

## Neues von den Omega-3-Fettsäuren

Trotz vieler Studien zu den Wirkungen von Omega-3-Fettsäuren bei Herz-Kreislauf-Krankheiten sind längst nicht alle Fragen geklärt. Das gilt vor allem für die anhaltende Kontroverse um den Nutzen, aber auch für die Frage, ob und wie die EPA (Eicosapentaensäure) und DHA (Docosahexaensäure) unterschiedlich wirken könnten.

## Omega-3-Fettsäuren und kardiovaskuläre Krankheiten – ein Update

Die zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse zum Nutzen von Omega-3-Fettsäuren bei kardiovaskulären Krankheiten entstehen vermutlich vor allem durch zu geringe Dosierungen. Künftig könnte auch der Omega-3-Index zu besseren Ergebnissen führen.

Bereits 1944 wurde beschrieben, dass die koronare Herzkrankheit bei den Inuits in Grönland mit einer fisch-, robben- und walreichen Ernährung seltener auftrat. Vor mehr als 40 Jahren zeigte sich, dass bei ihnen im Vergleich zu altersgleichen Bewohnern Dänemarks, trotz des geringeren Verzehrs von Obst, Gemüse und komplexen Kohlenhydraten, die Cholesterin- und Triglyzerid-Werte niedriger waren. Sie hatten auch ein geringeres Risiko für einen Herzinfarkt oder Diabetes. Diese und ähnliche Beobachtungen weckten das Interesse an den möglichen Vorteilen eines erhöhten Fischverzehrs. Dabei rückten auch die mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren in den Fokus für die kardiovaskuläre Gesundheit. Sie bieten besonders Vorteile durch die Senkung von Triglyzeriden, ein gut untersuchter, unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Krankheiten. Die Triglyzerid-Werte können dosisabhängig gesenkt werden, wobei 3-4 g täglich von EPA oder auch EPA und DHA hohe Werte um 20 bis 50 % senken können. Omega-3-Fettsäuren haben anti-entzündliche und antiarrhythmische Effekte, können die Vasodilatation, den Blutdruck, die arteriellen und endothelialen Funktionen beeinflussen sowie einen günstigen autonomen Tonus und die reduzierte Thrombozytenaggregation fördern. Doch um die Ergänzung von Omega-3-Fettsäuren bei kardiovaskulären Krankheiten gibt es seit langem Kontroversen aufgrund von uneinheitlichen Ergebnissen in verschiedenen Studien und Meta-Analysen. Eine Gruppe von US-amerikanischen Forschern überprüfte die aktuelle Evidenz von Omega-3-Fettsäuren für die Gesundheit von Herz und Kreislauf. Sie zeigen mögliche Gründe für widersprüchliche Ergebnisse in bisherigen Studien auf, verweisen auf die Messung der Blutspiegel von Omega-3-Fettsäuren mit dem Omega-3-Index und aktualisieren die Empfehlungen für Dosierungen.

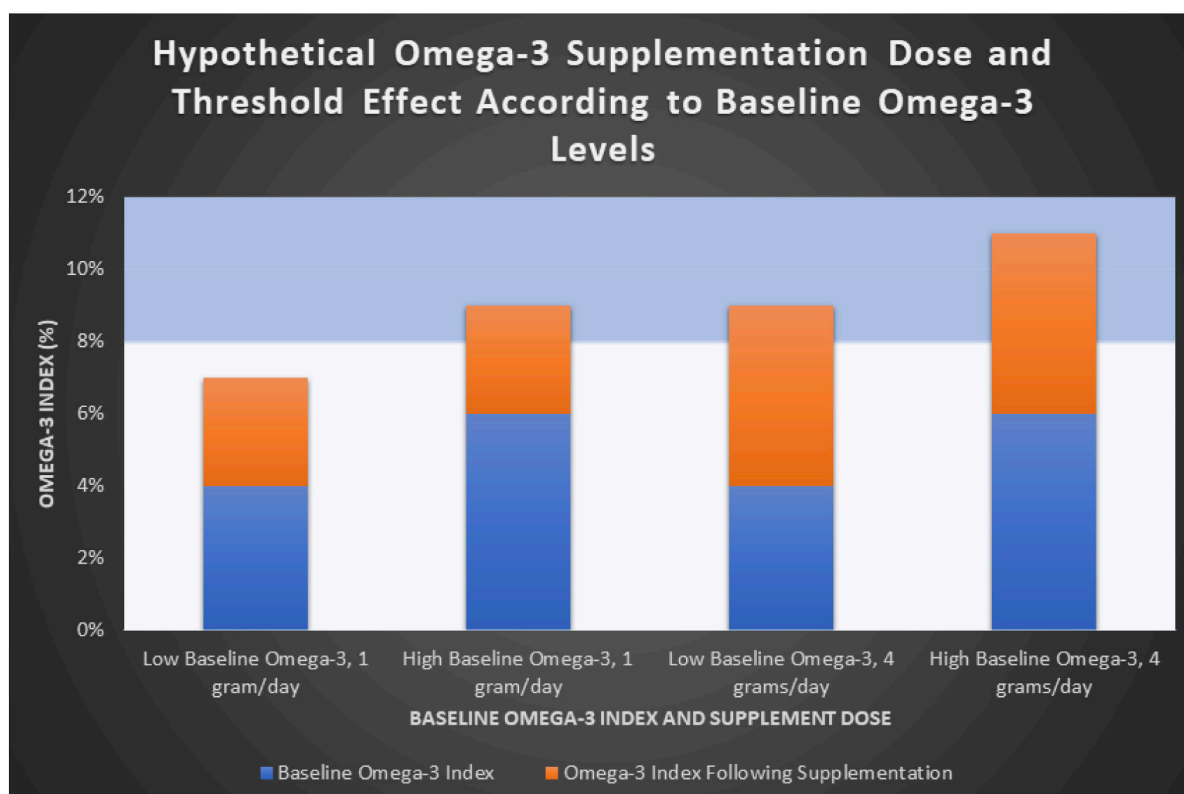
2018 wurden z.B. drei große, randomisierte Studien (ASCEND, VITAL, REDUCE-IT) veröffentlicht, auch diese kamen wie einige neuere Meta-Analysen zu widersprüchlichen Ergebnissen zur Therapie

mit Omega-3-Fettsäuren. Auffällig war, dass die REDUCE-IT-Studie, in der eine höhere Dosis (4 g/Tag hochgereinigtes EPA) verwendet wurde, zu einer bemerkenswerten, statistisch signifikanten Senkung von kardiovaskulären Ereignissen führte. Es wurde daher vorgeschlagen, dass eine unzureichende Dosierung (<1 g/Tag EPA und DHA) sowie Ergebnisse von Patienten, die aggressiv mit mehreren anderen wirksamen Therapien behandelt wurden, die widersprüchlichen Ergebnisse in kontrollierten Studien erklären könnten. Letztere könnten z.B. dazu beitragen, den Nutzen von Omega-3-Ergänzungen aufgrund der insgesamt reduzierten kardiovaskulären Ereignisse zu beeinträchtigen. Es gibt zunehmend mehr Hinweise darauf, dass höhere Dosen von Omega-3-Interventionen kardiovaskuläre und andere klinische Vorteile zeigen. So bewirkten z.B. 4 g/Tag Omega-3 (EPA + DHA) für sechs Monate nach einem akuten Herzinfarkt die Senkung des nachteiligen linksventrikulären Remodelings, der nicht-infarktbedingten Myokardfibrose und der Serum-Biomarker der systemischen Entzündung über den leitlinienbasierten Behandlungsstandard hinaus. Oft zu wenig berücksichtigt wurden auch die Omega-3-Werte zu Beginn der Ergänzungen. Die VITAL- und ähnliche Studien zeigten den größten kardiovaskulären Nutzen bei Patienten mit den niedrigsten Ausgangswerten, möglicherweise die ideale Zielgruppe. Die Erkenntnis, dass die Omega-3-Spiegel von EPA + DHA >1,5 g/Tag typischerweise für eine klinisch bedeutsame Veränderung der Triglyzerid-Spiegel erforderlich sind, erklärt vermutlich die inkonsistenten Ergebnisse in Studien mit niedrigen Dosen (z. B. 1 g/Tag). Studien wie JELIS in Japan und GISSI-P in Italien, die einen signifikanten kardiovaskulären Nutzen mit niedrig dosierten (1-2 g/Tag) EPA + DHA zeigten, gelang dies möglicherweise aufgrund eines „Schwellenwerts“, der das therapeutische Fenster von Omega-3 erreicht. Dies kann erklären, warum höhere Dosen (z. B. 4 g/Tag) erforderlich sein können, um einen kardiovaskulären Nutzen zu zeigen, insbesondere in Studien mit niedrigeren Omega-3-Ausgangswerten.

Ein wichtiger Aspekt, der lange Zeit fehlte, ist eine gute Messmethodik für Omega-3-Fettsäuren. Bisher wurde in den meisten Untersuchungen der durchschnittliche Fischkonsum oder die (willkürliche) Dosierung von Nahrungsergänzungen verwendet, wobei man die Omega-3-Quellen oder die anfänglichen oder abschließenden Omega-3-Blutspiegel der einzelnen Teilnehmer oft nicht berücksichtigt. Der Omega-3-Index ist ein Maß für die EPA- und DHA-Spiegel im Serum, der in der Forschung und klinischen Praxis vielfältige Einsatzmöglichkeiten bietet. Er wurde als Indikator für ein erhöhtes KHK-Risiko vorgeschlagen, wenn er <4 % beträgt, was z.B. den geschätzten durchschnittlichen Omega-3-Serumspiegel in den USA widerspiegelt.

Ein Individuum hat ein geringes Risiko, wenn sein Omega-3-Index >8 % ist; und Studien zeigten, dass das Erreichen eines Omega-3-Index > 8 % das Risiko einer tödlichen KHK um ca. 35 % reduzieren kann. Eine große Meta-Analyse globaler Studien, die Biomarker für Omega-3 bei 45.637 Patienten ohne KHK verwendeten, ergab, dass höhere Omega-3-Werte stark mit einer geringeren Inzidenz tödlicher KHK korreliert sind; dies ist eine inverse Beziehung, bei der höhere Omega-3-Werte mit einem geringeren KHK-Risiko verbunden sind.

Die Forscher ziehen das Fazit: Der Omega-3-Index ist eine objektive Messung des endogenen Omega-3-Spiegels, speziell für EPA und DHA. Er kann verwendet werden, um den Omega-3-Basisstatus und das Ansprechen auf eine Omega-3-Therapie individuell zu bewerten und als klinisches Ziel für die kardiovaskuläre Gesundheit dienen. Wird er konsequent in klinischen Studien eingesetzt, könnten künftige Ergebnisse leichter interpretierbar und vergleichbar werden. Eine effektive Omega-3-Diagnostik, einschließlich der Verwendung des Omega-3-Index, kann der Schlüssel zur Lösung vieler Kontroversen um die Wirksamkeit der Omega-3-Therapie sein. Der Einsatz von niedrigen Omega-3-Interventionen mit einer Dosis von 1 g/Tag EPA + DHA, wie er noch immer einigen Studien erfolgt, macht nur Sinn bei Teilnehmern mit einer besseren Ausgangssituation der Omega-3-Fettsäuren. Patienten in westlichen Ländern oder in Ländern mit einer geringeren Omega-3-Zufuhr benötigen vermutlich höher dosierte Maßnahmen (z. B. 2-4 g/Tag EPA + DHA), um einen therapeutischen Effekt zu erreichen. Es gibt klare Hinweise aus mehreren Studien, dass höhere Dosen sicher zu sein scheinen und kardiovaskuläre Ereignisse senken können. Dies rechtfertigt weitere Studien, um den möglichen Nutzen der sicheren, kostengünstigen und gut verträglichen Therapie mit Omega-3-Fettsäuren abschließend zu bestimmen.



Es wurde vorgeschlagen, dass ein Omega-3-Index > 8 % ein geringeres CV-Risiko vorhersagt. Die Gruppen sind nach niedrigen und hohen Omega-3-Ausgangswerten dargestellt (blaue Balken). Die Erhöhungen des Omega-3-Index, die sowohl mit einer niedrig dosierten (1 g/Tag) als auch mit einer hoch dosierten (4 g/Tag) Ergänzung von EPA

+ DHA erreicht wurden, sind dargestellt (orangefarbene Balken). In der Gruppe mit niedriger Ergänzung (1 g/Tag, erste beiden Spalten) erreichten nur Patienten mit hohen Omega-3-Ausgangswerten den therapeutischen Schwellenwert von 8 %, was darauf hindeutet, dass eine Dosis von 1 g/Tag EPA + DHA bei Patienten mit niedrigeren

Ω-3-Ausgangswerten unwirksam sein könnte. Bei denjenigen, die eine höhere Dosis (4 g/Tag EPA + DHA, Spalten 3 und 4) erhalten, erreichen beide Gruppen mit größerer Wahrscheinlichkeit die therapeutische Schwelle. Dies ist eine hypothetische Darstellung, es sind weitere Studien erforderlich, um diese Theorie zu unterstützen.

Quelle

Andrew Elagizi et al., *An Update on Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Health*. In: *Nutrients*, online 12.1.2021, doi: 10.3390/nu13010204.

## Omega-3-Fettsäuren im Lipidstoffwechsel und Endothel

Nach einem akuten Myokardinfarkt verbesserten sich in der Rekonvaleszenz durch die Gabe von Omega-3-Fettsäuren zusätzlich zur üblichen Therapie einige Werte im Lipidstoffwechsel und im Endothel.

Die mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäuren haben positive kardiovaskuläre Wirkungen, doch der Mechanismus für den Schutz vor einem akuten Myokardinfarkt wird bisher nicht vollständig verstanden. Eine Gruppe von chinesischen Forschern verwendete einen metabolomischen Ansatz, um die durch Omega-3-Ergänzungen induzierten Eicosanoid-Metabolite systematisch zu analysieren und die zugrunde liegenden Mechanismen zu untersuchen.

60 Teilnehmer mit einem akuten Myokardinfarkt wurden nach erfolgreicher perkutaner Koronarintervention randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe erhielt drei Monate lang täglich 2 g Omega-3-Fettsäuren und eine leitlinienangepasste Therapie, die andere Gruppe allein die übliche Therapie. Funktionelle, von den mehrfach ungesättigten Fettsäuren abgeleitete Eicosanoide im Plasma wurden mittels Metabolomics bestimmt. Klinische und Labortests wurden vor den Studienbeginn und nach drei Monaten am Studienende erhoben.

Bei der Intention-to-treat-Analyse war der Gehalt an 11-HDoHE, 20-HDoHE (Hydroxydocosahexaensäuren, Oxylipine), an 16,17-EDP (Epoxydocosapentaensäure) und Epoxyeicosatetraensäuren (EEQ), die von der DHA bzw. EPA abgeleitet sind, in der Omega-3-Grup-

pe signifikant höher als unter der üblichen Therapie. Dagegen war der Gehalt an Prostaglandin J2 und Leukotrien B4, die von der Arachidonsäure abgeleitet sind, signifikant niedriger. Im Vergleich zur üblichen Therapie senkten die Omega-3-Fettsäuren signifikant die Spiegel von Triglyzeriden (- 6,3 %), Apolipoprotein B (- 4,9 %) und Lipoprotein(a) (- 37,0 %) und erhöhte den Stickstoffmonoxidspiegel (62,2 %). Darüber hinaus waren die Werte dieser Variablen positiv mit der Veränderung des 16,17-EDP- und EEQs-Gehalts korreliert, aber negativ mit der Veränderung des PGJ2-Gehalts verbunden.

Die Forscher ziehen das Fazit: Die Ergänzung mit Omega-3-Fettsäuren kann den Lipidstoffwechsel und die Endothelfunktionen verbessern. Dies geschieht nach einem akuten Myokardinfarkt in der Rekonvaleszenz möglicherweise durch die Beeinflussung des Eicosanoid-Stoffwechsels auf systemischer Ebene.

Quelle

Meng Yuan et al., *Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation improves lipid metabolism and endothelial function by providing a beneficial eicosanoid-pattern in patients with acute myocardial infarction: A randomised, controlled trial*. In: *Clinical Nutrition* Vol. 40, Nr. 2, 2021, S. 445-459, doi: 10.1016/j.clnu.2020.05.034.

## Wirkungen von DHA und EPA auf Entzündungs-Marker

Bisher nicht ausreichend erforscht sind die möglichen Unterschiede in der Wirkung der Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA. Eine neue Studie dazu zeigt, dass es bei den entzündungshemmenden Funktionen keine wesentlichen Unterschiede gibt.

Neuere Ergebnisse deuten darauf hin, dass die DHA stärker anti-entzündlich wirken könnte als die EPA. Diese Evidenz wurde bisher noch nicht quantitativ überprüft. Ziel einer Studie von kanadischen Forschern war es, die Wirkung von DHA und EPA auf verschiedene Marker der systemischen Entzündung mittels paarweiser und Netzwerk-Meta-Analysen von randomisiert kontrollierten Studien zu vergleichen. Die einschlägigen Datenbanken wurden daraufhin bis zum September 2019 durchsucht. Eingeschlossen wurden Studien von  $\geq 7$  d an Erwachsenen unabhängig vom Gesundheitsstatus, in denen die Wirkungen von DHA direkt mit EPA verglichen wurden. Einbezogen wurden auch Studien mit indirekten Vergleichen, in denen die Wirkungen von DHA oder EPA einzeln mit einer Kontroll-Fettsäure verglichen wurden. Unterschiede in den zirkulierenden Konzentrationen von C-reaktivem Protein (CRP), Interleukin-6 (IL-6), Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF-) und Adiponektin waren die primären Ergeb-

nisgrößen. Die Daten wurden mittels paarweiser und Netzwerk-Meta-Analyse zusammengefasst und als mittlere Unterschiede mit 95% Konfidenzintervall ausgedrückt. Die Heterogenität wurde in der paarweisen Meta-Analyse bewertet (Cochran Q-Statistik) und quantifiziert (I<sup>2</sup>-Statistik). Inkonsistenz und Transitivität wurden in der Netzwerk-Meta-Analyse bewertet. Die Sicherheit der Evidenz wurde anhand der GRADE-Methodik (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) bewertet.

Die Eignungskriterien wurden von fünf kontrollierten Studien mit insgesamt 411 Teilnehmern für die paarweise Meta-Analyse erfüllt. Das galt weiter für 20 kontrollierte Studien mit 1231 Teilnehmern für die Netzwerk-Meta-Analyse. In der paarweisen Meta-Analyse hatten DHA und EPA ähnliche Effekte auf CRP im Plasma (MD DHA versus EPA = 0,14 mg/L), IL-6 (MD DHA versus EPA = 0,10 pg/mL) und TNF- (MD DHA versus EPA = -0,10 pg/mL). In der Netzwerk-Metaanalyse

waren die Effekte von DHA und EPA auf Plasma-CRP (MD DHA versus EPA = -0,33 mg/L), IL-6 (MD DHA versus EPA = 0,09 pg/mL) und TNF- (MD DHA versus EPA = -0,02 pg/mL) ebenfalls ähnlich. DHA und EPA hatten in der Netzwerk-Meta-Analyse ähnliche Effekte auf das Plasma-Adiponektin.

Die Forscher ziehen das Fazit: Die Ergebnisse der paarweisen und der Netzwerk-Meta-Analyse deuten darauf hin, dass eine Ergän-

zung mit DHA oder EPA die systemischen Marker der subklinischen Entzündung nicht unterschiedlich verändert.

*Quelle*

*Cécile Vors et al., Comparing the Effects of Docosahexaenoic and Eicosapentaenoic Acids in Inflammation Markers Using Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. In: Advances in Nutrition Vol. 12, Nr. 1, 2021, S. 128-140, doi: 10.1093/advances/nmaa086.*

**... und ein Hinweis von PreventNetwork:**

Für empfindliche Personen bieten internationale Hersteller hypoallergene gut verträgliche umfassende Kombinationsprodukte zur Ergänzung des Mikronährstoffstatus, sowie Monoprodukte zur gezielten Gabe an (z.B. Super EPA und Super EPA Pro, Omega-Plus und Omega-3 w/CoQ10 u.a. von Thorne Research).