

## Für die Anreicherung von Lebensmitteln mit Omega-3-Fettsäuren empfiehlt das BfR die Festsetzung von Höchstmengen

Stellungnahme Nr. 030/2009 des BfR vom 26. Mai 2009

Langkettigen Omega-3-Fettsäuren aus Fischöl (DHA und EPA) werden gesundheitsfördernde Eigenschaften zugeschrieben, unter anderem sollen sie Herz-Kreislauf- und Gefäßkrankungen vorbeugen. Fischöl wird daher in Nahrungsergänzungsmitteln angeboten sowie zur Anreicherung von Lebensmitteln verwendet. Auch zwei DHA-reiche Öle aus marinen Mikroalgen sind für die Anreicherung von Milcherzeugnissen (außer Getränke), Frühstückscerealien und Streichfetten sowie für Nahrungsergänzungsmittel und diätetische Lebensmittel in der EU zugelassen.

Natürlicherweise kommen langkettige Omega-3-Fettsäuren in fetten Meeresfischen und anderen Meeresfrüchten vor. Derzeit prüft die EU-Kommission, ob die Palette der Lebensmittel, die mit den neuartigen Algenölen angereichert werden dürfen, erweitert werden kann. Vor diesem Hintergrund hat das Bundesinstitut für Risikobewertung das gesundheitliche Risiko einer erhöhten Aufnahme der Omega-3-Fettsäuren DHA und EPA bewertet.

Im Rahmen der normalen Ernährung verzehren Verbraucher in Deutschland durchschnittlich zwischen 127 mg (junge Frauen) und 295 mg (ältere Männer) DHA und EPA am Tag. Hohe Aufnahmemengen liegen für beide Gruppen bei 369 mg und 827 mg/Tag. Das BfR hat vor dem Hintergrund eines Novel Food Antrages für DHA-reiches Öl aus marinen Mikroalgen abgeschätzt, dass die Anreicherung von Lebensmitteln aus 14 Lebensmittelgruppen mit Algenöl die bisherige Aufnahmemenge von langkettigen Omega-3-Fettsäuren etwa vierfach erhöhen könnte. In verschiedenen Studien wurde bei so hohen Aufnahmemengen jedoch ein erhöhter Cholesterinspiegel, eine Beeinträchtigung der natürlichen Immunabwehr, insbesondere bei älteren Menschen, sowie eine erhöhte Blutungsneigung beobachtet. Auch ist bislang nicht abschließend geklärt, wie sich eine erhöhte Aufnahme der Omega-3-Fettsäuren DHA und EPA langfristig auswirkt.

Das BfR empfiehlt deshalb, für die Anreicherung von Lebensmitteln mit DHA und EPA unabhängig davon, ob es sich um Fischöl, Algenöl oder Fettsäureethylester handelt, Höchstmengen festzusetzen. Zudem sollten Lebensmittel, die üblicherweise keine Fette enthalten, wie beispielsweise Erfrischungsgetränke, auch nicht mit Omega-3-Fettsäuren angereichert werden.

### 1 Gegenstand der Bewertung

Die langkettigen und mehrfach ungesättigten Omega-3 Fettsäuren (LC-n3-PUFAs) Docosahexaensäure (DHA) und Eicosapentaensäure (EPA) werden in Form von Fischöl, marinen Mikroalgenölen und hochgereinigten Fettsäureethylestern in Nahrungsergänzungsmitteln sowie zur Anreicherung von Lebensmitteln verwendet. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat die beiden Omega-3 Fettsäuren DHA und EPA unabhängig von der Quelle (Fischöl, neuartige Algenöle bzw. Fettsäureethylester) nach den Kriterien der Vorschrift des Artikel 8 der Verordnung (EG) Nr. 1925/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 20. Dezember 2006 über den Zusatz von Vitaminen, Mineralstoffen sowie bestimmten anderen Stoffen zu Lebensmitteln bewertet.

Hintergrund ist, dass die EU-Kommission im Rahmen der Novel Food Verordnung prüft, ob die DHA-reichen Öle aus den marinen Mikroalgen *Schizochytrium spp.* und *Ulkenia spp.* weiteren Lebensmitteln zugesetzt werden dürfen.

## 2 Ergebnis

Mit der Verwendung von DHA/EPA-reichen Quellen zur Anreicherung von Lebens- und Futtermitteln ist ein Potenzial zur vierfachen Überschreitung der üblichen Aufnahmemengen von DHA/EPA verbunden. Darüber hinaus sind bezüglich des Verzehrs dieser beiden Fettsäuren folgende Risikopotenziale erkennbar:

- Erhöhung des LDL-Cholesterinspiegels ab 0,7 g DHA/EPA pro Tag
- Beeinträchtigung der angeborenen und erworbenen Immunabwehr bei älteren Menschen
- Hinweise auf eine mögliche Erhöhung der kardiovaskulären Mortalität bei Menschen mit kardiovaskulären Erkrankungen bei Langzeitanwendung
- Hinweise auf erhöhte Blutungsneigungen ab 1,5 g DHA/EPA pro Tag
- Offene Fragen bezüglich der Auswirkungen einer frühkindlichen Supplementierung mit DHA/EPA auf den Body Mass Index und den Blutdruck.

Das BfR empfiehlt, die langkettigen ungesättigten Omega-3 Fettsäuren (n-3 PUFAs) aus allen Quellen in den Anhang III, Liste B der VO 1925/2006/EG aufzunehmen. Über Höchstmengen für Produkte sollte gewährleistet werden, dass im Mittel nicht mehr als 1,5 g ungesättigte Omega-3 Fettsäuren (LC-n3) aus allen Quellen verzehrt werden. Lebensmittel, die üblicherweise keine Fette enthalten (z.B. wasserbasierte Getränke) sollten nicht mit ungesättigten Omega-3 Fettsäuren angereichert werden.

## 3 Begründung

### 3.1 Verwendung von DHA und EPA und Aufnahme in Deutschland

Omega-3-Fettsäuren aus Fischöl, insbesondere EPA und DHA, werden Effekte auf den Lipidstoffwechsel, die Arterienwand, das Immunsystem und die Gerinnungsfähigkeit des Blutes zugeschrieben, die sich positiv auf die Entwicklung und den Verlauf von Herz-Kreislauf-erkrankungen bzw. Gefäßerkrankungen auswirken können. Darüber hinaus werden, insbesondere für DHA, positive Einflüsse auf die neurophysiologische Entwicklung des jungen Säuglings und den Verlauf von Demenzerkrankungen im Alter angenommen.

Die Anzahl der klinischen Studien, in denen Wirkungen von langkettigen und mehrfach ungesättigten Omega-3 Fettsäuren aus den verschiedenen Quellen auf physiologische Parameter gemessen werden, ist in den letzten Jahren stark angestiegen. Allein bei der Cochrane Collaboration finden sich 17 Metaanalysen, die den Einsatz der Omega-3 Fettsäuren bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, verschiedenen entzündlichen Autoimmunerkrankungen, Transplantationsrekonvaleszenten, stark abgemagerten Krebs-Patienten, psychisch Erkrankten sowie schwangeren Frauen mit Präeklampsie bewerten. Dabei wurden nicht nur Interventionsstudien mit Nahrungsergänzungsmitteln und Arzneimitteln einbezogen, sondern auch Studien, die den Fischverzehr bewerten.

Zurzeit verzeichnet die ABDA-Datenbank<sup>1</sup> sechs Arzneimittel, die Fischöl bzw. DHA/EPA-Ethylester enthalten (Ameu500<sup>®</sup> Kapseln, Eicosan500<sup>®</sup> Kapseln, Eicosan750<sup>®</sup> Kapseln, Eicosapen<sup>®</sup> Kapseln, Omacor<sup>®</sup> Kapseln, Zodin<sup>®</sup> Weichkapseln), die bei Versagen einer diätetischen Behandlung zur Senkung erhöhter Triglyzeridspiegel eingesetzt werden. Sie enthalten

<sup>1</sup> In den *ABDA-Datenbanken der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände* sind umfassende Daten und Fakten zu Arzneimitteln enthalten

pro Kapsel zwischen 500 und 1000 mg Fischöl mit 70-140 mg EPA und 50-100 mg DHA bzw. 850 mg DHA/EPA als Ethylester. Die Dosierung liegt zwischen 4 und 20 Kapseln pro Tag, also ca. 400-2500 mg EPA bzw. 300-2000 mg DHA/Tag. Fischöhlhaltige Nahrungsergänzungsmittel enthalten zwischen 150 und 300 mg DHA/EPA pro Kapsel, während in Ethylester-Präparaten bis zu 600 mg beider Fettsäuren pro Kapsel zu finden ist. Die Verzehrsempfehlungen für Nahrungsergänzungsmittel liegen zwischen 150 mg und 1800 mg EPA/DHA am Tag. DHA/EPA-haltige Formulierungen werden sowohl Futtermitteln zwecks Erhöhung des Gehaltes an EPA/DHA in Eiern, Milch- und Fleischprodukten zugesetzt, als auch direkt zur Anreicherung von Lebensmitteln verwendet. Auf dem deutschen Markt sind mindestens drei angereicherte Produkte (Eier mit 100 mg DHA/EPA pro Ei, Brot und Brötchen mit 75 mg/100 g DHA/EPA als Ethylester und Margarine mit 240 mg DHA /100 g) zu finden (<http://www.ak-omega-3.de/omega-3-produkte/>).

Für verschiedene Säuglingsnahrungsmittel, die langkettige n-3 Fettsäuren enthalten, wurden nach der EU-Verordnung zu gesundheitsbezogenen Angaben (§ 14 VO 1924/2006/EG Health Claims), die einen positiven Zusammenhang zwischen dem Verzehr dieser Fettsäuren und verschiedenen neurophysiologischen Entwicklungsparametern von Kindern behaupten, beantragt. Bisher konnte das zuständige wissenschaftliche Gremium der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) für keinen der behaupteten Zusammenhänge eine wissenschaftliche Evidenz feststellen. In den USA hat die Food and Drug Administration (FDA) im September 2004 mit dem Dokument Nr. 2003Q-0401 folgenden eingeschränkten Health Claim für DHA und EPA zugelassen: "*Supportive but not conclusive research shows that consumption of EPA and DHA omega-3 fatty acids may reduce the risk of coronary heart disease. One serving of [Name of the food] provides [ ] gram of EPA and DHA omega-3 fatty acids.[See nutrition information for total fat, saturated fat, and cholesterol content.]*"

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) bewertet in ihrer Evidenzbasierten Leitlinie „Fettkonsum und Prävention der koronaren Herzkrankheit (KHK)“, die auf der systematischen Auswertung der vorhandenen Studien am Menschen bis November 2006 beruht, die wissenschaftliche Evidenz für einen inversen Zusammenhang zwischen dem Risiko an kardiovaskulären Erkrankungen zu erkranken und dem Verzehr von DHA und EPA als überzeugend ([http://www.dge.de/modules.php?name=St&file=w\\_leitlinien](http://www.dge.de/modules.php?name=St&file=w_leitlinien)). Mozzaffarian und Rimm haben einen maximalen Effekt von ca. 30 % Risikoreduktion in ihrem systematischen Review (2006) bei einer Dosis zwischen 150 und 500 mg DHA/EPA pro Tag ausgemacht. Bei höheren Dosen wurde kein weiterer risikoreduzierender Effekt mehr beobachtet. Eine Experten-Gruppe vom ILSI (International Life Science Institute) Nordamerika begründete auf einer Arbeitstagung im Juni 2008 die Ansicht, warum vom zuständigen Gremium der USA ein DRI (dietary reference intake) um 500 mg pro Tag für DHA/EPA auf der Basis der kardiovaskulären Risikoreduktion abgeleitet werden sollte (Harris et al, 2009).

Im aktuellen Cochrane Review „Omega 3 Fettsäuren zur Prävention und Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen“ kommen die Autoren nach der Auswertung von 48 randomisierten und Placebo-kontrollierten Interventionsstudien sowie 41 Kohortenstudien zu dem Schluss, dass es keine klare wissenschaftliche Evidenz dafür gibt, dass nutritive bzw. supplementierte Mengen an n-3 Fettsäuren die Koronare Herzkrankheit (KHK)-bedingte Totalmortalität und die Anzahl der kardiovaskulären Ereignisse senken. Auch ein Zusammenhang zwischen diesen Fettsäuren und dem Auftreten von Krebs konnte nicht festgestellt werden. Insgesamt sahen die Autoren daher auch keinen Anlass, vom Verzehr DHA/EPA-reicher Nahrungsquellen abzuraten (Hooper et al., 2004 und 2006)). In einer Meta-Analyse, in der die Wirkung von Fischölsupplementen auf die kardiovaskuläre Mortalität und das Auftreten von Arrhythmien bewertet wurde, kamen die Autoren anhand der 12 eingeschlossenen Studien zu dem Schluss, dass ein signifikanter inverser Zusammenhang zwischen der Supple-

mentierung von DHA/EPA und dem Auftreten von kardiovaskulären Todesfällen besteht, jedoch kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Arrhythmien und der Gesamtmortalität (Leon et al., 2009).

In Deutschland liegt die mittlere tägliche Aufnahme von DHA/EPA zwischen 127 mg (junge Frauen) und 295 mg (ältere Männer), während die Aufnahme in der 95. Perzentile für beide Gruppen bei 369 mg bzw. 827 mg liegt (Bauch et al., 2006). In einem konservativen Anreicherungszenarium auf der Basis des Bundesernährungssurveys 1998, in dem die Genehmigungsentscheidung 2003/427/EG für ein DHA-reiches Öl aus Mikroalgen umgesetzt wurde, hat das BfR eine potenzielle mittlere Aufnahmeerhöhung von 567 mg DHA/Tag aus angereicherten Lebensmitteln ermittelt, während die potenzielle Aufnahmeerhöhung in der 95. Perzentile 1170 mg DHA/Tag betrug (Bauch, 2004). Damit liegt ein Potenzial für eine etwa vierfache Überschreitung der bisherigen Aufnahme an Omega-3 Fettsäuren (LC-n3-PUFA) bei ausgewogener Ernährung vor.

### 3.2 Risikopotenziale von DHA und EPA

Mit der Verleihung des GRAS-Status (general recognized as safe) für ein spezifisches Fischöl (Menhadenöl) als Lebensmittelzutat etablierte die Food and Drug Administration (FDA) in den USA 1997 eine obere Aufnahmemenge von 3 g/Tag für DHA/EPA aus allen Quellen. Als Endpunkte zur Ableitung dieser Menge wurden die Parameter verlängerte Blutungszeit, Effekte auf die Glukosehomöostase sowie die Erhöhung des LDL-Cholesterinspiegels im Plasma herangezogen. Mit der Entscheidung wurde eine Liste von Lebensmitteln veröffentlicht, denen das Fischöl mit festgelegten Höchstmengen zugesetzt werden durfte. Diese Liste wurde 2002 (GRAS Notice No. 000109) überarbeitet.

In der EU wurde mit der Entscheidung 2003/427/EG ein DHA-reiches Öl aus marinen Mikroalgen zur Verwendung in Milch- und Milchersatzerzeugnissen (ausgenommen Getränke), Streichfetten und Salatsoßen, Frühstückscerealien, Nahrungsergänzungsmitteln sowie in diätetischen Lebensmitteln mit produktgruppenspezifischen Höchstmengen zugelassen. Die Entscheidung orientierte sich an den Kommentaren und Einwänden der Mitgliedsstaaten, in denen anhand der Endpunkte Erhöhung des LDL-Cholesterinspiegels und Beeinträchtigungen der Immunabwehr bei älteren Menschen eine maximale Gesamtaufnahme von 1,5 g/Tag aus allen Quellen vorgeschlagen wurde.

#### 3.2.1 Effekte von DHA/EPA auf die Blutungszeit

Fischölverzehr verringert die Aggregation von Blutplättchen und verlängert die Blutungszeit, es erhöht die Spiegel an Gewebefibrinogenaktivator und erniedrigt die des Plasminogenaktivatorhemmers (Calder, 1997). Derartige Effekte deuten auf einen positiven Effekt gegenüber Thrombosen hin (Barcelli et al., 1995; Shahar et al., 1993; Terano et al., 1983), allerdings sind die Veränderungen der Plättchenfunktion, der Blutgerinnung und der Thrombosenneigung nach isolierter DHA-Gabe (6 g/Tag) über 30 Tage nicht beobachtet worden (Nelson et al., 1997), wenn dieses als Triglycerid gegeben wurde. Signifikante Unterschiede in der Blutungszeit zwischen DHA/EPA-Supplementierung und den Kontrollgruppen konnten auch von Hooper et al., 2005 im Cochrane Review „Omega 3 Fettsäuren zur Prävention und Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen“ (48 Interventionsstudien mit 0,4-7 g DHA/EPA) nicht festgestellt werden. Jedoch wurde von Clarke et al. (1990) beschrieben, dass Jugendliche und junge Erwachsene mit Hypercholesterinämie nach monatelanger Zufuhr von 1,5 g Omega-3-Fettsäuren in Form von Fischöl vermehrt Nasenbluten bekamen (Clarke et al., 1990). Auch bei 47 psychiatrischen Patienten, die über 12 Wochen 2 g EPA pro Tag erhielten, wurde eine signifikante Erhöhung der Blutungszeit gegenüber der Kon-

trollgruppe beobachtet (Emslay et al., 2008). In einer Meta-Analyse zur Wirkung der Fischöl-supplementation auf Symptome arterieller Durchblutungsstörungen in Höhe von 1,8 g EPA bzw. 3 g DHA/EPA wurde eine signifikant verringerte Blutviskosität gegenüber den Kontrollgruppen festgestellt (Sommerfield et al., 2007).

### 3.2.2 Effekte von DHA/EPA auf die Glukosehomöostase

Fischöl beeinflusst die Glucosetoleranz von Diabetikern nicht negativ (Westerveld et al., 1993). In einer Meta-Analyse von 23 Interventionsstudien mit 1075 Diabetes-Typ II Patienten, die 1,08-5,2 g EPA und 0,3-4,8 g DHA über 2 Wochen bis zu 8 Monaten erhielten, wurde kein Unterschied der Nüchtern-Blutglukose, der Insulinkonzentration, des HbA1c-Wertes (Langzeitmarker für die Blutglukose) und im Körpergewicht beobachtet (Hartweg et al., 2008). Auch Balk et al. (2004) und McLean et al. (2004) konnten in ihren Meta-Analysen von Interventionsstudien, die den Einfluss von Omega-3 Fettsäuren auf kardiovaskuläre Risikofaktoren sowie auf die Glykämische Kontrolle bei Diabetes Typ II, Metabolischem Syndrom und verschiedene entzündliche Autoimmunerkrankungen untersuchten, keine Unterschiede bezüglich der Glukose- und Insulinkonzentration sowie der HbA1c-Werte zwischen den Behandlungs- und den Kontrollgruppen finden.

### 3.2.3 Effekte von DHA/EPA auf den LDL-Cholesterinspiegel

Fischöl, EPA sowie DHA, senken den Triglyceridspiegel im Serum umso effektiver, je höher die Spiegel sind, und eignen sich für die Behandlung von primären und sekundären Hypertriglyceridämien, wenn Diät, körperliche Aktivitätssteigerung und Medikamente versagen. Erhöhte Triglyceridspiegel sind ein unabhängiger Risikofaktor für den Herzinfarkt (Stavenow und Kjellström, 1999), verstärkt durch erhöhte Cholesterinspiegel. Nahezu in allen Meta-Analysen mit langkettigen ungesättigten Omega 3-Fettsäuren (LC-n3-PUFAs) wird ein signifikanter Anstieg des LDL-Cholesterinspiegels festgestellt, sofern dieser Parameter in den Studien gemessen wurde (Hooper et al., 2004 und 2006; Bulk et al., 2004, McLean et al., 2004, Sommerfield et al., 2007, Hartweg et al., 2008). Hooper et al. (2004) können in Sub-Gruppen-Analysen zeigen, dass der Anstieg des LDL-Cholesterins bei Dosen bis zu 2,4 g DHA/EPA pro Tag mit 26 % höher ist, als bei sehr hohen Dosen von über 4 g pro Tag mit 11 %. Bei Personen, die besonders niedrige HDL-Cholesterinspiegel aufwiesen, wurde nach Intervention mit 1,52 g DHA/Tag bereits nach 6 Wochen ein signifikanter Anstieg des LDL-Cholesterins um 16 % beobachtet (Maki et al., 2005). Bereits die Verabreichung von 700 mg DHA an 38 gesunde Probanden im Alter von 40-65 Jahren über 3 Monate führte zu einem signifikanten Anstieg des LDL-Cholesterins von 7 % (Theobald et al., 2004).

### 3.2.4 Effekte von DHA/EPA auf immunologische Funktionen

Meydani et al. (1993) haben gezeigt, dass erhöhter Fischverzehr (121 bis 188 g/Tag) im Rahmen einer Stufe II-Diät der Amerikanischen Herz-Assoziation (AHA) die zelluläre Immunantwort verminderte. In einer Interventionsstudie mit 48 gesunden Personen zwischen 55 und 75 Jahren, die 12 Wochen mit 2 g alpha-Linolensäure, 0,7 g gamma-Linolensäure, 0,68 g Arachidonsäure, 0,72 g DHA oder 1 g DHA/EPA supplementiert wurden, wurde gezeigt, dass Fischöl sowohl die Aktivität der natürlichen Killerzellen als Bestandteil der angeborenen Immunantwort um 48 % als auch die Proliferationsfähigkeit der T-Lymphozyten um 68 % vermindert (Thies et al., 2001a,b). Ähnliche Effekte wurden auch von weiteren Autoren festgestellt (reviewed in Sijben und Calder, 2007). Sowohl Fischverzehr und Fischöl als auch EPA allein in angereicherten Ölen beeinflussen über oxygenierte Derivate, die Eicosanoide, die Produktion von proentzündlichen und immunregulatorischen Cytokinen. Diese Effekte werden üblicherweise positiv als entzündungshemmend interpretiert, jedoch bedeuten sie

auch eine Schwächung der Immunantwort auf Krankheitserreger. Für die gesunde und insbesondere die ältere Bevölkerung ist eine Unterdrückung der spezifischen als auch der unspezifischen Immunabwehr nicht erwünscht und beinhaltet ein Risiko.

### 3.2.5 Mütterliche/Kindliche DHA-Supplementierung und Wachstum der Kinder

In einer dänischen Studie supplementierten Mütter 4,5 g Fischöl pro Tag in den ersten 4 Monaten nach der Geburt. Während im ersten Lebensjahr der Kinder keine Unterschiede hinsichtlich des Body Mass Index (BMI) beobachtet wurden, hatten die Kinder der Mütter, die Fischöl einnahmen, beim Follow-up nach 2,5 Jahren einen höheren BMI sowie einen größeren Kopfumfang als die Kinder der Kontrollgruppe (Lauritzen et al., 2005). Beim Follow-up nach 7 Jahren gab es keine Unterschiede hinsichtlich des BMI, der Kopfumfang war jedoch weiterhin größer, wobei dieser Unterschied nach Adjustierung für verschiedene Einflussgrößen nicht mehr signifikant war (Asserhøj et al., 2009). Ein hoher BMI in der Kindheit könnte mit einem erhöhten Risiko für Übergewicht in den späteren Jahren assoziiert sein.

Dagegen wurde in einer deutschen Studie gezeigt, dass Kinder von Müttern, die ab der 21. Schwangerschaftswoche bis zum Ende des dritten Monats der Stillzeit 200 mg DHA aus Fischöl einnahmen, im Alter von 21 Monaten ein geringeres Gewicht (-601 g) verbunden mit einem geringeren BMI (-0,76 kg/m<sup>2</sup>) hatten als die Kinder der Kontrollgruppe (Bergmann et al., 2007).

In zwei weiteren Studien sowie in einer Metaanalyse zeigte sich kein Effekt einer Supplementierung der Babynahrung von LC-n3-PUFAs auf das Körpergewicht, die Körpergröße und den Kopfumfang von Kindern (Helland et al., 2001; Jensen et al., 2005; Makrides et al., 2005).

Nach mütterlicher Supplementierung mit 4,5 g Fischöl (erste 4 Monate nach der Geburt, stillen während der Intervention) hatten Jungen der Interventionsgruppe beim Follow-up nach 7 Jahren einen höheren Blutdruck als die Kontrollgruppe (n=36/28/34) (Asserhøj et al., 2009). Das Follow-up nach 2,5 Jahren hatte zuvor keinen Einfluss auf den Blutdruck ergeben (Larnkjaer et al., 2006). Zusätzlich war der „physical activity level“ in der Interventionsgruppe geringer als in der Kontrollgruppe. Die mittlere tägliche Energieaufnahme war bei Jungen der Interventionsgruppe höher als bei Jungen der Kontrollgruppe. Die körperliche Aktivität der Kinder (jedoch nicht die Energieaufnahme oder der Blutdruck) korrelierte mit den mütterlichen DHA-Spiegeln.

Andererseits stellten Forsyth et al. (2003) nach 6 Jahren (n=71/65/83) einen signifikant geringeren diastolischen Blutdruck (Diastole -3,6 mm Hg, p=0,018; Systole -2,3 mm Hg, p=0,132) bei Kindern, die in den ersten 4 Lebensmonaten Säuglingsnahrung supplementiert mit langkettigen ungesättigten Omega 3-Fettsäuren erhielten, im Vergleich zu nicht supplementierten Kindern fest. Es bestand jedoch kein Unterschied zu der in den ersten 4 Lebensmonaten gestillten Kontrollgruppe.

Es bleibt die Frage zu beantworten, ob eine Supplementierung mit langkettigen ungesättigten Omega 3-Fettsäuren (n-3 LCPUFA) einen negativen Langzeiteffekt auf den Blutdruck (sowie Appetit und körperliche Aktivität) hat, und ob dabei das Geschlecht eine Rolle spielt.

### 3.2.6 Sonstige Effekte von DHA/EPA

Im zweiten Teil des „Diet and Reinfarction trial“ (DART II) wurden 3114 Personen mit Angina pectoris in vier Gruppen eingeteilt. Einer Gruppe wurde empfohlen, 2 Portionen fettreichen

Seefisch pro Woche oder Fischölsupplemente zu verzehren, die zur Aufnahme von ca. 3 g DHA/EPA pro Woche führen. Der zweiten Gruppe wurde eine obst- und gemüsereiche Kost empfohlen, in der dritten Gruppe wurden beide Empfehlungen kombiniert und die vierte Gruppe erhielt gar keine Ernährungsratschläge. Die Compliance wurde in Abständen über Fragebögen zum Verzehr kontrolliert und nach 3 und 10 Jahren wurde in allen Gruppen die Mortalität ermittelt. In der Auswertung stellte sich heraus, dass sowohl die kardiovaskuläre Mortalität als auch die Anzahl der plötzlichen Herztode in der Fisch- und Fischölgruppe signifikant erhöht war. Eine Subgruppen-Analyse ergab, dass vor allem für Personen, die Fischölsupplemente verwendet hatten, das kardiovaskuläre Sterberisiko signifikant erhöht war (Burr et al., 2003). Obwohl DART II die einzige Studie in der Sekundärprävention ist, in der eine gesteigerte Mortalität in der Fischölgruppe auftrat, können die Ergebnisse nicht ignoriert werden. Diese Studie ist bezüglich der Probandenzahl die viertgrößte Studie und eine der wenigen, in der die Intervention mit langkettigen ungesättigten Omega-3 Fettsäuren über einen sehr langen Zeitraum verfolgt wurde. In der ursprünglichen DART-Studie mit 2033 Männern, die bereits einen Herzinfarkt hatten, (Burr et al., 1989), hatte sich nach 6 Monaten und 2 Jahren eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Mortalität um 29 % in den Fisch/Fischölgruppen gezeigt. In einem Follow up nach 10 Jahren konnten jedoch auch in dieser Studie weder in der Periode 2-5 Jahre noch in den folgenden 5 Jahren Unterschiede in der kardiovaskulären Mortalität zwischen den Gruppen erkannt werden (Ness et al., 2002).

Auch eine zeitliche Analyse der GISSI-Studie, in der 11324 Überlebende eines Herzinfarktes mit 1 g Omega-3-Fettsäuren/Tag (290 mg EPA, 580 mg DHA als Ethylester ) über 5 Jahre supplementiert wurden, zeigte mit der Zeit eine sinkende kardiovaskuläre Risikoreduktion. Das relative kardiovaskuläre Sterberisiko in der supplementierten Gruppe lag nach 3 Monaten bei 0,59 (CI = 0.36 bis 0.97), nach 6 Monaten bei 0,66 (CI=0.45 bis 0.96), nach 9 Monaten bei 0,62 (CI=0,45-0,86), nach 12 Monaten bei 0,72 (CI=0,54-0,96) und nach 42 Monaten bei 0,79 (0,66-0,93) (diskutiert in Hooper et al., 2006). Ein Follow up nach 10 Jahren steht für die GISSI-Studie noch aus.

#### 4 Referenzen

Asserhøj M, Nehammer S, Matthiessen J, Michaelsen KF, Lauritzen L. Maternal fish oil supplementation during lactation may adversely affect long-term blood pressure, energy intake, and physical activity of 7-year-old boys. *J Nutr.* 2009 Feb;139(2):298-304. Epub 2008 Dec 17.

Balk E, Chung M, Lichtenstein A, Chew P, Kupelnick B, Lawrence A, DeVine D, Lau J. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Cardiovascular Risk Factors and Intermediate Markers of Cardiovascular Disease. Evidence Report/Technology Assessment No. 93 (Prepared by Tufts-New England Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0022). AHRQ Publication No. 04-E010-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. March 2004.

Barcelli U, P. Glas-Grennwald, V.E. Pollak: Enhancing effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acids on plasma fibrinolysis in normal subjects. *Thromb. Res.* 39 (1985) 307-312

Bauch A, Lindtner O, Mensink GB, Niemann B. Dietary intake and sources of long-chain n-3 PUFAs in German adults. *Eur J Clin Nutr.* 2006 Jun;60(6):810-2. Epub 2006 Feb 15.

Bauch A. Modellrechnungen zur Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren in der deutschen Bevölkerung durch die Einführung DHA (Docosahexaensäure)-angereicherter Lebensmittel, Masterarbeit, 2004

Bergmann RL, Haschke-Becher E, Klassen-Wigger P, Bergmann KE, Richter R, Dudenhausen JW, Grathwohl D, Haschke F. Supplementation with 200 mg/day docosahexaenoic acid from mid-pregnancy through lactation improves the docosahexaenoic acid status of mothers with a habitually low fish intake and of their infants. *Ann Nutr Metab.* 2008;52(2):157-66. Epub 2008 Apr 29.

Burr ML, A.M. Fehily, J.F. Gilbert, S. Rogers, R.M. Holliday, P.M. Sweetnam, P.C. Elwood, N.M. Deadman.: Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART) *Lancet* (1989) 334: 757-761

Burr ML, Ashfield-Watt PA, Dunstan FD, Fehily AM, Breay P, Ashton T, Zotos PC, Haboubi NA, Elwood PC. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2003 Feb;57(2):193-200.

Calder PC: n-3 Polyunsaturated fatty acids and cytokine production in health and disease. *Ann. Nutr. Metab.* 41 (1997) 203-234

Clarke JTR, G. Cullen-Dean, E. Regelink, L. Chan, V. Rose: Increased incidence of epistaxis in adolescents with familial hypercholesterolemia treated with fish oil. *J. Pediatr.* 116 (1990) 139-141

Emsley R, Niehaus DJ, Oosthuizen PP, Koen L, Ascott-Evans B, Chiliza B, van Rensburg SJ, Smit RM. Safety of the omega-3 fatty acid, eicosapentaenoic acid (EPA) in psychiatric patients: results from a randomized, placebo-controlled trial. *Psychiatry Res.* 2008 Dec 15;161(3):284-91. Epub 2008 Oct 29.

Forsyth JS, Willatts P, Agostoni C, Bissenden J, Casaer P, Boehm G. Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infant formula and blood pressure in later childhood: follow up of a randomised controlled trial. *BMJ.* 2003 May 3;326(7396):953.

GISSI-Prevenzione Investigators: Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 354 (1999) 447-455

Harris WS, Mozaffarian D, Lefevre M, Toner CD, Colombo J, Cunnane SC, Holden JM, Klurfeld DM, Morris MC, Whelan J. Towards establishing dietary reference intakes for eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids. *J Nutr.* 2009 Apr;139(4):804S-19S. Epub 2009 Feb 25.

Hartweg J, Perera R, Montori V, Dinneen S, Neil HA, Farmer A. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23;(1):CD003205. Review.

Helland IB, Saugstad OD, Smith L, Saarem K, Solvoll K, Ganes T, Drevon CA. Similar effects on infants of n-3 and n-6 fatty acids supplementation to pregnant and lactating women. *Pediatrics.* 2001 Nov;108(5):E82.

Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Moore H, Worthington HV, Durrington PN, Ness AR, Capps NE, Davey Smith G, Riemersma RA, Ebrahim SB. Omega 3 fatty



acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 Oct 18;(4):CD003177. Review.

Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore HJ, Worthington HV, Durrington PN, Higgins JP, Capps NE, Riemersma RA, Ebrahim SB, Davey Smith G. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ.* 2006 Apr 1;332(7544):752-60. Epub 2006 Mar 24. Review.

Jensen CL, Voigt RG, Prager TC, Zou YL, Fraley JK, Rozelle JC, Turcich MR, Llorente AM, Anderson RE, Heird WC. Effects of maternal docosahexaenoic acid intake on visual function and neurodevelopment in breastfed term infants. *Am J Clin Nutr.* 2005 Jul;82(1):125-32.

Larnkjaer A, Christensen JH, Michaelsen KF, Lauritzen L. Maternal fish oil supplementation during lactation does not affect blood pressure, pulse wave velocity, or heart rate variability in 2.5-y-old children. *J Nutr.* 2006 Jun;136(6):1539-44.

Lauritzen L, Hoppe C, Straarup EM, Michaelsen KF. Maternal fish oil supplementation in lactation and growth during the first 2.5 years of life. *Pediatr Res.* 2005 Aug;58(2):235-42. Epub 2005 Jul 8.

León H, Shibata MC, Sivakumaran S, Dorgan M, Chatterley T, Tsuyuki RT. Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review. *BMJ.* 2008 Dec 23;337:a2931. doi: 10.1136/bmj.a2931. Review.

MacLean CH, Mojica WA, Morton SC, Pencharz J, Hasenfeld Garland R, Tu W, Newberry SJ, Jungvig LK, Grossman J, Khanna P, Rhodes S, Shekelle P. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Lipids and Glycemic Control in Type II Diabetes and the Metabolic Syndrome and on Inflammatory Bowel Disease, Rheumatoid Arthritis, Renal Disease, Systemic Lupus Erythematosus, and Osteoporosis. Evidence Report/Technology Assessment. No. 89 (Prepared by Southern California/RAND Evidence-based Practice Center, under Contract No. 290-02-0003). AHRQ Publication No. 04-E012-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. March 2004

Maki KC, Van Elswyk ME, McCarthy D, Hess SP, Veith PE, Bell M, Subbaiah P, Davidson MH. Lipid responses to a dietary docosahexaenoic acid supplement in men and women with below average levels of high density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Nutr.* 2005 Jun;24(3):189-99.

Makrides M, Gibson RA, Udell T, Ried K; International LCPUFA Investigators. Supplementation of infant formula with long-chain polyunsaturated fatty acids does not influence the growth of term infants. *Am J Clin Nutr.* 2005 May;81(5):1094-101. Review.

Meydani SN, A.H. Lichtenstein, S. Cornwall, M. Meydani, B.R. Goldin, H. Rasmussen, C.A. Dinarello, E.J. Schaefer: Immunologic effects of a National Cholesterol Education Panel step-2 diet with and without fish-derived N-3 fatty acid enrichment. *J. Clin. Invest.* 92 (1993) 105-113

Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA.* 2006 Oct 18;296(15):1885-99. Review. Erratum in: *JAMA.* 2007 Feb 14;297(6):590

Nelson GJ, P.C. Schmidt, G.L. Bartolini, D.S. Kelley, D. Kyle: The effect of dietary docosahexaenoic acid on platelet function, platelet fatty acid composition, and blood coagulation in humans. *Lipids* 32 (1997) 1129-1136

Osborn G, Escofet X, Da Silva A. Medical adjuvant treatment to increase patency of arteriovenous fistulae and grafts. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Oct 8;(4):CD002786. Review.

Shahar E, A.R. Folsom, K.K. Wu, B.H. Dennis, T. Shimakawa, M.G. Conlan, C.E. Davis, O.D. Williams: Association of fish intake and dietary n-3 polyunsaturated fatty acids with a hypocoagulable profile: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Arterioscler. Thromb.* 13 (1993) 1205-1212

Sijben JW, Calder PC. Differential immunomodulation with long-chain n-3 PUFA in health and chronic disease. *Proc Nutr Soc.* 2007 May;66(2):237-59. Review.

Sommerfield T, Price J, Hiatt WR. Omega-3 fatty acids for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct 17;(4):CD003833. Review.

Stavenow L, T. Kjellström: Influence of serum triglyceride levels on the risk for myocardial infarction in 12 510 middle aged males: interaction with serum cholesterol. *Atherosclerosis* 147 (1999) 243-247

Terano T, A. Hirai, T. Hamazaki, S. Kobayashi, T. Fujita, Y. Tamura, A. Kumagai: Effect of oral administration of highly purified eicosapentaenoic acid on platelet function, blood viscosity and red cell deformability in healthy human subjects. *Atherosclerosis* 46 (1983) 321-331

Theobald HE, Chowienczyk PJ, Whittall R, Humphries SE, Sanders TA. LDL cholesterol-raising effect of low-dose docosahexaenoic acid in middle-aged men and women. *Am J Clin Nutr.* 2004 Apr;79(4):558-63.

Thies F, Nebe-von-Caron G, Powell JR, Yaqoob P, Newsholme EA, Calder PC. Dietary supplementation with gamma-linolenic acid or fish oil decreases T lymphocyte proliferation in healthy older humans. *J Nutr.* 2001(a) Jul;131(7):1918-27.

Thies F, Nebe-von-Caron G, Powell JR, Yaqoob P, Newsholme EA, Calder PC. Dietary supplementation with eicosapentaenoic acid, but not with other long-chain n-3 or n-6 polyunsaturated fatty acids, decreases natural killer cell activity in healthy subjects aged >55 y. *Am J Clin Nutr.* 2001(b) Mar;73(3):539-48.

Westerveld HT, de Graaf JC, van Breugel HH, Akkerman JW, Sixma JJ, Erkelens DW, Banga JD. Effects of low-dose EPA-E on glycemic control, lipid profile, lipoprotein(a), platelet aggregation, viscosity, and platelet and vessel wall interaction in NIDDM. *Diabetes Care.* 1993 May;16(5):683-8.