

# Omega-3 en Omega-6 Vetturen (EPA, DHA, GLA)



## Introductie

Omega-3 en omega-6 vetturen zijn meervoudig onverzadigde vetturen (PUFA's, polyunsaturated fatty acids). Deze bestaan uit omega-3 vetturen (alfa-linoleenzuur (ALA), eicosapentaeenzuur (EPA), docosahexaeenzuur (DHA) en omega-6 vetturen (linolzuur, arachidonzuur (AA), gamma-linoleenzuur (GLA) en dihomo-gammalinoleenzuur (DGLA)). Omega-3 en 6 zijn essentiële componenten van de fosfolipide dubbellaag van celmembranen. De PUFA's bepalen de vloeibaarheid van het membraan en cellulaire activiteiten, bovendien zijn ze een vereiste voor normale signaaltransductieprocessen en beïnvloeden de acties van membraangebonden enzymen en receptoren. Omega-3 en -6 zijn onder andere grondstoffen voor de aanmaak van eicosanoiden die belangrijk zijn voor de regulatie van ontstekingsreacties. Vooral met de regulatie van ontstekingsreacties spelen PUFA's een belangrijke rol in verschillende ontstekingsziekten van gewrichten, huid, luchtwegen, darmen, huid en het centraal zenuwstelsel. In zenuwweefsel genereren DHA en EPA bovendien (neuro)protectines en resolvines die (ontstekings)pijn tegengaan.

Daarnaast beschermen omega-3 vetturen tegen hart- en vaatziekten, spelen een rol in pre- en postnatale hersenontwikkeling, depressies, neurodegeneratie en neurocognitieve problemen.

Het omega-6 vetzuur GLA is een omega-6 vetzuur dat, in tegenstelling tot het omega-6 vetzuur AA, een ontstekingsremmende functie heeft, vergelijkbaar met omega-3 vetturen. GLA wordt door de ontstekingsremmende eigenschappen en omdat het de vochtbalans in de huid ondersteunt veel gebruikt bij huidaanandoeningen.

## Werkingsmechanisme

Omega-3 en omega-6 vetturen zijn meervoudig onverzadigde vetturen (verder te noemen PUFA's, polyunsaturated fatty acids). Deze bestaan uit:

### Omega-3 vetturen

Alfa-linoleenzuur (ALA, 18:3n-3)  
Eicosapentaeenzuur (EPA, 20:5n-3)  
Docosahexaeenzuur (DHA, 22:6n-3)

### Omega-6 vetturen

Linolzuur (LA, 18:2n-6)  
Arachidonzuur (AA, 20:4n-6)  
Gamma-linoleenzuur (GLA, 18:3n-6)  
Dihomo-gammalinoleenzuur (DGLA, 20:3n-6)

Aanvankelijk werd aangenomen dat alleen de voorloperstoffen ALA en LA essentieel zijn voor de mens, maar de andere PUFA's worden vaak ook beschouwd als de essentiële voedingsstoffen. De mens beschikt wel over enzymen (desaturases, elongases) die deze voorlopers kunnen metaboliseren, maar een groot aantal studies heeft uitgewezen dat de omzettingen van ALA naar EPA en DHA, maar ook van LA naar GLA, zeer inefficiënt verlopen bij de mens. Van ALA wordt 0.2-8% omgezet in EPA en slechts 0 tot 4% in DHA [1, 2]. De omzetting wordt belemmerd door onder andere enzyminhibitie door omega-6 vetturen, een gebrek aan cofactoren en alcohol. Deze moeizame omzetting maakt het de vraag of consumptie van ALA leidt tot voldoende verhoging van de spiegels van EPA en DHA. Omega-3 vetturen worden ze als nutritioneel essentieel beschouwd en we zijn dus afhankelijk van exogene bronnen [3], voornamelijk uit vette vis en zeevoedsel.

Lage keten vetturen waaronder DHA, EPA en AA zijn belangrijke componenten van neuronale membranen, bovendien hebben EPA en DHA invloed op ontsteking en cardiovasculaire gezondheid [4].

De grootste concentratie DHA in het lichaam bevindt zich in hersenen, zenuwstelsel en retina, waar het is ingebouwd in cellulaire en intracellulaire membranen (fosfolipiden), synapsen, fotoreceptoren en de myelineschede rondom zenuwen [5]. Vetzuren zijn van belang voor de signaaloverdracht, voldoende inname van DHA is daarom cruciaal voor een goede opbouw en werking van het (centrale) zenuwstelsel. Met name DHA is essentieel voor een goede neurologische en visuele ontwikkeling tijdens de foetale fase en vroege kindertijd [4, 6].

Verlies van DHA uit de membranen wordt niet alleen met verslechterde vloeibaarheid van de synaptische membranen geassocieerd, maar ook met afname van antioxiderende enzymen, opruimers van amyloïde eiwit, hippocampale zenuwgroei, en met verhoogde oxidatie van lipidemembranen, ischemische schade, synaptisch verlies en vorming van amyloïde [5].

Een langdurig suboptimale inname van DHA (en EPA) verhoogt de kans op stoornissen op het gebied van ontwikkelingsstoornissen op kinderleeftijd zoals ADHD, depressies, schizofrenie, cognitieve achteruitgang en metabool syndroom [4, 6, 7].

### **Ontstekingsregulerend**

Resoleomics is het evolutionaire mechanisme achter het herstel van homeostatische balans na letsel, ontsteking en infectie. Een verstoorde omega-3/ -6 balans verstoort de natuurlijke resoleomics. De eicosanoïden-switch speelt hierin een belangrijke rol. Eicosanoïden uit omega-6 vetzuren zorgen dat de ontsteking van start gaat en zijn dus ontstekingsbevorderend. Om de ontsteking te remmen en genezing te bevorderen, switcht het lichaam naar eicosanoïden uit omega-3, om het ontstekingsproces te stoppen. Wanneer er niet voldoende omega-3 beschikbaar is, kan het lichaam de ontsteking niet stoppen en ontstaat een chronische (laaggradige) ontsteking [8].

Zowel omega-3 als omega-6 vetzuren zijn precursors van eicosanoïden, waaronder prostaglandinen, lokale signaalstoffen, die fysiologische processen reguleren. Ook de lipoxinen, resolvines, protectines en maresines spelen een belangrijke rol bij het reguleren van verschillende aspecten van de ontstekingsreactie. Deze eicosanoïden afkomstig van EPA (type 3 en 5) zijn antagonisten van eicosanoïden (type 2 en 4) uit AA, ze voorkomen overmatige ontsteking, trombose en vaatvernauwing [9–13].

Niet alleen omega-3 speelt hier een rol, suppletie van het omega-6 vetzuur gamma linoleenzuur (GLA) leidt tot een verhoging van de natuurlijke remmers van leukotriënen in ontstekingscellen [14, 15]. GLA wordt in het lichaam omgezet tot de actieve vorm

Dihomogamma linoleenzuur (DGLA), dit concurreert met AA om COX en LOX (beide eicosanoïde enzymen) en remt het vrijkomen van AA uit de celmembranen. Zo ondersteunt GLA de anti-inflammatoire werking van de omega-3 vetzuren [16–18].

De samenstelling van de vetzuren in het celmembraan bepaalt het type eicosanoïden dat tijdens ontstekingsprocessen worden aangemaakt. Als deze samenstelling in balans is, verloopt de ontstekingsreactie naar behoren. Wanneer tijdens een ontsteking AA in het membraan overheerst, kan een overschot aan ontstekingsbevorderende eicosanoïden ontstaan, zoals prostaglandine E2 (PGE2). Wanneer het niveau van EPA, DHA en DGLA op peil is, worden de balans tussen de inflammatoire eicosanoïden en de anti-inflammatoire eicosanoïden hersteld en de ontstekingsreactie, bloeddruk en bloedstolling worden weer beter gereguleerd.

### **Immunomodulerend**

Naast beïnvloeding van ontstekingsprocessen via de eicosanoïdenstofwisseling kunnen essentiële vetzuren GLA, EPA en DHA ook directe effecten uitoefenen op het immuunsysteem en ontstekingsreacties. Zo remmen de vetzuren de productie van inflammatoire cytokines via onder andere NF-kB (nuclear factor kappa-B) en TNF $\alpha$  (tumor necrosisfactor alfa). Vanwege deze effecten zijn de vetzuren immunomodulerend [12, 19].

## Antioxidatief

Omega-3 vetzuren hebben antioxidatieve eigenschappen, wellicht via de anti-inflammatoire mechanismes wat leidt tot verminderde aanmaak van ROS en verhoogde aanmaak van antioxidatieve enzymen [20].

Krillolie bezit eveneens antioxidatieve eigenschappen, mede door de grote biologische beschikbaarheid van de, van nature aanwezige, antioxidanten. De belangrijkste antioxidanten zijn canthaxanthine en astaxanthine. Astaxanthine is het belangrijkste rode pigment in zeedieren. Het geeft onder andere zalm en garnalen hun roze kleur. Astaxanthine beschermt de vetzuren in de celmembraan tegen het radicalen en remt tevens de productie van diverse pro-inflammatoire substanties zoals iNOS (induceerbaar stikstofoxidesynthase), PGE2 en TNF $\alpha$ . Astaxanthine kan de bloed-hersenbarrière passeren en is daarom mogelijk ook een belangrijk antioxidant in hersenweefsel [21].

## Cardiovasculair

Allereerst werken omega-3 vetzuren als ontstekingsremmer waardoor ze het risico op CVZ verminderen. Ontstekingen in de arteriële endotheelcellen zijn namelijk een van de risicofactoren voor CVZ [22].

Bovendien verminderen omega-3 vetzuren de arteriële stijfheid en vernauwing van vaten [22]. Stikstofoxide (NO) is een belangrijke factor voor vaatconstrictie/relaxatie. Omega-3 vetzuren kunnen NO-synthese bevorderen waardoor het de vaatvernauwing beïnvloed [2]. Bovendien vertraagt omega-3 suppletie de hartslag en bloeddruk, dit zijn risicofactoren voor CVZ-morbiditeit en mortaliteit [23, 24]. Dit effect komt waarschijnlijk door indirecte factoren zoals de invloed op de NO-synthese en door directe modulatie van de hart elektrofysiologie. Daarbovenop lijkt de effectiviteit van het hart verhoogd te worden door omega-3 consumptie door verminderde systemische vaatresistentie en betere diastolische vulling [2].

Door het effect op de vetzuurhuishouding hebben omega-3 vetzuren een beschermende werking tegen arteriosclerose [22]. Omega-3 suppletie verlaagd de triglyceride en cholesterolwaarden [25]. Mechanismes die hierbij een rol spelen zijn een verhoogde vetzuurverbranding in de lever en in vetcellen, en verminderde de novo productie van triglyceriden door omega-3 vetzuren [2].

## Aanmaak en aanvoer van omega-3 en omega-6 vetzuren

Het lichaam kan zelf geen omega-3 en omega-6 vetzuren aanmaken, het worden daarom ook essentiële vetzuren genoemd omdat ze in de voeding moeten voorkomen.

## Evolutionair kader

Wanneer we teruggaan naar onze evolutionaire roots zien we dat toen onze voorouders van de Afrikaanse savanne verhuisden naar de nabijheid van zeeën, rivieren en meren (land-waterecosysteem) er een groeispurt van de hersenen plaatsvond [26]. Onze hersenen hadden een groot groeipotentieel dat door de aanwezigheid van omega-3 visvetzuren en hersenselectieve nutriënten floreerde. Met name het omega-3 vetzuur DHA lijkt een belangrijke rol te hebben gespeeld in de ontwikkelen van de hersenen van de mens. Algen, vis, schelpdieren, zeevruchten, water- en kustplanten zijn belangrijke bronnen van DHA. Lees meer in dit artikel:

<https://www.naturafoundation.nl/kenniscentrum/artikelen/20627/optimale-hersensterofwisseling-evolutionaire-achtergrond#>

## Voedingsbronnen van vetzuren

Met een Westers voedingspatroon haalt men (ruim) voldoende LA uit plantaardige oliën en vetten en AA uit vlees, terwijl consumptie van ALA uit lijnzaadolie, canolaolie en andere plantaardige bronnen en EPA en DHA uit zeevoedsel, vette vis en algen, achterblijft. GLA komt van nature voor in de vetzuurfracties van sommige plantaardige zaadoliën, zoals teunisbloemolie, borageolie, zwarte besolie en hennepzaadolie [16].

Het mediterrane dieet heeft een goede vetzuursamenstelling om een gunstige omega-6/-3 ratio te bereiken [27]. Een hogere, ongunstige, ratio tussen omega-6 en omega-3 vetzuren in voeding bevordert onder meer ontstekingen en is geassocieerd met vele chronische ontstekings-gerelateerde ziekten, waaronder reumatoïde artritis en de ziekte van Crohn [28, 29]. Suppletie kan helpen deze optimale ratio te bereiken.

## Stofwisseling

Het metabolisme van omega-3-vetzuren is afhankelijk van andere voedingsstoffen, in het bijzonder omega-6-vetzuren, omdat ze concurreren voor dezelfde enzymen en transportsystemen. Delta-6-desaturase (D6D) is het enzym dat zowel de omzetting van LA naar DGLA reguleert als de omzetting van ALA naar (uiteindelijk) EPA. D6D is het snelheidslimiterende enzym dat een grotere affiniteit heeft voor ALA dan voor linolzuur. Echter substraatcompetitie (competitie tussen omega-3 en omega-6 vetzuren voor hetzelfde enzym) en enkele andere factoren zorgen voor een verminderde omzetting van ALA naar EPA & DHA [30, 31].

## Biologische beschikbaarheid

In krill omega-3 fosfolipiden is DHA/ EPA vooral gebonden aan fosfatidylcholine. De fosfolipidenvorm in krill komt overeen met de lichaamseigen vorm en heeft daarmee ten opzichte van de triglyceridenvorm in visolie een betere biologische beschikbaarheid [32]. Dit is zeer belangrijk voor de bouw, functie en bescherming van onze celmembranen in het algemeen en de zenuw- en hersencellen in het bijzonder.

In fosfolipiden zijn essentiële vetzuren, choline en een fosfaatgroep gebonden aan een glycerolmolecule. Het molecuul heeft een hydrofiele kop en een hydrofobe staart (bestaande uit twee vetzuurmoleculen). In het lichaam gaan fosfolipiden daarom met hun staarten naar elkaar toe zitten, en vormen zo een dubbele laag; de celmembraan. Alle celmembranen van alle cellen in het lichaam, maar ook de membranen van diverse organellen in de cel, zoals de mitochondriën, liposomen en het endoplasmatisch reticulum bestaan voor uit fosfolipiden.

Door de speciale structuur (de vetoplosbare en wateroplosbare kant) vormen fosfolipiden in een oplossing gemakkelijk emulsies. Daardoor is de absorptie van de krillolievetzuren in het darmkanaal gemakkelijk [33]. Vanwege de fosfolipidenstructuur worden deze vetzuren ook gemakkelijker ingebouwd in de celmembraan en de membranen van organellen [34]. Bovendien kan alleen de lysophosphatidylcholine vorm (de fosfolipidevorm) van DHA worden opgenomen door de hersenen, niet het vetzuur zelf [35].

## Tekorten

In westerse voeding is de verhouding tussen omega-6- en omega-3 vetzuren ongeveer 16:1, terwijl een verhouding van 1:1 tot 5:1 wenselijk is [3, 36]. Een westers voedingspatroon wordt gekenmerkt door onder andere een hoge vleesconsumptie en een lage visconsumptie, vis uit de visagricultuur en toegevoegde omega-6 vetzuren in bewerkte producten [37].

## Vetzuurinname in Nederland

De Gezondheidsraad adviseert volwassenen om per dag 200 milligram omega 3-vetzuren uit vis (visvetzuren) binnen te krijgen. Deze aanbeveling kan worden gehaald door per week 1 portie vis te eten, bij voorkeur vette vis, zoals haring of zalm.

Uit de Voedselconsumptiepeiling 2007-2010 blijkt dat de inname van visvetzuren bij mannen (19-69 jaar) gemiddeld 75-133 mg visvetzuren per dag is. De inname van vrouwen is vergelijkbaar, namelijk 76-133 mg per dag. Dit is inclusief supplementen en ligt dus nog flink onder de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid.

## Vegetariërs en veganisten

ALA-rijke plantaardige bronnen, onderdeel van het vegetarische c.q. veganistisch menu, zijn ontoereikend om in de omega-3-behoefte te voorzien, toe te schrijven aan de inefficiënte lichaamseigen conversie van ALA naar EPA en DHA. ALA draagt weinig bij aan circulerend DHA, wanneer het wordt toegevoegd aan een dieet dat rijk is aan LA [38].

## DHA

In Nederland is de gemiddelde inname van DHA uit voeding (circa 85 mg per dag bij volwassenen) ontoereikend om in de DHA-behoefte te voorzien, vooral in situaties waarbij de DHA-behoefte verhoogd is, zoals tijdens de zwangerschap, baby- en peutersijd [39], bij het ouder worden [40] en bij aandoeningen die gepaard gaan met oxidatieve stress [41].

## Vetzuurverhouding

De behoefte aan (omega-3) vetzuren stijgt bij een hogere inname van het omega-6 vetzuur AA. Delta-6-desaturase wordt geremd door allerlei voedingsfactoren, zoals: consumptie van transvetzuren, verzadigde vetten en alcohol, maar ook tekorten aan zink, magnesium, vitamine C, vitamine B3 en/of vitamine B6. Omgevingsfactoren zoals stress en roken remmen de omzetting en ook metabole factoren, zoals insulineresistentie, hypertensie en gebruik van de medicijnen speelt een rol. Hierdoor neemt de behoefte aan EPA, DHA en GLA toe [16, 42].

## Suppletie

Door een verschoven omega-3 tot omega-6 vetzuurverhouding in het huidige Westerse voedingspatroon kan het suppleren van de essentiële vetzuren de uitkomst bieden.

## Omega-3 vetzuren

DHA is het meest complexe vetzuur van alle omega-3-vetzuren omdat het de meeste dubbele bindingen & langste vetzuurketen heeft. Zowel de conversie van ALA naar EPA als de route van EPA naar DHA is zeer inefficiënt. Echter, de conversie van DHA naar EPA verloopt gemakkelijk, vindt plaats naar (lichaams)behoefte. Rechtstreekse suppletie met DHA heeft in enkele gevallen dan ook de voorkeur omdat het effectiever is dan EPA-suppletie. Afhankelijk van de toepassing kan EPA, DHA of fosfolipiderijke krillolie worden ingezet [6, 40].

## Vorm

EPA en DHA komen in vis in triglyceridenvorm voor. Dit is de natuurlijke vorm die al miljoenen jaren in het menselijk voedingspatroon aanwezig is en die het menselijk lichaam zeer goed kan verwerken. In normale omstandigheden is de triglyceride vorm de optimale vorm van suppletie. De fosfolipide vorm wordt nog beter opgenomen en dat maakt krill dus de superieure vorm voor suppletie.

De alternatieve synthetische vorm van vetzuren ethylesters zijn verkrijgbaar in supplementen. De vorm is inmiddels achterhaald maar werd toegepast om de EPA en DHA verhouding/concentratie bij te stellen en om de typische geur van visolie te voorkomen. Tegenwoordig zijn er andere, betere, technieken om deze eigenschappen te verwerven waarbij de natuurlijke vorm van de vetzuren wordt behouden [43]. Bovendien heeft de ethylestervorm een minder goede biologische beschikbaarheid dan de natuurlijke triglyceridevorm [43-45].

## Bronnen van omega-3 vetzuursupplementen

### Algen

In ons ecosysteem zijn algen en andere fytoplankton de primaire producenten van EPA en DHA. Onderzoek bevestigt dat de gunstige werking van de omega-3 uit algen vergelijkbaar is aan die uit visolie [46]. Fytoplankton staat aan de basis van de mariene voedselketen. Hierdoor zijn ze, in tegenstelling tot vis, nauwelijks verontreinigd. Algen kunnen beschouwd worden als een zeer zuivere plantaardige bron van EPA en DHA. Door de plantaardige herkomst is algenolie geschikt voor vegetariërs en veganisten. Ook niet-viseters en mensen met een visallergie kunnen middels consumptie van algen of suppletie met algenolie een adequate omega-3-status bereiken.

### Krill

Ook krill (garnaalachtige zeediertjes) staat laag in de voedselketen en is dus een relatief zuivere bron van omega-3 vetzuren. EPA en DHA bij krill zijn ingebouwd in fosfolipiden, zoals fosfatidylcholine, fosfatidylserine, fosfatidylinositol en fosfatidylethanolamine. Fosfolipiden in het menselijk lichaam zijn onderdeel van het celmembraan dat alle celstructuren beschermt en zijn het medium waarin receptoren, transporteiwitten, ionkanalen en andere belangrijke cel eiwitten functioneren.

Krillolie wordt geproduceerd uit krill. Krill wordt gewonnen uit de poolwateren rond Antarctica en staat onder in de voedselketen, het is daardoor arm aan zware metalen, PCB's en andere contaminanten. Krillolie bevat van nature hoge concentraties astaxanthine, een natuurlijk antioxidant. De hoge antioxidatieve eigenschappen van deze olie dragen bij aan stabiliteit van krillolie [21].

### Vis

Vette vis, zoals makreel, forel, zalm, haring, witte tonijn en sardines produceren zelf geen EPA en DHA, maar krijgen het binnen via fytoplankton uit zee [47, 48].

Vis is een erg belangrijke voedingsbron voor de mens met een grote nutritionele waarde op het vlak van vetten, maar ook eiwitten, vetoplosbare vitaminen en mineralen zoals kalium, calcium, magnesium, fosfor, zink, selenium en koper [49]. Kweekvis bevat gewoonlijk een ongunstigere omega-3 tot omega-6 ratio vergeleken met wild gevangen vis [50]. Het soort vis dat het meest in Nederland wordt gegeten is haring, gevolgd door kabeljauw, koolvis en zalm [51].

## Kwaliteit van krill- en visolie supplementen

Neem bij voorkeur een product dat het MSC-keurmerk draagt, dat staat voor wild, traceerbaar en duurzaam. Het mag alleen vermeld worden op (producten van) zeevruchten en zeevoedsel dat uit de vrije natuur is gevangen op duurzame wijze, met minimale nevenschade aan andere vissoorten. (MSC.org). Bovendien is het belangrijk dat de olie gezuiverd is van verontreinigingen (zware metalen, dioxines, PCB's) en voldoende antioxidanten (gemengde tocoferolen) te bevatten om oxidatie tegen te beperken [52-54].

Omega-3 producten zijn door hun vele onverzadigde vetzuren gevoelig voor invloeden van zuurstof, licht en oxidatie. Vandaar dat het belangrijk is om hier rekening mee te houden bij productie, opslag en

verpakken. De totoxwaarde (totale oxidatie waarde) is een term die gebruik wordt bij omega-3 producten om een maat te hebben voor ongewenste oxidatieproducten. De totoxwaarde zegt dus iets over de versheid en kwaliteit van de visolie. Hoe lager de totoxwaarde hoe beter aangezien er dan minder oxidatie op is getreden. In de praktijk zijn producten met een hogere (dus slechte) totoxwaarde te herkennen aan de "visgeur" en bij drinkolie een slechte smaak. Gebruik van producten met een hoge totoxwaarde kan tevens leiden tot de visachtige oprispingen.

## Indicaties

Vetzuren, en met name de juiste balans in vetzuren, zijn belangrijk tijdens de volledige levensloop.

De juiste vetzuur-balans blijft gedurende het hele leven belangrijk voor het behoud van de juiste membraanvloeibaarheid, het voorkomen van ontstekingsstoornissen en het behoud van cardiovasculaire gezondheid [4]. Vette vis is daarom een belangrijk onderdeel van een gezonde, gevarieerde voeding maar omdat het behalen van een gunstige vetzuurbalans soms moeilijk is kan suppletie de uitkomst bieden. Vetzuren zijn onder andere goed voor het hart en dragen bij tot de instandhouding van:

- Normale triglyceriden gehalten in het bloed,
- De normale hersenfunctie,
- Een normaal gezichtsvermogen,
- De normale bloeddruk
- Cardiovasculaire aandoeningen

Een gezonde inname van zowel omega-6 als omega-3 vetzuren is onder andere een belangrijk onderdeel van de nutritionele preventie en behandeling van cardiovasculaire ziekten (CVZ) [55]. Het nemen van een omega-3 lijkt een effectieve manier om de cardiovasculaire gezondheid op de lange termijn te verbeteren, met name voor risicogroepen, zoals mensen die niet regelmatig vis eten en mensen met verhoogde triglyceridenwaarden [56].

Een hoger omega-3-niveau, gemeten in de rode bloedcelfosfolipiden, plasma of vetweefsel, is sterk gecorreleerd gebleken met lagere incidentie van fatale coronaire hartziekte [57]. Ook worden hogere DGLA-waarden in verband gebracht met een lagere incidentie van onder andere acute CVZ. Hierbij wordt ook voornamelijk gekeken naar de ratio's, een ongunstig DGLA/AA ratio voorspelt de mortaliteit van patiënten met CVZ [58].

Omega-3-vetzuren kunnen het hart beschermen door determinanten die tot hartklachten kunnen leiden aan te pakken. Zo zou een adequatere vetzuurbalans atherosclerose kunnen remmen, de endotheelfunctie kunnen verbeteren, arteriële stijfheid kunnen verminderen, de bloeddruk, hartslag en het risico op aritmieën kunnen verlagen en het risico op trombose, atriumfibrilleren en myocardinfarct tegen kunnen gaan [2, 59].

Een hoog cholesterolgehalte verhoogt het risico op coronaire hartziekten [60]. Wanneer het totaalcholesterol in het bloed met 1% afneemt, leidt dit tot een daling van 2 tot 3% in de sterfte aan coronaire hartziekten [61, 62]. Een verlaging van de cholesterolwaarden kan bereikt worden met omega-3 vetzuren [25].

Inname van 1,7 gram DHA, verkregen uit algen, werd in een meta-analyse in verband gebracht met een daling van de triglyceridewaarden met 15%, een toename van het HDL-cholesterol van 5% en een afname van het LDL-cholesterol van 8%, al deze effecten hebben een gunstig effect op het verloop van CVZ [63].

Bij een interventiestudie met patiënten met een recent myocardinfarct, van wie enkelen revascularisatie hadden ondergaan, nam het aantal hartstilstanden en de mortaliteit af in de groep die omega-3 gesuppleerd kreeg vergeleken met de placebogroep [64].

De American Heart Association (AHA) beveelt omega-3 aan om mortaliteit en ziekenhuisopnames te verminderen bij patiënten met hart en vaatziekten. De aanbevolen dosis is 1 gram totaal EPA en DHA per dag. Bovendien adviseert het AHA een dosis van 2-4 gram EPA+DHA bij mensen met hypertriglyceridemie. Er zijn zelfs positieve resultaten gezien bij patiënten die al optimale medische therapie genoten, bij een hogere dosering (4 g / dag) omega-3 vroeg na een hartinfarct of harttransplantatie [65, 66].

## **Neurale ontwikkeling en neurodegeneratie**

Epidemiologische studies tonen aan dat lage omega-3-niveaus overeenkomen met hogere prevalentie en ernst van neuro-psychiatrische aandoeningen, daarbij hebben interventiestudies met omega-3-suppletie positieve resultaten opgeleverd bij neuro-psychiatrische aandoeningen [67]. Bovendien kan de doorbloeding van de hersenen worden aangetast als gevolg van obesitas, cerebrovasculaire aandoeningen, hypertensie of diabetes mellitus type 2, met alle gevolgen van dien. Meervoudig onverzadigde vetzuren dragen bij aan het voorkomen hiervan [4].

## **Hersenontwikkeling**

Tekorten van omega-3 tijdens de ontwikkeling van de foetus en in de vroege kinderjaren kan nadelige effecten hebben op de ontwikkeling van de hersenen en neurologische ontwikkeling [68].

Een tekort aan lange-keten onverzadigde vetzuren tijdens de neurale ontwikkeling kan leiden tot ernstige aandoeningen zoals schizofrenie en aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD). Perinatale suppletie van lange-keten onverzadigde vetzuren kan de neurale ontwikkeling, en daarmee de cognitie en sensomotorische integratie, verbeteren [4]. De neurologische ontwikkeling wordt gunstig beïnvloed door perinatale DHA-voorziening. Hogere DHA-waarden in het navelstrengbloed heeft een positieve correlatie met de neurologische optimaliteitsscore van kinderen van ruim vijf jaar oud [69]. (Escolano-Margarit, 2011)

## **Gedragsstoornissen**

Kinderen met ADHD hebben lagere omega-3-bloedspiegels [70-72]. Gezonde schoolkinderen (7-9 jaar) met een lage DHA-bloedspiegel hebben, in vergelijking met kinderen met hogere DHA-bloedspiegels, meer moeite met lezen en een minder goed werkgeheugen; bovendien zijn ze emotioneel labiel en vertonen ze meer probleemgedrag. De Britse studie waarin dit is aangetoond, illustreert dat een verlaagde DHA-status ook significante effecten heeft op denken en gedrag van gezonde schoolkinderen zonder uitgesproken leer- en gedragsproblematiek zoals ADHD en dyslexie. Daarnaast is een positieve correlatie gevonden tussen de biologische beschikbaarheid van omega-3 en preventie en behandeling van dyslexie, dyspraxie, autisme en aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) [70].

Meerdere gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde interventie onderzoeken rapporteren de positieve effecten van omega-3-suppletie bij gedragsproblemen waaronder ADHD [71, 73, 74]. Omega-3 suppletie vermindert bovendien reactieve agressie en antisociaal gedrag bij kinderen [75, 76].



## **Cognitieve achteruitgang (leeftijdsgelateerd)**

De DHA en EPA-gehalten dalen met het ouder worden en laag zijn gebleken bij Alzheimer-patiënten [77, 78]. Ook DHA en EPA in het bloed zijn laag gebleken bij mensen met dementie [79]. Dat lijkt geen toeval: frequente visconsumptie vertraagt de cognitieve achteruitgang [80, 81] en verlaagt het risico op de ontwikkeling van aandoeningen als dementie, waaronder Alzheimer [5].

Het is waarschijnlijk dat oxidatieve- en ontstekingsprocessen en ischemische schade, wat omega-3 kan helpen voorkomen, onze neuronale cellen beschadigen. Bovendien stimuleert DHA de aanmaak van synapsen, bij veel cognitieve aandoeningen is het aantal synapsen verminderd. Omega-3 vetzuren zijn in staat de cognitieve achteruitgang te verhinderen door synapsvorming te stimuleren [82].

Studies rapporteren gunstige effecten van 1-2 gram omega-3 per dag op de cognitieve uitkomst en kwaliteit van leven bij patiënten met Alzheimer, vooral in een vroeg stadium en bij milde cognitieve achteruitgang [83–86]. Wanneer omega-3 vetzuren gebruikt worden voor de preventie van Alzheimer, worden krachtiger resultaten gezien als suppletie/visconsumptie vroeg in het leven wordt gestart dan wanneer op oudere leeftijd of na aanvang van Alzheimer wordt gestart.

Naast bij Alzheimers worden ook positieve resultaten gevonden van vetzuur suppletie bij Parkinsonpatiënten. Bij de ziekte van Parkinson kunnen effecten van omega-3 worden verwacht vanwege de neuro-protectieve effecten door het effect op oxidatieve stress en neuro-inflammatie. De CRP-waarden (ontstekingswaarden, C-reactive protein) en iNOS-activiteit dalen bij gebruik van omega-3, terwijl BDNF (brain-derived neurotrophic factor), glutathionconcentraties, antioxidantcapaciteit en dopaminerge signaaltransducties juist verhogen [67].

Een hogere inname van omega-3 vetzuren heeft, in observationele studies, geleid tot een en lagere prevalentie van Parkinson [87–89]. Suppletie met omega-3 zorgt voor een verbetering van Parkinson symptomen [90].

## **Psychiatrische of andere psychische aandoeningen**

Tijdens infecties zorgen inflammatoire factoren voor inflammatie, immunosuppressie, celdifferentiatie en celdood. Als de infectie is opgelost verdwijnen deze inflammatoire factoren uit de gezonde weefsels. In de hersenen zorgen de inflammatoire factoren voor metabole- en gedragsveranderingen zoals het verhogen van de thermoregulatie (koorts) en het zogenaamde ziektegedrag. Ziektegedrag wordt gekenmerkt doordat men zichzelf afzondert, een verminderde eetlust en bewegingsactiviteit.

Dit ziektegedrag is nuttig ter bevordering van het herstel en wordt veroorzaakt door pro-inflammatoire cytokines in de hersenen. Er zijn steeds meer aanwijzingen dat bij chronische psychologische aandoeningen pro-inflammatoire factoren aanwezig zijn in het brein waardoor nodeloos ziektegedrag wordt geïnduceerd. Bovendien zorgt de aanwezigheid van pro-inflammatoire cytokines in de hersenen voor oxidatieve schade, neurale celdood en neurodegradatie. Omega-3 vetzuren kunnen hierin een belangrijke rol spelen, vanwege de modulerende rol bij ontstekingen en celfuncties [17].

Essentiële vetzuren, met name AA en DHA, blijken bijvoorbeeld gemiddeld minder voor te komen in de rode bloedcellen van schizofreniepatiënten. Verstoringen van de vetzuur homeostase in het corticaal membraan zijn mogelijk een pathologisch aspect van schizofrenie [67].

Er is een positieve correlatie gevonden tussen de suppletie van omega-3 en preventie en behandeling van depressieve- en bipolaire stoornis, schizofrenie en autisme, ook zijn er veelbelovende resultaten behaald bij borderline persoonlijkheidsstoornis [6].

Zo toont gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken positieve resultaten van omega-3 suppletie bij schizofrenie [91-93]. In een onderzoek onder schizofreniepatiënten ervoer de omega-3-groep een grotere afname dan de placebogroep in de intensiteit van symptomen en vernamen ze een verbeterd niveau van functioneren. Dit effect werd gemerkt na een half jaar suppleren met omega-3 vetzuren [94]. Tevens toont een studie aan dat vetzuur suppletie de behoefte aan medicatie vermindert [95].

Voor jongeren met een verhoogd risico op psychotische stoornissen kan het een effectieve preventiemethode zijn. Omega-3 inname vermindert namelijk de progressie van de psychotische stoornissen [96].

Therapeutische doseringen bij psychische en psychiatrische aandoeningen kan oplopen tot 3 gram omega-3 vetzuren per dag.

### **Chronisch inflammatoire aandoeningen & auto-immuunziekten**

Chronische inflammatoire aandoeningen kunnen behandeld worden met omega-3 vetzuren vanwege de immuunmodulerende werking. Bij chronische ontstekingen wordt therapeutisch een dosering tot 3 gram omega-3 vetzuren ingezet. Ook het omega-6 vetzuur GLA speelt een belangrijke rol bij het verminderen van inflammatie bij verschillende aandoeningen.

### **Gewrichten**

Een dieetinterventie met mosselen verbeterde de algemene gezondheid, ziekteactiviteit, vermoeidheid en mate van pijn bij patiënten met reumatoïde artritis. Dit werd mogelijk (mede) veroorzaakt door de omega-3 vetzuren [97]. Omega-3 vetzuren hebben, zoals behandeld in het hoofdstuk 'werkingsmechanisme/ functie' een antinflammatoire en immuunmodulerende functie, waardoor het een positief effect heeft op ontstekingsziekten zoals reuma. Zo toont een studie een significant positief effect op ochtendstijfheid en pijnlijke gewrichten door suppletie van vis en visolie bij reumatoïde artritis [98]. Bij gebruik van visolie daalde het NSAID-gebruik aanzienlijk in meerdere onderzoeken [97, 98].

Ook suppletie met GLA verbetert reumatische ziekteactiviteit, vergelijkbaar met omega-3 vetzuur suppletie [99, 100].

Naast het anti-inflammatoire effect van omega-3 vetzuren lijkt de rol van vetzuren bij reumatoïde artritis uitgebreider. Uit celkweekstudies is blijkt namelijk dat omega-3 de expressie van ADAMTS-4 en -5 verlaagd. Dit zijn de belangrijkste kraakbeen-afbrekende enzymen. Ook de expressie van MMP-3 en -13 (matrixmetalloproteasen), bekende factoren bij artritis, daalde door toevoeging van omega-3 [101].

### **Zenuwstelsel**

Bij Multiple Sclerose (MS) treedt afbraak van de isolatielaag (demyelinisatie) van de zenuwen door auto-immunreacties op, de isolatielaag (myelineschede) van de zenuwen wordt aangetast, waardoor de zenuwfunctie vermindert [102]. Mogelijk zijn verhoogde ontstekingsmarkers en oxidatieve schade het mechanisme achter progressieve MS. Depressie en andere psychische problematiek wordt waargenomen bij de helft van de patiënten met MS, bovendien kan MS leiden tot insuline-deregulatie. Omega-3 suppletie kan een rol spelen om psychische problematiek te verminderen en het kan de insuline-regulatie verbeteren. Bovendien kan omega-3 suppletie een positief effect hebben bij MS via regulatie van cytokinen en immuunmodulatie [103].

Onderzoek toont aan dat MS gepaard gaat met een tekort aan essentiële vetzuren in erythrocytmembranen en plasmalipiden.

Suppletie van omega-3 vetzuren (500 mg DHA + 106 mg EPA) gedurende 12 weken leidde bij 30 patiënten, in combinatie met vitamine D3 (1250 µg tweemaal per week), tot een significante vermindering van invaliditeit-score vergeleken met placebo [103]. Uit een kleiner, 2-jarig onderzoek bleek dat suppletie van omega-3 vetzuren (0,9 g/dag) en vitamines resulteerde in een significante verlaging van de invaliditeit-score en bovendien werd gesuggereerd dat het in combinatie met voedingsadvies de klinische uitkomst van onlangs gediagnostiseerde MS-patiënten kon verbeteren [104].

## Huid

Omega-3 vetzuren hebben een grote rol in het onderhoud en immunologisch evenwicht van de huid. Het kan helpen bij de genezing van veel dermatosen door allerhande mechanismen. De remming van pro-inflammatoire eicosanoiden speelt een rol. Ook de remming van een overmaat aan pro-inflammatoire cytokines, waaronder TNF $\alpha$ , IFN- $\gamma$  en IL-12 speelt een rol bij het behouden van een goede huidconditie. Specifieker heeft omega-3 een rol bij de rijping en differentiatie van het stratum corneum, de bovenste huidlaag, maar ook bij het behoud van de natuurlijke barrière, onder andere door vorming en uitscheiding van lamellaire lichamen. De lamellaire lichaampjes worden uitgescheiden door keratinocyten in de huidlaag en vormen een lipide-membraan, bedoeld als water-barrière, om de huid-barrièrefunctie te handhaven [105].

Het effect van GLA-suppletie werd bestudeerd bij de behandeling van atopische dermatitis. Jongeren kregen tweemaal daags een dosis van 88 mg GLA, dit resulteerde in een vermindering van de dermatitis klachten [106]. Het verschil tussen omega-3 en GLA-suppletie werd onderzocht door Jung [107]. De interventie was vergelijkbaar effectief ten opzichte van de placebogroep. Dagelijkse suppletie met 2 g EPA & DHA of met 400 mg GLA vermindert inflammatoire en non-inflammatoire acne [107].

## Darmen

Gezien de ontstekingsregulerende effecten van vetzuren is het aannemelijk dat omega-3 vetzuren een positief effect heeft op ontstekingsziekten in de darm.

Een observationele cohortstudie toont aan dat de prevalentie van colitis ulcerosa lager is bij patiënten die veel omega-3-vetzuren consumeren [108]. Omega-3 vetzuren zouden dus een positief effect kunnen hebben op inflammatoire darmziekten.

## Luchtwegen

De omega-3: omega-6 vetzuurverhouding heeft invloed op cytokine-afgifte in menselijke alveolaire cellen [109]. Door een ongebalanceerde vetzuurconsumptie neemt het aantal ontstekingsziekten toe, waaronder bijvoorbeeld de luchtwegaandoening COPD [3]. De omvang van het effect van ongezonde voeding op de longfunctie is naar schatting vergelijkbaar met die van chronisch roken [110].

De vetzuurstatus bij volwassenen laat zien dat mensen met astma lagere omega-3 vetzuur-waarden hebben in bloedcellen [111]. Bovendien leidt een ongebalanceerde omega-3 tot omega-6 vetzuurinnname bij kinderen tot verhoogde incidentie en ernst van astma (binnenshuis) [112].

Een in vitro onderzoek toonde aan dat vervanging van toevoer van omega-6 voor omega-3 de afgifte van pro-inflammatoire cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-6 en IL-8) in alveolaire cellen aanzienlijk verminderde. Bij een omega-3: omega-6 ratio van 1:1 tot 1:2 verlagen proinflammatoire cytokines. Bij een ratio van 1:4 tot 1:7 worden proinflammatoire cytokines verhoogd [109]. In de longen werken omega-3 metaboliëten als vaat- en bronchusverwijders en zoals eerder beschreven hebben de vetzuren belangrijke ontstekingsremmende eigenschappen. De omega-3 metaboliëten resolvines en protectines ruimen bovendien ontstekingsmediatoren op en bevorderen genezing [113].

## **Obesitas, metabool syndroom, diabetes type 2**

Obesitas, insulineresistentie, diabetes en andere gezondheidsproblemen, behoren inmiddels tot de belangrijkste oorzaken van sterfte in ontwikkelde landen. Behalve gebrek aan beweging, speelt de consumptie van gemaksvoedsel, en daarmee verzadigde vetten, een belangrijke rol [114]. Insuline-resistentie wordt geassocieerd met opstapeling van fysiologisch actief vet met name in de buikholte. In dieronderzoek leidde suppletie met omega-3 tot een verbeterde insuline-gevoeligheid en een verlaagd gehalte van de biologisch actieve lipiden ceramide en diacylglycerolen, die de insulinesignaleringsroute remmen. Bovendien hebben omega-3 vetzuren waarschijnlijk effect op de expressie en secretie van adipocytokines, die een belangrijke rol spelen in onder andere het verzadigingsgevoel en de insulinegevoeligheid [115].

Bij humane interventie studies lijkt enkel suppletie van omega-3 vetzuren onvoldoende om gewichtsverlies te bevorderen en is een leefstijlverandering cruciaal. Omega-3 vetzuren hebben daarentegen wel een therapeutisch effect tegen obesitas gerelateerde complicaties zoals diabetes en hart- & vaatziekten [116].

## **PMS, dysmenorroe en mastalgie**

Mogelijk is een abnormaal vetzuurmetabolisme betrokken bij PMS [117]. Het lijkt erop dat omega-3-vetzuren niet alleen de psychiatrische symptomen van PMS, waaronder depressie, nervositeit, angst en gebrek aan concentratie, kan verminderen, maar ook de somatische symptomen, waaronder een opgeblazen gevoel, hoofdpijn en gevoelige borsten [118].

Tijdens een RCT met dagelijks 2 gram krillolie of visolie ervaarden beide groepen verbeteringen in gewicht, buikpijn en zwelling. Enkel de krill-groep ondervond significante verbeteringen in borstgevoeligheid, stress, prikkelbaarheid, depressie, zich slap voelen, gewrichtsongemakken en een opgeblazen gevoel. Daarnaast meldden zij verbeterde alertheid, energie en welzijn. Er werd bovendien peri-menstrueel minder pijnstilling gebruikt door de krill-groep [117].

Aanvullend zou GLA ingezet kunnen worden bij de behandeling van PMS-klachten. Een studie liet een significante verbetering zien van PMS duur en ernst, en een vermindering van irritatie gevoel door GLA-suppletie [119].

## **Menopauze (o.a. opvliegers)**

EPA (in de vorm van ethylesters) of placebo werd 8 weken genomen door 120 vrouwen tussen de 40 en 55 jaar met opvliegers. Het aantal en de ernst van opvliegers verminderde in de interventie -groep [120]. Behalve opvliegers, worden psychische problematiek en depressieve symptomen vaak waargenomen tijdens de overgang. Studies suggereren dat omega-3 depressie kunnen helpen verlichten. Honderdtwintig vrouwen van middelbare leeftijd met matige tot ernstige psychische problematiek kregen 8 weken ethylesters van EPA + DHA of placebo. Vrouwen met milde psychische problematiek bij aanvang hadden baat bij de interventie [121].

## **Vruchtbaarheid**

Uit een studie onder 100 vrouwen bleek dat de resultaten van kunstmatige bevruchting verbeterden bij een hoger omega-3 serumgehalte. Een verhoogde inname van omega-3 vetzuren kan gunstig zijn voor vrouwen die een vruchtbaarheidsbehandeling ondergaan [122].

## Niet-alcoholische leververvetting

Er is tot nog toe geen eenduidige behandeling voor niet-alcoholische leververvetting (NAFLD). Masterton [123] laat in een uitgebreide review van dierstudies zien dat omega-3 suppletie leververvetting kan tegengaan. Obese leptine-deficiënte muizen hebben, evenals mensen met obesitas, een verhoogde lever-lipogenese met ernstige leververvetting als gevolg. Meervoudig onverzadigde vetzuren verminderen in dieren obesitas-gerelateerde symptomen, zoals leververvetting en insulineresistentie, vermoedelijk door regulatie van metabole genen [124].

In een RCT met kinderen ontvingen kinderen met NAFLD een half jaar 250 en 500 mg DHA/ dag, wat leidde tot een significante vermindering van leververvetting en verbeterde de insulinegevoeligheid [125]. Verhoging van alanineaminotransferase (ALT) bij overgewicht, zonder andere chronische leverziekten, wijst op de aanwezigheid van NAFLD. Interventie met omega-3 vetzuren verlaagd de ALT-waarden na 12 maanden. Bovendien blijkt zelfs na 24 maanden de leververvetting verlaagd [126].

In een studie met 20 kinderen met NAFLD die 18 maanden 250 mg DHA gesuppleerd kregen werd onder andere een verbetering gezien in histopathologische parameters en inflammatoire macrofagen in de lever. Zo verbetert DHA de hepatocyt-overleving, moduleert het hepatische voorlopercel activatie en DHA moduleert inflammatie door macrofaag polarisatie. Dit is een resultaat van de interactie van DHA met GPR120 (G-eiwit-gekoppelde receptor 120) en NF- $\kappa$ B [127].

## Sikkelcelanemie

Sikkelcelziekte wordt veroorzaakt door een afwijking in het hemoglobine-gen. Hierdoor hebben de rode bloedcellen een sikkelvorm, waardoor ze sneller bloedvatafsluitingen veroorzaken. Bovendien hebben de rode bloedcellen een kortere levensduur waardoor er eerder een tekort ontstaat (anemie). De hoeveelheid omega-3 (DHA en EPA) vetzuren zijn aanzienlijk verminderd bij patiënten met de sikkelcelanemie, dit neemt toe met de leeftijd en correleert (in kinderen) met een toename in plasmaspiegels van de inflammatoire biomarker voor hart- en vaatziekten, hs-CRP [128].

Bloedcelaggregatie, hechting aan vasculair endotheel en ontsteking spelen een centrale rol in bloedvatafsluiting bij deze ziekte [129]. De anti-aggregatorische, anti-adhesieve, ontstekingsremmende en vaatverwijdende omega-3-vetzuren, en hun verhouding tot omega-6- vetzuren, kunnen invloed uitoefenen op sikkelcelziekte vanwege hun rol als precursors voor ontstekingsremmende, analgetische en pro-resolving mediators die door deze vetzuren op de plaats van ontsteking worden genereerd [128].

Veel van deze ontstekingsprocessen die zijn gedocumenteerd bij sikkelcelanemie kunnen worden tegengegaan door EPA en DHA. Mogelijk kan suppletie de pijn bij sikkelcelanemie verminderen [128, 129].

## Leeftijdsgelateerde maculadegeneratie

Observatiestudies laten zien dat een voedingspatroon rijk aan omega-3 vetzuren en olijfolie de kans op leeftijdsgelateerde maculadegeneratie (AMD) verminderen [130, 131]. DHA is aanwezig in de fotoreceptoren en draagt bij aan de differentiatie, instandhouding en bescherming van de cel, evenals de retinale functie. Oxidatie van DHA in de fotoreceptor lijkt gerelateerd te zijn aan AMD [132, 133]. AMD wordt gekenmerkt door ontstekingen, omega-3 vetzuren EPA en DHA hebben ontstekingsremmende eigenschappen en kunnen dus een belangrijke rol spelen in de preventie van AMD [134]. De antioxidatieve en ontstekingsremmende rol van omega-3 vetzuren bij AMD kan worden ondersteunt door bijvoorbeeld zink en vitamine C. (AREDS. 2001) Ten slotte verhoogt omega-3 de dichtheid van het maculapigment wat een neurobeschermende functie heeft tegen oxidatieve stress en ontstekingen [135].

## Wondheling

Resoleomics is het mechanisme dat er (middels de eicosanoïden-switch) voor zorgt dat wondherstel gestart en tijdig gestopt wordt. Dit kan enkel werken als de vetzuurstatus in balans is [8].

Wondheling doorloopt vier fases, beginnende bij hemostasis waarbij bloedvaten vernauwen en bloed stolt. De tweede stap is de ontstekingsfase waarbij immuuncellen de wond infiltreren, waaronder

polymorfonucleaire leukocyten (PMN). Stap drie is de proliferatie fase waarbij nieuw weefsel wordt gevormd, gevolgd door de vervormingsfase waarna het wondhelingsproces klaar is [136]. In geval van bijvoorbeeld ulcers waarbij het wondgenezingsproces niet goed wordt doorlopen en de wond in de ontstekingsfase blijft steken, is de wond gevuld met PMNs. Deze immuuncellen scheiden mogelijk overmatige hoeveelheden proteasen, zoals matrix metalloproteïnase-8 en neutrofielenelastase, uit, met weefselvernietiging en aanhoudende ontsteking tot gevolg [137]. Omega-3 vermindert in ontstekingsmodellen ontstekingsreacties en PMN-transmigratie over het endotheel [11].

## Chronische periodontitis

In combinatie met aspirine leidt omega-3 mogelijk tot een succesvolle reductie van tandvleesontsteking en pocketdiepte en een verbeterde aanhechting na tand-transplantatie. De gingivale creviculaire vloeistof liet een modulatie van IL-1 $\beta$  en IL-10 zien. IL-1 $\beta$  ondersteunt mogelijk het genezingsproces na parodontale therapie door middel van stimulatie van MMP-afgifte (matrixmetalloprotease) en fibroblastproliferatie en via de synthese van zowel collageen als collagenase. Daarbij activeert het mogelijk osteoclasten en stimuleert het prostaglandine E2-synthese, wat botresorptie verbetert. De ontstekingsremmende IL-10 werkt immuunregulerend door onder andere onderdrukking van pro-inflammatoire cytokines en stimulatie van IL-1-receptorantagonisten (IL-1ra) [138].

## Osteoporose (preventie)

In een jaar lange interventiestudie onder post-menopauzale vrouwen waarbij EPA werd gesuppleerd werd een verbeterde botdichtheid gevonden in vergelijking met de placebogroep [139]. Bovendien lijkt sporten een synergistisch effect te hebben om de botdichtheid te behouden en inflammatie tegen te gaan. In een studie waarbij omega-3 suppletie en een sportprogramma werden gecombineerd verlaagden de inflammatiemarkers TNFa en PGE2 en verbeterde de botmineraaldichtheid [140].

## Chronische niet-specifieke nekpijn en lage rugpijn

Bij chronische niet-specifieke nekpijn en lage rugpijn worden over het algemeen NSAID's voorgeschreven. Deze kunnen echter ernstige complicaties met zich meebrengen. Mogelijk vanwege zijn ontstekingsremmende effecten, kan omega-3 de pijn verminderen. In een studie beantwoordden 125 patiënten, die 3 maanden lang 1200- 2400 mg EPA + DHA per dag namen, een vragenlijst betreft pijn. Geconcludeerd werd dat, evenals in voorafgaande onderzoeken, EPA en DHA leidde tot een even grote afname van de pijn als NSAID's, maar met minder bijwerkingen [141].

## Contra-indicaties

Er zijn geen contra-indicaties voor het gebruik van vetzuren bekend. Krillolie wordt afgeraden indien er sprake is van een allergie voor schaaldieren.

## Dosering

De Gezondheidsraad adviseert volwassenen om per dag 200 milligram omega 3-vetzuren uit vis binnen te krijgen. Echter, om de juiste vetzuurverhouding te behouden is een dagelijkse onderhoudsdosis van 250-500 mg omega-3 (EPA + DHA) aan te raden.

De optimale therapeutische dosering omega-3 vetzuren per dag varieert per aandoening en hangt af van de resultaten die men wil bereiken. Voor de hierboven samengevatte onderzoeken lagen de doses EPA en DHA in het bereik van 1-7 g/dag. Over het algemeen hebben essentiële vetzuren tijd nodig om hun werkzaamheid te bewijzen. Omega-3 vetzuren tonen hun effecten aan binnen een tijdsbestek variërend van 4 weken tot circa 4 maanden. Voor krillolie ligt de dosis vaak lager dan voor visolie omdat de biologische beschikbaarheid van krillolie hoger is dan van visolie [142]. Voor krillolie kan een onderhoudsdosering van 500 mg/dag worden aangehouden. De optimale therapeutische dosering varieert per aandoening en ligt tussen de 1 en 3 g/dag.

Meestal worden doseringen tussen de 250 en 1000 mg GLA per dag gebruikt, wat overeenkomt met 1,5 tot 5 gram borageolie per dag. In geval van teunisbloemolie ligt de dosering nog meer dan tweemaal zo hoog, aangezien teunisbloemolie minder dan de helft GLA bevat in vergelijking met borageolie. Meestal zijn enkele weken gebruik nodig voordat er een verbetering zichtbaar wordt.

## Veiligheid

Het gebruik van vetzuren is een veilig gebleken en kan ook in hogere doseringen worden ingezet in therapeutische trajecten.

## Bijwerkingen

Bij gebruik van hoge doses visolie (meer dan 5 gram EPA + DHA per dag) kunnen lichte gastro-intestinale klachten mogelijk (diarree, misselijkheid en oprispingen). Vetzuur supplementen van lage kwaliteit kunnen eveneens in lagere doseringen klachten veroorzaken zoals misselijkheid en oprispingen. Gebruik daarom altijd een vetzuursupplement van hoge kwaliteit.

Voor zover bekend veroorzaakt GLA-olie in de aangegeven dosering geen bijverschijnselen. Bij het zeer intensief gebruik van GLA-olie bestaat het risico op diarree

## Interacties

### Anticoagulantia en antihypertensiva

Omega-3 vetzuren hebben een antitrombotisch en bloeddrukverlagend effect en kunnen daarom bij patiënten die anticoagulantia of antihypertensiva gebruiken, een tekort aan vitamine K vertonen of andere medicijnen gebruiken die de bloedstolling remmen (zoals aspirine), (interne) bloedingen veroorzaken en de bloeddruk verder verlagen. Dit wordt echter zelden in de praktijk gezien en is alleen van toepassing bij hoge doses omega-3 vetzuren (meer dan 5 gram EPA + DHA). In deze gevallen wordt aangeraden de dosering te verlagen.

### Anti diabetica

Diabetespatiënten die orale hypoglycemische medicijnen gebruiken moeten voorzichtig zijn met het innemen van omega-3 vetzuren. Dierstudies tonen aan dat DHA de insuline en bloedsuikerspiegels verbeterd. Theoretisch kan DHA dus interfereren met de effecten van antidiabetes medicijnen.

## Orlistat

Orlistat, het medicijn dat de opname van vetten in de darm remt, kan ook de absorptie van de EPA, DHA en GLA verminderen. Vermijd daarom gelijktijdige inname en scheid de toediening van de vetzuren en het medicijn met minstens 2 uur.

## Synergisme

Onverzadigde vetzuren zijn gevoelig voor oxidatie, ook na inname kan deze oxidatie plaatsvinden. Een goed vetzuur supplement bevat antioxidanten zoals vitamine E ter bescherming van de vetzuren. Bovendien kan deze bescherming worden ondersteund door gelijktijdige inname van een vitamine E supplement.

Dierstudies tonen aan dat inname van flavonoïden tegelijkertijd met omega-3 vetzuren resulteert in hogere EPA/DHA waarden in het bloed dan wanneer enkel omega-3 vetzuren werden gesuppleerd. Het innemen van een flavonoïde supplement of flavonoïde rijke voeding kan de biologische beschikbaarheid en/of werking van omega-3 vetzuren ondersteunen [143].

Samen met choline vormen de omega-3-vetzuren EPA en DHA een synergistische combinatie van hersenbouwstoffen die bovendien een normale vetstofwisseling ondersteunt. Een studie toont bijvoorbeeld aan dat de neurologische ontwikkeling beter is als de moeder zowel choline als omega-3 vetzuren gesuppleerd krijgt. Deze ontwikkeling is beter door de synergistische voedingsstoffen [144].

Olijfolie helpt de incorporatie van vetzuren en/of opname van vetzuren in de darm. Gelijktijdige inname van olijfolie en omega-3 vetzuren verhoogt de biologische beschikbaarheid van de omega-3 vetzuren. Deze manier van suppleren kan bijvoorbeeld effectief ingezet bij reuma [145].

Vitamine A speelt een synergistische rol bij het beschermen tegen de ontstekingsreactie bij MS. Omega-3 vetzuren hebben een neuroprotectieve rol, vitamine A ondersteunt dit door onder andere de genexpressie van pro-inflammatoire cytokines te remmen. De combinatie van omega-3 en vitamine A is sterker dan de afzonderlijke effecten [146].

Verschillende studies tonen aan dat gelijktijdige suppletie met omega-3 en hoge doseringen vitamine D3 effectief kunnen zijn in de behandeling/preventie van diabetes. Een casestudie laat zien dat door omega-3 en vitamine D suppletie de glucosehuishouding verbeterd ten opzichte van de beginperiode [147]. Ook vrouwen met zwangerschapsdiabetes hebben baat bij vitamine D3 en omega-3 suppletie, de combinatie is bovendien effectiever dan enkel vitamine D3 of omega-3 suppletie [148].

## • Referenties

- [1] Arterburn LM, Hall EB, Oken H. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1467S-1476S.
- [2] Mozaffarian D, Wu JHY. Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease: Effects on Risk Factors, Molecular Pathways, and Clinical Events. *Journal of the American College of Cardiology* 2011; 58: 2047–2067.
- [3] Simopoulos AP. The Importance of the Omega-6/Omega-3 Fatty Acid Ratio in Cardiovascular Disease and Other Chronic Diseases: *Experimental Biology and Medicine*. Epub ahead of print 1 June 2008. DOI: 10.3181/0711-MR-311.
- [4] Janssen CIF, Kiliaan AJ. Long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) from genesis to senescence: The influence of LCPUFA on neural development, aging, and neurodegeneration. *Progress in Lipid Research* 2014; 53: 1–17.
- [5] Harris WS, Mozaffarian D, Lefevre M, et al. Towards establishing dietary reference intakes for eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids. *J Nutr* 2009; 139: 804S–19S.



- [6] Kidd PM. Omega-3 DHA and EPA for cognition, behavior, and mood: clinical findings and structural-functional synergies with cell membrane phospholipids. *Alternative Medicine review* 2007; 12: 207–227.
- [7] Zadeh-Ardabili PM, Rad SK, Rad SK, et al. Antidepressant-like effects of fish, krill oils and Vit B12 against exposure to stress environment in mice models: current status and pilot study. *Scientific Reports* 2019; 9: 19953.
- [8] Bosma-den Boer MM, van Wetten M-L, Pruijboom L. Chronic inflammatory diseases are stimulated by current lifestyle: how diet, stress levels and medication prevent our body from recovering. *Nutr Metab (Lond)* 2012; 9: 32.
- [9] Bradbury J. Docosahexaenoic acid (DHA): an ancient nutrient for the modern human brain. *Nutrients* 2011; 3: 529–554.
- [10] Bradbury J, Brooks L, Myers SP. Are the Adaptogenic Effects of Omega 3 Fatty Acids Mediated via Inhibition of Proinflammatory Cytokines? *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2011; 2012: e209197.
- [11] McDaniel JC, Massey K, Nicolaou A. Fish oil supplementation alters levels of lipid mediators of inflammation in microenvironment of acute human wounds: Fish oil supplementation. *Wound Repair and Regeneration* 2011; 19: 189–200.
- [12] Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1851: 469–484.
- [13] Serhan CN. Discovery of specialized pro-resolving mediators marks the dawn of resolution physiology and pharmacology. *Mol Aspects Med* 2017; 58: 1–11.
- [14] Chilton-Lopez null, Surette ME, Swan DD, et al. Metabolism of gammalinolenic acid in human neutrophils. *J Immunol* 1996; 156: 2941–2947.
- [15] Chapkin RS, Miller CC, Somers SD, et al. Ability of 15-hydroxyeicosatrienoic acid (15-OH-20:3) to modulate macrophage arachidonic acid metabolism. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1988; 153: 799–804.
- [16] Kapoor R, Huang Y-S. Gamma Linolenic Acid: An Antiinflammatory Omega-6 Fatty Acid. *CPB* 2006; 7: 531–534.
- [17] Layé S. Polyunsaturated fatty acids, neuroinflammation and well being. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2010; 82: 295–303.
- [18] Dobryniewski J, Szajda SD, Waszkiewicz N, et al. [Biology of essential fatty acids (EFA)]. *Przegl Lek* 2007; 64: 91–99.
- [19] De Smedt-Peyrusse V, Sargueil F, Moranis A, et al. Docosahexaenoic acid prevents lipopolysaccharide-induced cytokine production in microglial cells by inhibiting lipopolysaccharide receptor presentation but not its membrane subdomain localization. *J Neurochem* 2008; 105: 296–307.
- [20] Giordano E, Visioli F. Long-chain omega 3 fatty acids: Molecular bases of potential antioxidant actions. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2014; 90: 1–4.
- [21] Barros MP, Poppe SC, Bondan EF. Neuroprotective Properties of the Marine Carotenoid Astaxanthin and Omega-3 Fatty Acids, and Perspectives for the Natural Combination of Both in Krill Oil. *Nutrients* 2014; 6: 1293–1317.
- [22] Yamagata K. Docosahexaenoic acid regulates vascular endothelial cell function and prevents cardiovascular disease. *Lipids in Health and Disease* 2017; 16: 118.
- [23] Hidayat K, Yang J, Zhang Z, et al. Effect of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on heart rate: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Clinical Nutrition* 2018; 72: 805–817.
- [24] Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, et al. Blood pressure response to fish oil supplementation: metaregression analysis of randomized trials. *Journal of Hypertension* 2002; 20: 1493–1499.
- [25] Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1997; 65: 1645S-1654S.
- [26] Cunnane S, Stewart K. *Human Brain Evolution: The Influence of Freshwater and Marine Food Resources*. John Wiley & Sons, 2010.
- [27] Galli C, Marangoni F. N-3 fatty acids in the Mediterranean diet. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2006; 75: 129–133.
- [28] Ferrucci L, Cherubini A, Bandinelli S, et al. Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 439–446.

- [29] DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH. Importance of maintaining a low omega-6/omega-3 ratio for reducing inflammation. *Open Heart* 2018; 5: e000946.
- [30] Gregory MK, Gibson RA, Cook-Johnson RJ, et al. Elongase reactions as control points in long-chain polyunsaturated fatty acid synthesis. *PLoS One* 2011; 6: e29662.
- [31] Fares H, Lavie CJ, DiNicolantonio JJ, et al. Omega-3 Fatty Acids: A Growing Ocean of Choices. *Curr Atheroscler Rep* 2014; 16: 389.
- [32] Ulven T, Christiansen E. Dietary fatty acids and their potential for controlling metabolic diseases through activation of FFA4/GPR120. *Annu Rev Nutr* 2015; 35: 239-263.
- [33] Li L, Wang C, Jiang S, et al. The absorption kinetics of Antarctic krill oil phospholipid liposome in blood and the digestive tract of healthy mice by single gavage. *Food Science and Human Wellness* 2020; 9: 88-94.
- [34] Ahn SH, Lim SJ, Ryu YM, et al. Absorption rate of krill oil and fish oil in blood and brain of rats. *Lipids Health Dis* 2018; 17: 162.
- [35] Sugasini D, Thomas R, Yalagala PCR, et al. Dietary docosahexaenoic acid (DHA) as lysophosphatidylcholine, but not as free acid, enriches brain DHA and improves memory in adult mice. *Sci Rep* 2017; 7: 11263.
- [36] Simopoulos AP. Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases. *Biomed Pharmacother* 2006; 60: 502-507.
- [37] Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2002; 56: 365-379.
- [38] Brenna JT, Salem N, Sinclair AJ, et al. alpha-Linolenic acid supplementation and conversion to n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009; 80: 85-91.
- [39] Swanson D, Block R, Mousa SA. Omega-3 Fatty Acids EPA and DHA: Health Benefits Throughout Life. *Adv Nutr* 2012; 3: 1-7.
- [40] Dyall SC. Long-chain omega-3 fatty acids and the brain: a review of the independent and shared effects of EPA, DPA and DHA. *Front Aging Neurosci*; 7. Epub ahead of print 2015. DOI: 10.3389/fnagi.2015.00052.
- [41] Heshmati J, Morvaridzadeh M, Maroufizadeh S, et al. Omega-3 fatty acids supplementation and oxidative stress parameters: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacological Research* 2019; 149: 104462.
- [42] Arshad Z, Rezapour-Firouzi S, Ebrahimifar M, et al. Association of Delta-6-Desaturase Expression with Aggressiveness of Cancer, Diabetes Mellitus, and Multiple Sclerosis: A Narrative Review. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019; 20: 1005-1018.
- [43] Opperman M. What health professionals should know about omega-3 fatty acid supplements. *South African Journal of Clinical Nutrition* 2013; 26: 6-11.
- [44] Neubronner J, Schuchardt JP, Kressel G, et al. Enhanced increase of omega-3 index in response to long-term n-3 fatty acid supplementation from triacylglycerides versus ethyl esters. *European Journal of Clinical Nutrition* 2011; 65: 247-254.
- [45] Beckermann B, Beneke M, Seitz I. [Comparative bioavailability of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid from triglycerides, free fatty acids and ethyl esters in volunteers]. *Arzneimittelforschung* 1990; 40: 700-704.
- [46] Peltomaa E, Johnson M, Taipale S. Marine Cryptophytes Are Great Sources of EPA and DHA. *Marine Drugs* 2017; 16: 3.
- [47] Lavie CJ, Milani RV, Mehra MR, et al. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Diseases. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 54: 585-594.
- [48] De Caterina R. n-3 fatty acids in cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2011; 364: 2439-2450.
- [49] Kiczorowska B, Samolinska W, Grela ER, et al. Nutrient and Mineral Profile of Chosen Fresh and Smoked Fish. *Nutrients*; 11. Epub ahead of print 26 June 2019. DOI: 10.3390/nu11071448.
- [50] Strobel C, Jahreis G, Kuhnt K. Survey of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids in fish and fish products. *Lipids in Health and Disease* 2012; 11: 144.
- [51] Willemsen. *Report on the seafood consumption data found in the European countries of the OT-SAFE project*. W-03/42, Utrecht: Institute for Environmental Studies, [http://www.ivm.vu.nl/en/Images/OT7DBA3C19-6B94-4471-BD772CB22C9544E7\\_tcm234-87248.pdf](http://www.ivm.vu.nl/en/Images/OT7DBA3C19-6B94-4471-BD772CB22C9544E7_tcm234-87248.pdf) (2003).

- [52] Hussey EK, Portelli S, Fossler MJ, et al. Relative Bioavailability of an Emulsion Formulation for Omega-3-Acid Ethyl Esters Compared to the Commercially Available Formulation: A Randomized, Parallel-Group, Single-Dose Study Followed by Repeat Dosing in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2012; 1: 14–23.
- [53] Dyerberg J, Madsen P, Møller JM, et al. Bioavailability of marine n-3 fatty acid formulations. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2010; 83: 137–141.
- [54] Garaiova I, Guschina IA, Plummer SF, et al. A randomised cross-over trial in healthy adults indicating improved absorption of omega-3 fatty acids by pre-emulsification. *Nutr J* 2007; 6: 4.
- [55] Harris W. Omega-6 and omega-3 fatty acids: partners in prevention: *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2010; 13: 125–129.
- [56] O’Keefe EL, Harris WS, DiNicolantonio JJ, et al. Sea Change for Marine Omega-3s. *Mayo Clinic Proceedings* 2019; 94: 2524–2533.
- [57] Del Gobbo LC, Imamura F, Aslibekyan S, et al. n-3 Polyunsaturated Fatty Acid Biomarkers and Coronary Heart Disease: Pooling Project of 19 Cohort Studies. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 1155–1166.
- [58] Ouchi S, Miyazaki T, Shimada K, et al. Decreased circulating dihomo-gamma-linolenic acid levels are associated with total mortality in patients with acute cardiovascular disease and acute decompensated heart failure. *Lipids Health Dis* 2017; 16: 150.
- [59] Wang C, Harris WS, Chung M, et al. n-3 Fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not alpha-linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 5–17.
- [60] Lewington S, Withlock G, Halsey J, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370: 1829–1839.
- [61] Boshuizen HC, Lanti M, Menotti A, et al. Effects of past and recent blood pressure and cholesterol level on coronary heart disease and stroke mortality, accounting for measurement error. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 398–409.
- [62] Houterman S, Verschuren WMM, Kromhout D. Smoking, blood pressure and serum cholesterol-effects on 20-year mortality. *Epidemiology* 2003; 14: 24–29.
- [63] Bernstein AM, Ding EL, Willett WC, et al. A Meta-Analysis Shows That Docosahexaenoic Acid from Algal Oil Reduces Serum Triglycerides and Increases HDL-Cholesterol and LDL-Cholesterol in Persons without Coronary Heart Disease. *J Nutr* 2012; 142: 99–104.
- [64] Marchioli R, Barzi F, Bomba E, 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.
- [65] Siscovick DS, Barringer TA, Fretts AM, et al. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid (Fish Oil) Supplementation and the Prevention of Clinical Cardiovascular Disease: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135: e867–e884.
- [66] Kris-Etherton Penny M., Harris William S., Appel Lawrence J. Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2003; 23: 151–152.
- [67] Reimers A, Ljung H. The emerging role of omega-3 fatty acids as a therapeutic option in neuropsychiatric disorders. *Ther Adv Psychopharmacol*; 9. Epub ahead of print 24 June 2019. DOI: 10.1177/2045125319858901.
- [68] Hibbeln Joseph R, Gow RV. Omega-3 Fatty Acid and Nutrient Deficits in Adverse Neurodevelopment and Childhood Behaviors. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2014; 23: 555–590.
- [69] Escolano-Margarit MV, Ramos R, Beyer J, et al. Prenatal DHA status and neurological outcome in children at age 5.5 years are positively associated. *J Nutr* 2011; 141: 1216–1223.
- [70] Montgomery P, Burton JR, Sewell RP, et al. Low blood long chain omega-3 fatty acids in UK children are associated with poor cognitive performance and behavior: a cross-sectional analysis from the DOLAB study. *PLoS One* 2013; 8: e66697.
- [71] Hawkey E, Nigg JT. Omega-3 fatty acid and ADHD: blood level analysis and meta-analytic extension of supplementation trials. *Clin Psychol Rev* 2014; 34: 496–505.
- [72] Parletta N, Niyonsenga T, Duff J. Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acid Levels and Correlations with Symptoms in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Autistic Spectrum Disorder and Typically Developing Controls. *PLoS One* 2016; 11: e0156432.

- [73] Widenhorn-Müller K, Schwanda S, Scholz E, et al. Effect of supplementation with long-chain  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids on behavior and cognition in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a randomized placebo-controlled intervention trial. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2014; 91: 49–60.
- [74] Checa-Ros A, Haro-García A, Seiquer I, et al. Early monitoring of fatty acid profile in children with attention deficit and/or hyperactivity disorder under treatment with omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Minerva Pediatr* 2019; 71: 313–325.
- [75] Raine A, Fung ALC, Gao Y, et al. Omega-3 supplementation, child antisocial behavior, and psychopathic personality: a randomized, double-blind, placebo-controlled, stratified, parallel group trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. Epub ahead of print 28 March 2020. DOI: 10.1007/s00787-020-01513-8.
- [76] Raine A, Ang RP, Choy O, et al. Omega-3 ( $\omega$ 3) and social skills interventions for reactive aggression and childhood externalizing behavior problems: a randomized, stratified, double-blind, placebo-controlled, factorial trial. *Psychol Med* 2019; 49: 335–344.
- [77] Tully AM, Roche HM, Doyle R, et al. Low serum cholesteryl ester-docosahexaenoic acid levels in Alzheimer's disease: a case-control study. *Br J Nutr* 2003; 89: 483–489.
- [78] Dyall SC, Michael-Titus AT. Neurological benefits of omega-3 fatty acids. *Neuromolecular Med* 2008; 10: 219–235.
- [79] Lin P-Y, Chiu C-C, Huang S-Y, et al. A meta-analytic review of polyunsaturated fatty acid compositions in dementia. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 1245–1254.
- [80] van Gelder BM, Tijhuis M, Kalmijn S, et al. Fish consumption, n-3 fatty acids, and subsequent 5-y cognitive decline in elderly men: the Zutphen Elderly Study. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1142–1147.
- [81] Morris MC, Evans DA, Tangney CC, et al. Fish consumption and cognitive decline with age in a large community study. *Arch Neurol* 2005; 62: 1849–1853.
- [82] Sakamoto T, Cansev M, Wurtman RJ. Oral Supplementation with Docosahexaenoic Acid and Uridine-5'-Monophosphate Increases Dendritic Spine Density in Adult Gerbil Hippocampus. *Brain Res* 2007; 1182: 50–59.
- [83] Canhada S, Castro K, Perry IS, et al. Omega-3 fatty acids' supplementation in Alzheimer's disease: A systematic review. *Nutr Neurosci* 2018; 21: 529–538.
- [84] La Rosa F, Clerici M, Ratto D, et al. The Gut-Brain Axis in Alzheimer's Disease and Omega-3. A Critical Overview of Clinical Trials. *Nutrients*; 10. Epub ahead of print 8 September 2018. DOI: 10.3390/nu10091267.
- [85] Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jönhagen M, Cederholm T, et al. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegaAD study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol* 2006; 63: 1402–1408.
- [86] Hooper C, De Souto Barreto P, Coley N, et al. Cognitive Changes with Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Non-Demented Older Adults with Low Omega-3 Index. *J Nutr Health Aging* 2017; 21: 988–993.
- [87] Lau LML de, Bornebroek M, Wittteman JCM, et al. Dietary fatty acids and the risk of Parkinson disease: The Rotterdam Study. *Neurology* 2005; 64: 2040–2045.
- [88] Gao X, Chen H, Fung TT, et al. Prospective study of dietary pattern and risk of Parkinson disease. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1486–1494.
- [89] Okubo H, Miyake Y, Sasaki S, et al. Dietary patterns and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *Eur J Neurol* 2012; 19: 681–688.
- [90] Taghizadeh M, Tamtaji OR, Dadgostar E, et al. The effects of omega-3 fatty acids and vitamin E co-supplementation on clinical and metabolic status in patients with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurochem Int* 2017; 108: 183–189.
- [91] Peet M, Brind J, Ramchand CN, et al. Two double-blind placebo-controlled pilot studies of eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 49: 243–251.
- [92] Jamilian H, Solhi H, Jamilian M. Randomized, placebo-controlled clinical trial of omega-3 as supplemental treatment in schizophrenia. *Glob J Health Sci* 2014; 6: 103–108.
- [93] Emsley R, Myburgh C, Oosthuizen P, et al. Randomized, placebo-controlled study of ethyl-eicosapentaenoic acid as supplemental treatment in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1596–1598.

- [94] Pawelczyk T, Grancow-Grabka M, Kotlicka-Antczak M, et al. A randomized controlled study of the efficacy of six-month supplementation with concentrated fish oil rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in first episode schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2016; 73: 34–44.
- [95] Berger GE, Proffitt T-M, McConchie M, et al. Ethyl-eicosapentaenoic acid in first-episode psychosis: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1867–1875.
- [96] Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K, et al. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 146–154.
- [97] Lindqvist HM, Gjertsson I, Eneljung T, et al. Influence of Blue Mussel (*Mytilus edulis*) Intake on Disease Activity in Female Patients with Rheumatoid Arthritis: The MIRA Randomized Cross-Over Dietary Intervention. *Nutrients*; 10. Epub ahead of print 13 April 2018. DOI: 10.3390/nu10040481.
- [98] Abdulrazaq M, Innes JK, Calder PC. Effect of  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids on arthritic pain: A systematic review. *Nutrition* 2017; 39–40: 57–66.
- [99] Dawczynski C, Hackermeier U, Viehweger M, et al. Incorporation of n-3 PUFA and  $\omega$ -linolenic acid in blood lipids and red blood cell lipids together with their influence on disease activity in patients with chronic inflammatory arthritis--a randomized controlled human intervention trial. *Lipids Health Dis* 2011; 10: 130.
- [100] Veselinovic M, Vasiljevic D, Vucic V, et al. Clinical Benefits of n-3 PUFA and  $\omega$ -Linolenic Acid in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Nutrients* 2017; 9: 325.
- [101] Hurst S, Zainal Z, Caterson B, et al. Dietary fatty acids and arthritis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2010; 82: 315–318.
- [102] Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 683–747.
- [103] Kouchaki E, Afarini M, Abolhassani J, et al. High-dose  $\omega$ -3 Fatty Acid Plus Vitamin D3 Supplementation Affects Clinical Symptoms and Metabolic Status of Patients with Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *The Journal of Nutrition* 2018; 148: 1380–1386.
- [104] Nordvik I, Myhr KM, Nyland H, et al. Effect of dietary advice and n-3 supplementation in newly diagnosed MS patients. *Acta Neurol Scand* 2000; 102: 143–149.
- [105] McCusker MM, Grant-Kels JM. Healing fats of the skin: the structural and immunologic roles of the omega-6 and omega-3 fatty acids. *Clin Dermatol* 2010; 28: 440–451.
- [106] Landi G. ORAL ADMINISTRATION OF BORAGO OIL IN ATOPIC DERMATITIS. 5.
- [107] Jung J, Kwon H, Hong J, et al. Effect of Dietary Supplementation with Omega-3 Fatty Acid and Gamma-linolenic Acid on Acne Vulgaris: A Randomised, Double-blind, Controlled Trial. *Acta Derm Venerol* 2014; 94: 521–525.
- [108] John S, Luben R, Shrestha SS, et al. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and the aetiology of ulcerative colitis: a UK prospective cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 602–606.
- [109] Cotogni P, Muzio G, Trombetta A, et al. Impact of the omega-3 to omega-6 polyunsaturated fatty acid ratio on cytokine release in human alveolar cells. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011; 35: 114–121.
- [110] Tabak C, Smit HA, Heederik D, et al. Diet and chronic obstructive pulmonary disease: independent beneficial effects of fruits, whole grains, and alcohol (the MORGEN study). *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 747–755.
- [111] Stoodley I, Garg M, Scott H, et al. Higher Omega-3 Index Is Associated with Better Asthma Control and Lower Medication Dose: A Cross-Sectional Study. *Nutrients* 2020; 12: 74.
- [112] Brigham EP, Woo H, McCormack M, et al. Omega-3 and Omega-6 Intake Modifies Asthma Severity and Response to Indoor Air Pollution in Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 1478–1486.
- [113] Scoditti E, Massaro M, Garbarino S, et al. Role of Diet in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Prevention and Treatment. *Nutrients* 2019; 11: 1357.
- [114] Blachnio-Zabielska AU, Chacinska M, Vendelbo MH, et al. The Crucial Role of C18-Cer in Fat-Induced Skeletal Muscle Insulin Resistance. *Cell Physiol Biochem* 2016; 40: 1207–1220.
- [115] Chacinska M, Zabielski P, Ksiazek M, et al. The Impact of OMEGA-3 Fatty Acids Supplementation on Insulin Resistance and Content of Adipocytokines and Biologically Active Lipids in Adipose Tissue of High-Fat Diet Fed Rats. *Nutrients*; 11. Epub ahead of print 12 April 2019. DOI: 10.3390/nu11040835.
- [116] Albracht-Schulte K, Kalupahana NS, Ramalingam L, et al. Omega-3 fatty acids in obesity and metabolic syndrome: a mechanistic update. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2018; 58: 1–16.
- [117] Sampalis F, Bunea R, Pelland MF, et al. Evaluation of the effects of Neptune Krill Oil on the management of premenstrual syndrome and dysmenorrhea. *Altern Med Rev* 2003; 8: 171–179.

- [118] Sohrabi N, Kashanian M, Ghafoori SS, et al. Evaluation of the effect of omega-3 fatty acids in the treatment of premenstrual syndrome: 'a pilot trial'. *Complement Ther Med* 2013; 21: 141–146.
- [119] Watanabe S, Sakurada M, Tsuji H, et al. Efficacy of g-linolenic Acid for Treatment of Premenstrual Syndrome, as Assessed by a Prospective Daily Rating System. *J Oleo Sci* 2005; 54: 8.
- [120] Lucas M, Asselin G, Mérette C, et al. Effects of ethyl-eicosapentaenoic acid omega-3 fatty acid supplementation on hot flashes and quality of life among middle-aged women: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Menopause* 2009; 16: 357–366.
- [121] Lucas M, Asselin G, Mérette C, et al. Ethyl-eicosapentaenoic acid for the treatment of psychological distress and depressive symptoms in middle-aged women: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 641–651.
- [122] Chiu Y-H, Karmon AE, Gaskins AJ, et al. Serum omega-3 fatty acids and treatment outcomes among women undergoing assisted reproduction. *Hum Reprod* 2018; 33: 156–165.
- [123] Masterton GS, Plevris JN, Hayes PC. Review article: omega-3 fatty acids - a promising novel therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 679–692.
- [124] Sekiya M, Yahagi N, Matsuzaka T, et al. Polyunsaturated fatty acids ameliorate hepatic steatosis in obese mice by SREBP-1 suppression. *Hepatology* 2003; 38: 1529–1539.
- [125] Nobili V, Bedogni G, Alisi A, et al. Docosahexaenoic acid supplementation decreases liver fat content in children with non-alcoholic fatty liver disease: double-blind randomised controlled clinical trial. *Arch Dis Child* 2011; 96: 350–353.
- [126] Nobili V, Alisi A, Della Corte C, et al. Docosahexaenoic acid for the treatment of fatty liver: Randomised controlled trial in children. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2013; 23: 1066–1070.
- [127] Nobili V, Carpino G, Alisi A, et al. Role of docosahexaenoic acid treatment in improving liver histology in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2014; 9: e88005.
- [128] Setty BNY, Betal SG, Miller RE, et al. Relationship of Omega-3 fatty acids DHA and EPA with the inflammatory biomarker hs-CRP in children with sickle cell anemia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2019; 146: 11–18.
- [129] Daak AA, Ghebremeskel K, Hassan Z, et al. Effect of omega-3 (n-3) fatty acid supplementation in patients with sickle cell anemia: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 37–44.
- [130] Chong EW-T, Wong TY, Kreis AJ, et al. Dietary antioxidants and primary prevention of age related macular degeneration: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 335: 755.
- [131] van Leeuwen R, Boekhoorn S, Vingerling JR, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration. *JAMA* 2005; 294: 3101–3107.
- [132] Bazan NG, Molina MF, Gordon WC. Docosahexaenoic acid signalolipidomics in nutrition: significance in aging, neuroinflammation, macular degeneration, Alzheimer's, and other neurodegenerative diseases. *Annu Rev Nutr* 2011; 31: 321–351.
- [133] SanGiovanni JP, Chew EY. The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Progress in Retinal and Eye Research* 2005; 24: 87–138.
- [134] van Leeuwen EM, Emri E, Merle BMJ, et al. A new perspective on lipid research in age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2018; 67: 56–86.
- [135] Delyfer M-N, Buaud B, Korobelnik J-F, et al. Association of Macular Pigment Density with Plasma Omega-3 Fatty Acids: The PIMAVOSA Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 1204–1210.
- [136] Guo S, DiPietro LA. Factors Affecting Wound Healing. *J Dent Res* 2010; 89: 219–229.
- [137] Moor AN, Vachon DJ, Gould LJ. Proteolytic activity in wound fluids and tissues derived from chronic venous leg ulcers. *Wound Repair and Regeneration* 2009; 17: 832–839.
- [138] Elkhoul AM. The efficacy of host response modulation therapy (omega-3 plus low-dose aspirin) as an adjunctive treatment of chronic periodontitis (clinical and biochemical study). *J Periodontal Res* 2011; 46: 261–268.
- [139] Terano T. Effect of omega 3 polyunsaturated fatty acid ingestion on bone metabolism and osteoporosis. *World Rev Nutr Diet* 2001; 88: 141–147.
- [140] Tartibian B, Hajizadeh Maleki B, Kanaley J, et al. Long-term aerobic exercise and omega-3 supplementation modulate osteoporosis through inflammatory mechanisms in post-menopausal women: a randomized, repeated measures study. *Nutrition & Metabolism* 2011; 8: 71.

- [141] Maroon JC, Bost JW. Omega-3 fatty acids (fish oil) as an anti-inflammatory: an alternative to nonsteroidal anti-inflammatory drugs for discogenic pain. *Surg Neurol* 2006; 65: 326–331.
- [142] Ulven SM, Holven KB. Comparison of bioavailability of krill oil versus fish oil and health effect. *Vasc Health Risk Manag* 2015; 11: 511–524.
- [143] Toufektsian M-C, Salen P, Laporte F, et al. Dietary flavonoids increase plasma very long-chain (n-3) fatty acids in rats. *J Nutr* 2011; 141: 37–41.
- [144] Rajarethnem H, Megur Ramakrishna Bhat K, Jc M, et al. Combined Supplementation of Choline and Docosahexaenoic Acid during Pregnancy Enhances Neurodevelopment of Fetal Hippocampus. *Neurology Research International* 2017; 2017: e8748706.
- [145] Berbert AA, Kondo CRM, Almendra CL, et al. Supplementation of fish oil and olive oil in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition* 2005; 21: 131–136.
- [146] Mousavi Nasl-Khameneh A, Mirshafiey A, Naser Moghadasi A, et al. Combination treatment of docosahexaenoic acid (DHA) and all-trans-retinoic acid (ATRA) inhibit IL-17 and ROR $\gamma$ t gene expression in PBMCs of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol Res* 2018; 40: 11–17.
- [147] Cadario F, Savastio S, Rizzo A, et al. Favorable effects of omega-3 PUFAs on glucose control in an adolescent with type 1 diabetes using continuous glucose monitoring: a case report. *CellR4* 2020; 16.
- [148] Jamilian M, Samimi M, Ebrahimi FA, et al. The effects of vitamin D and omega-3 fatty acid co-supplementation on glycemic control and lipid concentrations in patients with gestational diabetes. *J Clin Lipidol* 2017; 11: 459–468.