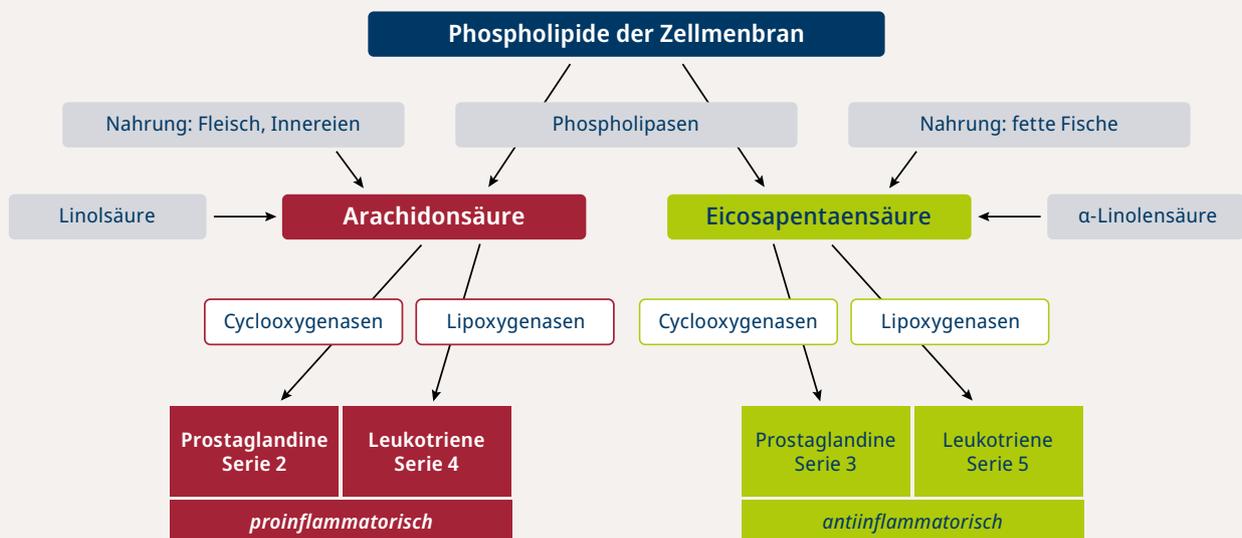


Abbildung 14: Bildung von Eicosanoiden aus den mehrfach ungesättigten Fettsäuren AA und EPA und ihre Nahrungsquellen.

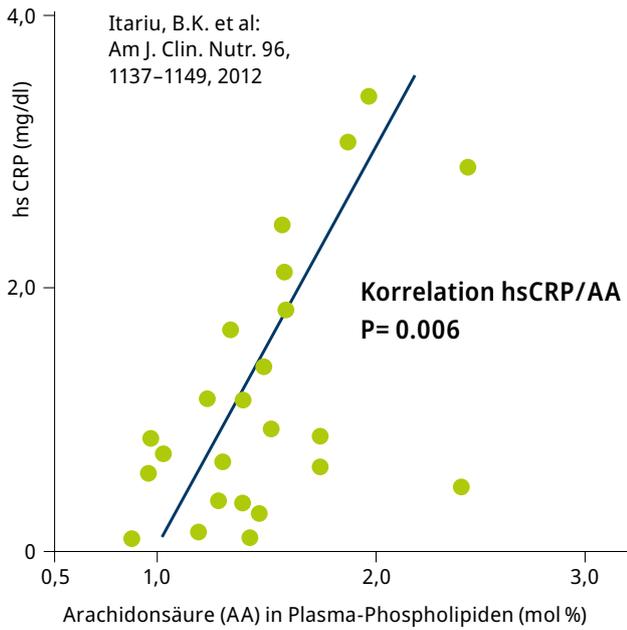


Abbildung 15: Korrelation zwischen hsCRP und der Arachidonsäure-Konzentration in Plasma-Phospholipiden (nach Itariu et al., 2012).

Bei Patienten mit **rheumatoider Arthritis** führte eine antiinflammatorische Ernährungstherapie mit der Gabe von Fischöl (30 mg/kg KG) und einer zusätzlichen Reduktion der Aufnahme von Arachidonsäure über die Nahrung zu einer deutlichen klinischen Verbesserung mit einer statistisch signifikanten Abnahme der Anzahl schmerzhafter und geschwollener Gelenke (Adam et al., 2003).

In einer Metaanalyse (Sigaux et al., 2022a) wurde der Einfluss von langkettigen Omega-3-Fettsäuren auf entzündliche rheumatische Erkrankungen untersucht. Es wurde eine signifikante Besserung von Schmerz, Gelenkschwellungen und dem Krankheitsaktivitäts-Score sowie ein Rückgang der BSG, nicht jedoch von CRP festgestellt. Die erforderliche Dosierung lag bei > 2 g/die von Omega-3-Fettsäuren auf der Basis von Fischöl. In einer 6-Monats-Follow-up-Studie (Sigaux et al. 2022b) waren höhere Werte von Serum-Omega-3-Fettsäuren mit einer verminderten Krankheitsaktivität assoziiert.

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen:

In klinischen Studien an pädiatrischen Patienten mit Morbus Crohn konnte gezeigt werden, dass eine zusätzliche Gabe von 600 mg EPA plus DHA oder Placebo über zwölf Monate in Ergänzung zu einer Standardtherapie mit Mesalazin die Rückfallrate erheblich absenkte (Romano et al., 2005, *Abbildung 17*).

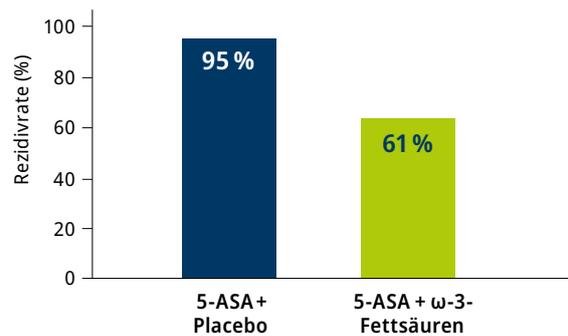


Abbildung 17: Senkung der Rezidivrate bei Patienten mit M. Crohn durch EPA und DHA (Romano et al., 2005)

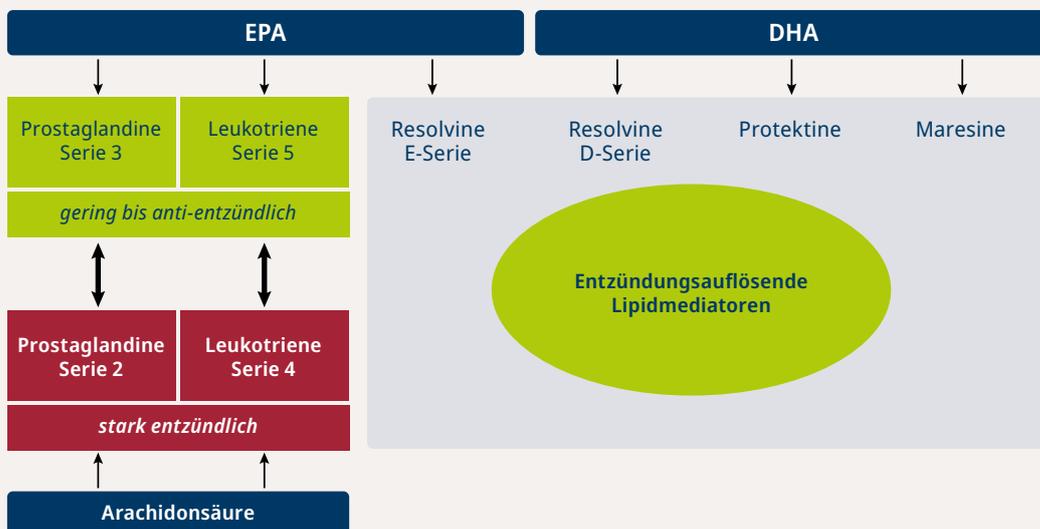


Abbildung 16: Anti-entzündliche Wirkungen von Omega-3-Fettsäuren in der Phase der Ausbildung einer Entzündung und der programmierten Beendigung.

Durch Mendel'sche Randomisierung wurde nachgewiesen, dass Omega-3-Fettsäuren eine protektive Wirkung bei entzündlichen Darmerkrankungen haben und ein niedriges Verhältnis von Omega-3 zu Omega-6-Fettsäuren einen kausalen Risikofaktor, z. B. für M. Crohn darstellen kann (Astore et al., 2022).

Die Nahrungsaufnahme von Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren ist bei Patienten mit COPD mit Entzündungsmarkern korreliert, wobei eine höhere Aufnahme von α -Linolensäure mit niedrigeren Konzentrationen von TNF- α und eine höhere Aufnahme von Arachidonsäure mit höheren Konzentrationen des proinflammatorischen Zytokins IL-6 einhergeht (de Battle et al., 2012).

7.4 Hypertonie

In einer Dosisfindungsstudie wurde eine Dosierung von 2–3 g/die EPA + DHA auf der Basis von 71 Studien als effektiv zur Blutdrucksenkung (systolischer Blutdruck – 2,6 mmHG, diastolisch – 1,8 mmHG) festgestellt (Zhang et al., 2022). Die Blutdruckreduktion war, wie auch in anderen Studien (Geleijnse et al., 2002) bei älteren Patienten (> 45 Jahre) ausgeprägter als bei Jüngeren.

7.5 Altern und kognitive Leistung

Bereits in älteren Studien konnte gezeigt werden, dass ein hoher Fischkonsum die Einschränkung kognitiver Fähigkeiten bei Älteren verlangsamt (Kalmijn et al., 1997), während eine hohe Aufnahme der Omega-6-Fettsäure Linolensäure zu einer Verschlechterung führt (Kalmijn et al., 2000). Weitere Studien zeigten, dass höhere Werte der Omega-3-Fettsäuren mit einem um 40 % verminderten Risiko für die Abnahme kognitiver Leistungen bei Älteren einhergehen (Heude et al., 2003).

Nach einer neueren Übersichtsarbeit (Del Moral and Fortique, 2019) ergab sich bei 10 von 14 randomisierten kontrollierten Studien ein positiver Zusammenhang zwischen einer Substitution langkettiger Omega-3-Fettsäuren (EPA und DHA) und verschiedenen kognitiven Leistungen. Die Autoren sehen die Gabe von EPA + DHA als präventive und therapeutische Maßnahme an, um der Abnahme kognitiver Leistungen im Alter entgegen zu wirken.

Die Untersuchung der Serum-Konzentrationen von EPA und DHA bei Älteren über 80 Jahren ergab eine Abnahme von DHA mit zunehmendem Alter und bessere kognitive Funktionen bei Probanden mit höheren Konzentrationen von EPA und DHA (Nishihira et al., 2016). Patienten mit Morbus Alzheimer und niedrigeren Konzentrationen langkettiger Omega-3-Fettsäuren hatte

in höheres Risiko hinsichtlich der Abnahme kognitiver Leistungen im Vergleich zu besser Versorgten, was insbesondere für DHA gilt (Chu et al., 2022).

Interessant sind Interaktionen zwischen Omega-3-Fettsäuren und B-Vitaminen. Danach profitieren Ältere (50–70 Jahre) nur dann von einer Folsäure-Gabe hinsichtlich ihrer kognitiven Leistungen, wenn gleichzeitig ein niedriger Status hinsichtlich der Omega-3-Fettsäuren besteht, nicht jedoch bei guter Versorgung mit Omega-3-Fettsäuren (van Soest, et al., 2021). Auch andere Studien zeigen synergistische Wirkungen zwischen B-Vitaminen und Omega-3-Fettsäuren hinsichtlich kognitiver Leistungen und der Verzögerung einer Hirnatrophie bei Älteren (Jerneren et al., 2015).

7.6 Depressionen

In einer Meta-Analyse konnte bei Patienten mit Depressionen mit einer reinen EPA-Medikation bzw. mit Produkten, die überwiegend EPA enthielten, in einer Dosis von ≥ 1 g/die eine klinische Besserung erreicht werden, nicht jedoch mit DHA (Liao et al., 2019).

Bei schwangeren brasilianischen Frauen waren höhere Serum-Konzentrationen von EPA, DHA oder Gesamt-Omega-3-Fettsäuren invers mit depressiven Symptomen assoziiert, während ein höheres Verhältnis vom Omega-6- zu Omega-3-Fettsäuren ungünstig war (Pinto et al., 2017). Auch in einer japanischen Studie wurde bei höheren Serum-Konzentrationen von EPA und DHA (Vergleich höchstes gegen niedrigstes Quintil) eine ca. 40 %ige Verminderung depressiver Symptome gefunden (Horikawa et al., 2016).

7.7 Schwangerschaft und Stillzeit

Als Bestandteile von Phospholipiden, Sphingolipiden und Glycolipiden sind langkettige Omega-3-Fettsäuren, insbesondere DHA, unersetzlich für Entwicklung und Funktion von Nervengewebe und Gehirn. Eine optimierte pränatale und postnatale Versorgung mit DHA ist für die Entwicklung der neuronalen, kognitiven und motorischen Funktionen des Ungeborenen und Neugeborenen sowie in den ersten Lebensjahren unerlässlich. Die DGE empfiehlt für Schwangere und Stillende (DGE, 2020) eine Zufuhr von mindestens 200 mg DHA/die durch Verzehr von mindestens einer Portion fettreicher Seefisch pro Woche oder Einnahme von Supplementen.

Die letzte Aktualisierung des Cochrane Reviews (Middleton et al., 2018) nennt unter Einnahme von Omega-3-Fettsäuren eine signifikante 42 % Risikoverminderung

von frühen Frühgeburten (< 34 SSW) und eine leichte Verminderung (11 %) von Frühgeburten (< 37 SSW). In den betrachteten Studien wurden unterschiedlichste Zusammensetzungen von Supplementen und Dosierungen angewandt. Bei heterogener Studienlage wurde eine Dosisempfehlung nicht abgeleitet, doch ergab eine Subgruppen-Analyse eine erforderliche Mindestdosierung von 500 mg Omega-3-Fettsäuren, um das Risiko für Frühgeburten abzusenken. In einer randomisierten doppelt-blinden Studie wurden bei Schwangeren die Gabe von 200 mg und 1000 mg DHA verglichen (Carlson et al., 2021). Dabei zeigten sich in der 1000 mg-Gruppe deutlich weniger frühe Frühgeburten als in der 200 mg Gruppe, was vor allem für Frauen mit einem initial schlechtem DHA-Status galt. Nach dem aktuellen ISSFAL Statement, in das auch Studien nach Publikation des Cochrane Reviews eingeflossen sind (Best et al., 2022) wird eine Supplementierung von 1000 mg EPA + DHA, beginnend vor der 20. SSW empfohlen, vor allem bei schlechter Versorgungslage mit Omega-3-Fettsäuren. Laborkontrollen spielen daher eine wichtige Rolle bei der Optimierung der Versorgung mit Omega-3-Fettsäuren (Simmonds et al., 2020). Für höhere Dosierungen können keine Empfehlungen ausgesprochen werden.

In einer neuen Meta-Analyse konnte zudem gezeigt werden, dass eine Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren das Risiko der Präeklampsie und einer postpartum-Depression vermindert (Firouzabadi et al., 2022 – siehe auch Kapitel 7.6).

Hinsichtlich der Kindesentwicklung wurden positive Wirkungen einer Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren in der Schwangerschaft auf Parameter der mentalen und psychomotorischen Entwicklung sowie des Sehvermögens nachgewiesen (Middleton et al., 2018, Shulkin et al., 2018). Eine Optimierung der Versorgung mit Omega-3-Fettsäuren ist in der fetalen und frühkindlichen Entwicklungsphase von besonderer Bedeutung.

7.8 Dosierungshinweise

Während bei Depressionen bereits mit einer Gabe von 1 g/die langkettiger Omega-3-Fettsäuren (vor allem EPA) Erfolge erzielt wurde, erfordern z. B. rheumatische Erkrankungen (> 2 g/die) oder schwere Hypertriglyceridämien (bis zu 4 g/die) höhere Dosierungen. Bei kardiovaskulären Erkrankungen kann für die Primärprävention als vorläufiger Schätzwert eine wünschenswerte wöchentliche Aufnahme von ca. 9 g EPA + DHA benannt werden. In der Sekundärprävention dürfte eine individuelle Therapie erforderlich sein, die sich an den erreichten Blutkonzentrationen orientiert.

In Schwangerschaft und Stillzeit sollte auf reine DHA-Produkte oder auf Produkte mit hohem DHA-Anteil geachtet werden (z. B. Algenöl). Bei marinen Produkten ist eine mögliche Kontamination mit Schwermetallen und organischen Schafstoffen zu berücksichtigen (ggf. Analysenzertifikat des Herstellers anfordern). Studien weisen darauf hin, dass die DGE-Empfehlung von 200 mg DHA/die wahrscheinlich nicht optimal ist und eine Zufuhr von 1000 mg eines DHA-reichen Produktes im Hinblick auf eine Senkung des Frühgeburtenrisiko von Vorteil sein dürfte.

Leinöl in einer Menge von 2 Esslöffel pro Tag kann als Basis zur Verbesserung der Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren dienen.

8. Neben- und Wechselwirkungen

8.1 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Einnahme von Fischölprodukten sind „fischiger Geschmack“, Aufstoßen und Übelkeit.

Bei Einnahme von Fischölprodukten sollte eine Fischallergie, bei Einnahme von Krillöl eine Krustentierallergie ausgeschlossen werden.

Eine bedeutende Nebenwirkung ist das Auftreten von Vorhofflimmern, was auch in einer Meta-Analyse belegt werden konnte (Gencer et al., 2021) mit Dosis-abhängigen Risiken, besonders ab einer Dosierung > 1 g/die. Unter Gabe 4 g/die Icosapent-Ethyl (Reduce-IT-Studie) und 5 Jahre Beobachtungszeit kam es bei 5,3 % der Probanden in der Verum-Gruppe vs. 3,9 % in der Placebo-Gruppe zu Vorhofflimmern ohne eine erhöhte Häufigkeit von Schlaganfällen (Bhatt et al., 2019).

8.2 Wechselwirkungen

Aus langkettigen Fettsäuren gebildete Metabolite, wie das Eicosanoid Thromboxan sind wichtige Regulatoren der Gerinnungsprozesse. Bei gleichzeitiger Gabe langkettiger Fettsäuren mit Vitamin K-Antagonisten kann der Blutungszeit verlängert werden. Eine Überprüfung von Gerinnungsparametern, wie z. B. INR ist daher zu empfehlen, wenngleich die Datenlage uneinheitlich ist (Gross et al., 2017, Pryce et al., 2016).

Mögliche Interaktionen mit Acetylsalicylsäure mit nachfolgend erhöhten Risiken für kardiovaskuläre Ereignisse sind beschrieben worden (Block et al., 2021).

LITERATUR

- Adam, O. et al.: Anti-inflammatory effects of low arachidonic acid diet and fish oil in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.* 2003; 23: 27–36
- Albert, Ch. M. et al.: Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and risk of sudden death. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1113–1118
- Andersen, G. und Soyka, K.: *Der kleine Souci, Fachmann, Kraut: Lebensmitteltabellen für die Praxis.* Wiss. Verlagsgesellschaft Stuttgart, 5. Auflage, 2011
- Astore, C. et al.: Mendelian randomization indicates a causal role for omega-3 fatty acids in inflammatory bowel disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23: 14380. Doi.org/10.3390/ijms232214380
- Astrup, A. et al.: Saturated fats and health: A reassessment and proposal for food-based recommendations: JACC state-of-the-art. *J. A. Coll. Cardiol.* 2020; 76: 844–857
- Augustine, A. H. et al.: Treatment with omega-3-fatty acid ethyl-esters alters fatty acid composition of lipoproteins in overweight or obese adults with insulin resistance. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2014; 90: 69–75
- Bayer, W. et al.: Langkettige Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA – Anwendungsgebiete, Supplementierung, Dosierung, Diagnostik. *Ernährung & Medizin* 2023; 38: 163–172
- Best, K. P. et al: ISSFAL statement number 7 – omega-3-fatty acids during pregnancy to reduce preterm birth. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2022; 186: 102495, doi.: 10.1016/j.plefa.2022.102495
- Bhatt, D. L. et al.: Cardiovascular risk reduction with isosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380: 11–22
- Block, R. C. et al.: Aspirin and omega-3- fatty acid status interact in the prevention of cardiovascular diseases in Framingham heart study. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2021; doi: 10.1016/j.plefa.2021.102283
- Boden, W. E. et al.: Profound reductions in first and total cardiovascular events with icosapent ethyl in the REDUCE-IT trial: why these results usher in a new era in dyslipidaemia therapeutics. *Eur. Heart J.* 2020; 41: 2304–2312
- Bosch, J. et al. (ORIGIN Trial Investigators): n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia; *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 309–318
- Bowman, L. et al. (ASCEND Study Collaborative Group): Effects of n-3- fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379: 1540–1550
- Burdge, G. C. and Calder, P. C.: Dietary alpha-linolenic acid and health related outcomes: a metabolic perspective. *Nutr. Res.* 2006; 19: 26–52
- Carlson, S. E. et al.: Higher dose docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy and early preterm birth: a randomised, double-blind, adaptive design superiority trial. *EClinicalMedicine* 2021; 36: 100905, doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100905
- Cavina, M. et al.: Supplementation with alpha-linolenic acid and inflammation: a feasibility trial. *Int. J. Food. Sci. Nutr.* 2021; 72: 386–390
- Chu, C-S. et al.: Higher serum DHA and slower cognitive decline in patients with Alzheimer’s disease: Two-year follow-up. *Nutrients* 2022, 14: 1159 doi: 10.3390/nu14061159
- D-A-CH: Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Umschau-Braus-Verlag, 7. Auflage, 2021
- De Battle, J. et al.: Association between ω -3 and ω -6 fatty acid intakes and serum inflammatory markers in COPD. *J. Nutr. Biochem.* 2012; 23: 817–821
- Dehghan, M. et al.: Association of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective study. *Lancet* 2017; 390: 2050–2062
- Del Gobbo L. C. et al.: ω -3 polyunsaturated fatty acid biomarkers and coronary heart disease. Pooling project of 19 cohort studies. *JAMA Intern. Med.* 2016; 176: 1155–1166
- Del Moral, A. M. and Fortique, F.: Omega-3 fatty acids and cognitive decline: a systematic review. *Nutr. Hosp.* 2019; 36: 939–949
- DGE: Ernährungsbericht 2000. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V., Frankfurt
- DGE-Leitlinie „Fettzufuhr und Prävention ausgewählter ernährungsbedingter Krankheiten“, 2. Version 2015
- DGE (2020): 14. DGE- Ernährungsbericht.
- Doughman et al.: Omega-3- fatty acids for nutrition and medicine: considering microalge oil as an vegetarian source of EPA and DHA. *Curr. Diabetes Rev.* 2007; 3: 198-203
- Elagizi, A. et al.: An update on omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular health. *Nutrients* 2021; 13: 204
- Firouzabadi, F. D. et al.: The effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation in pregnancy, lactation and infancy: An umbrella review of meta-analyses of randomized trials. *Pharmacol. Res.* 2022, 177:106100, doi: 10.1016/j.phrs.2022.106100
- Fleming, J. A. and Kris-Etherton, P. M.: The evidence for α -linolenic acid and cardiovascular disease benefits: Comparisons with eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid. *Adv. Nutr.* 2014; 5: 863S–876S

- Gaforio, J. J. et al: Virgin olive oil and health: Summary of the III. international conference on virgin olive oil and health consensus report. *Nutrients* 2019; 11: 2039, doi: 10.3390/nu11092039
- Gencer, B. et al.: Effect of long-term marine ω -3 fatty acids supplementation on the risk of atrial fibrillation in randomized controlled trials of cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2021; 144: 1981–1990
- Geleijnse, J. M. et al.: Blood pressure response to fish oil supplementation: meta regression analysis of randomized trials. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1493–1499
- Gross, B. W.: Omega-3 fatty acids supplementation and warfarin: a lethal combination in traumatic brain injury. *J. Trauma Nurs.* 2017; 24: 15–18
- Harris, W. S. et al.: Red blood cell polyunsaturated fatty acids and mortality in the Women's Initiative Memory Study. *J. Clin. Lipidol.* 2017; 11: 250–259
- Harris W. S. et al.: Erythrocyte long-chain omega-3 fatty acid levels are inversely associated with mortality and with incident cardiovascular disease: The Framingham Heart Study. *J. Clin. Lipidol.* 2018; 12: 718–727
- Heude, B. et al.: Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes – the EVA study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003; 77: 803–808
- Hollstein, T.: Gesättigte Fette nicht verteufeln. *Deutsches Ärzteblatt* 2021; 118: A359–A363
- Hooper, L. et al.: Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020, 8: CD011737, doi: 10.1002/14651858.CD011737.pub.3
- Horikawa, C. et al.: Cross-sectional association between serum concentrations of n-3-long chain PUFA and depressive symptoms: results in Japanese Community dwellers. *Br. J. Nutr.* 2016; 115: 672–680
- Itariu, B.K. et al.: Long-chain n-3 PUFAs reduce adipose tissue and systemic inflammation in severely obese nondiabetic patients: a randomized controlled trial. *Am.J.Clin.Nutr.* 2012; 96: 1137–1149
- Jernerer, F. et al.: Brain atrophy in cognitively impaired elderly: the importance of long-chain ω -3 fatty acids and B vitamin status in a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015; 102: 215–221
- Kalmijn, S. et al.: Poly-unsaturated fatty acids, antioxidants, and cognitive function in very old men. *Am. J. Epidemiol.* 1997; 145: 33–41
- Kalmijn, S.: Fatty acid intake and the risk of dementia and cognitive decline: A review of clinical and epidemiological studies. *J. Nutr. Health Aging* 2000; 4: 202–207
- Kannel, W. B. et al.: Risk factors in coronary heart disease. An evaluation of several serum lipids as predictors of coronary heart disease; the Framingham study. *Ann. Intern. Med.* 1964; 61: 888–899
- Kleber, M. E. et al.: Omega-3- fatty acids and mortality in patients referred for coronary angiography. The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis* 2016; 252: 175–181
- Kris-Etherton, P. M. and Krauss, R. M.: Public health guidelines should recommend reducing saturated fat consumption as much as possible: YES. *Am. J. Clin. Nutr.* 2020; 112: 13–18
- Kwantes, J. M. and Grundmann, O.: A brief review of krill oil history, research, and the commercial market. *J. Diet Suppl.* 2015; 1: 23–35
- Laidlaw, M. et al.: A randomized clinical trial to determine the efficacy of manufacturer's recommended doses of omega-3- fatty acids from different sources in facilitating cardiovascular disease risk reduction. *Lipids in Health and Disease* 2014; 13: 99
- Liao, Y. et al.: Efficacy of omega-3 PUFAs in depression: a meta-analysis. *Transl. Psychiatry* 2019; 9: 190
- Marcelino, G.: Effects of olive oil and its minor components on cardiovascular disease, inflammation and gut microbiota. *Nutrients* 2019; 11: 1826, doi: 10.3390/nu11081826
- Marchioli, R. et al.: Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002; 105: 1897–1903
- Middleton, P. et al.: Omega-3- fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 11: CD003402, doi: 10.1002/14651858.CD003402.pub.3
- Minton, S. T. et al.: Comparative membrane incorporation of omega-3- fish oil triglyceride preparations differing by degree of re-esterification: a sixteen week randomized intervention trial. *Plos One* 2023; 18: e0265462. Doi.org/10.1371/journal.pone.0265462
- Mozaffarian, D. et al.: Effectiveness of a novel ω -3 krill oil agent in patients with severe hypertriglyceridemia: a randomized clinical trial. *JAMA Netw. Open* 2022; 5: e2141898 doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.41898
- Neubronner, J. et al.: Enhanced increase of omega-3 index in response to long-term n-3 fatty acid supplementation from triacylglycerides versus ethyl esters. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2011; 65:247–254

- Nguyen, Q. V. et al.: Enhancing omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid content of dairy-derived foods for human consumption. *Nutrients* 2019, 11, 743
- Nishihira, J. et al.: Association between serum omega-3 fatty acid levels and cognitive functions among community-dwelling octogenarians in Okinawa, Japan: The KOCO Study. *J. Alzheimers Dis.* 2016; 51: 857–866
- Pinto, T. J. P. et al.: Serum n-3-polyunsaturated fatty acids are inversely associated with longitudinal changes in depressive symptoms during pregnancy. *Epidemiol. Psychiatr. Sci.* 2017; 26: 157–168
- Pryce, R. et al.: The use of fish oil with warfarin does not significantly affect either the international normalised ratio or incidence of adverse events in patients with atrial fibrillation and deep vein thrombosis: a retrospective study. *Nutrients* 2016; doi: 10.3390/nu8090578
- Rauch, B. et al.: OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effects of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010; 122: 2152–2159
- Richter, V. und Hamm, M.: Omega-3-Fettsäuren und Resolvine: Implikationen für die Atherosklerose-Prävention. *Perfusion* 2012; 25: 144–151
- Romano, C. et al.: Usefulness of omega-3 fatty acid supplementation in addition to mesalazine in maintaining remission in pediatric Crohn's disease. A double-blind, randomised, placebo-controlled study. *World J. Gastroenterol.* 2005, 11: 7118–7121
- Sala-Vila, A. et al.: Impact of α -linolenic acid, the vegetable ω -3-fatty acid, on cardiovascular disease and cognition. A meta-analysis. *Adv. Nutr.* 2022; 13: 1584–1602
- Shulkin, M. et al.: n-3 fatty acid supplementation in mothers, preterm infants, and term infants and childhood psychomotor and visual development: a systematic review and meta-analysis. *J. Nutr.* 2018; 148: 409–418
- Sigaux, J. et al.: Impact of type and dose of oral polyunsaturated fatty acids supplementation on disease activity in inflammatory rheumatic diseases: a systemic literature review and meta-analysis. *Arthritis Res. Ther.* 2022a; 24:100 doi: 10.1186/s13075-022-02781-2
- Sigaux, J. et al.: Serum fatty acid profiles are associated with disease activity in early rheumatoid arthritis: results from the ESPOIR cohort. *Nutrients* 2022b; 14: 2947
- Simmonds, L. A. et al.: Omega-3 fatty acid supplementation in pregnancy – baseline omega-3 status and early preterm birth: exploratory analysis of a randomised controlled trial. *BJOG* 2020; 127: 975–981
- Skulas-Ray, A. C. et al.: Omega-3 fatty acids for the management of hypertriglyceridemia: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2019; 140: e673-e691, doi: 10.1161
- Stossier, H. und Bayer, W.: Studie zum Einfluss von Leinöl und Fischöl als Quellen für Omega-3-Fettsäuren auf den Fettsäurestatus. *Zs. f. Orthomol. Med.* 2009; 7: 11–15
- Van Soest, A. P. M. et al.: Positive effects of folic acid supplementation on cognitive decline are dependent on ω -3 fatty acid status: a post hoc analysis of the FACIT trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2021; 113: 801–809
- von Schacky, C.: Omega-3 Index in 2018/19. *Proc. Nutr. Soc.* 2020; 11: 1–7
- Worm, N. et al.: Gesättigte Fettsäuren und kardiovaskuläres Risiko. Ist eine Revision der Ernährungsempfehlungen angezeigt? *Herz* 2022; 47: 354–365
- Yokoyama, M. et al.: Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): A randomized open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369: 1090–1098
- Yurko-Mauro, K. et al.: Similar eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid plasma levels achieved with fish oil or krill oil in a randomized double-blind four-week bioavailability study. *Lipids in Health and Disease* 2015; 14:99
- Zhang, X. et al.: Omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and blood pressure: a dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Am. Heart Assoc.* 2022; 11: e0250071. doi: 10.1161/JAHA.121.025071

Impressum

Autor

Dr. rer. nat. Wolfgang Bayer

Verantwortlich

Prof. Dr. med. MSc. Matthias Willmann

Herausgeber

LABOR DR. BAYER
Kompetenzzentrum für komplementär-
medizinische Diagnostik der SYNLAB
MVZ Leinfelden-Echterdingen GmbH

Nikolaus-Otto-Straße 6
D-70771 Leinfelden-Echterdingen

Telefon +49 711 164 18-0
Telefax +49 711 164 18-18
info@labor-bayer.de
www.labor-bayer.de

© 2024 SYNLAB Holding Deutschland GmbH

Bildnachweise

stock.adobe.com:
©BRAD (*Titelseite*)
©julijadmi (*Seite 3*)
©kucherav (*Seite 15*)

Gestaltung und Satz

Himbeerrot GmbH, Ludwigsburg

Labor Dr. Bayer – Ihr Speziallabor für Diagnostik in der Naturheilkunde und Präventivmedizin

Weiterführende Fachinformationen & Publikationen:

- Allergiediagnostik
- Aminosäuren
- Darm-Mikrobiom-Diagnostik
- Fettsäuren
- Hormone/Neurotransmitter
- Immundiagnostik
- Infektionsdiagnostik
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren
- Mineralstoffe und Spurenelemente
- Nahrungsmittelunverträglichkeiten
- Nutrigenomik
- Oxidativer/nitrosativer Stress
- Mitochondrienfunktionstestung
- Säure-Basen-Haushalt
- Schwermetalle
- Speicheldiagnostik
- Stuhldiagnostik
- Vitamine

**Rufen Sie uns an oder schreiben Sie uns,
wir beraten Sie gern.**

**Telefon +49 711 164 18-0
info@labor-bayer.de**

LABOR DR. BAYER
Kompetenzzentrum für komplementärmedizinische Diagnostik
der SYNLAB MVZ Leinfelden-Echterdingen GmbH
Nikolaus-Otto-Straße 6
D-70771 Leinfelden-Echterdingen