

# DARMGESUNDHEIT UND OMEGA-3-FETTSÄUREN

## Grundlagen für Hormonbalance und Entzündungsregulation

Ohne intakte Funktion des Darms können Nährstoffe nur unzureichend aufgeschlüsselt und aufgenommen werden. Eine optimale Resorption der essenziellen Omega-3-Fettsäuren ( $\Omega$ -3-FS) ist folglich nur bei hinreichender Verdauungsleistung zu erwarten. Gleichzeitig kann ein Mangel der marinen Fettsäuren Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) eine Ursache für eine gestörte Physiologie des Verdauungstrakts sein. Ein erfolgreiches Therapiekonzept bedarf daher multidimensionaler Betrachtungs- und Behandlungsweisen.



## Der Darm - unser Energieversorger...

Der Magen-Darm-Trakt dient in erster Linie der Nährstoffversorgung des menschlichen Körpers. Die über den Mund aufgenommene Nahrung wird mittels verschiedenster Prozesse zerkleinert, emulgiert, aufgeschlossen und resorbiert. Dabei stellt der Darm eine Barriere des Körpers gegenüber der Außenwelt dar und weist ein hochsensibles, aus drei Barrieren bestehendes Abwehrsystem auf. Die Resorption der Nährstoffe findet in verschiedenen Abschnitten des Dünndarms statt und ist strikt temperatur- und pH-abhängig. Sind die Voraussetzungen nicht optimal oder die aufgenommene Nahrungsmenge schlichtweg zu groß, können die Nährstoffe nicht zeitadäquat in die Blutbahn geschleust werden und gelangen unweigerlich in den Dickdarm. Dort muss die ansässige Mikrobiota die verbleibenden Nahrungsbestandteile - sofern überhaupt möglich - weiter verwerten. In der Regel geschieht dies nicht vollständig, sodass Gär- und später auch Fäulnisprozesse die Folge sein können. Um all ihren Funktionen nachzukommen, sind die Zellen unseres Darms unweigerlich abhängig von der Leistung der Mitochondrien. Bei Nährstoffmängeln, Stress oder Höchstleistungen kann dies zu weitreichenden Konsequenzen führen. Dies lässt sich am Beispiel des Leistungssports darstellen: Aufgrund der hohen körperlichen Belastung, kommt es zu einem Antagonismus bei der Durchblutung verschiedener Organe. Die Durchblutung des Verdauungstrakts wird zugunsten einer bis zu vierfach erhöhten Durchblutung der Herzkranzgefäße und einer bis zu 20-fach höheren Durchblutung der Skelettmuskulatur reduziert. In der Phase der Minderdurchblutung des Darms, die womöglich gepaart mit der Aufnahme einer zu großen Nahrungsmenge oder schwerverdaulichen Lebensmitteln kurz vor oder unter der Belastung auftritt, können Makronährstoffe nur unvollständig verdaut und/oder resorbiert werden. Dies erklärt eine Reihe möglicher abdominaler Beschwerden wie Blähungen, breiige Stühle oder Obstipation. Da die Makronährstoffe nicht optimal resorbiert werden, kann es aber auch zu extraintestinalen Beschwerden wie Müdigkeit, Unruhezuständen, Schlafstörungen, Faszienverkürzungen uvm. kommen. Diese Symptome können ebenfalls auftreten, wenn die Mitochondrien des Darms nicht ausreichend ATP produzieren (siehe Infokasten) und den Muskelzellen des Darms die Energie fehlt.

Die Mitochondrien sind die Kraftwerke fast aller im Körper befindlichen Zellen, die einen Zellkern besitzen. Sie liefern die für uns so wichtige Energie in Form von Adenosintriphosphat - kurz ATP. Muskelzellen benötigen besonders viel Energie, ebenso wie alle Zellen mit besonders hohem Energieverbrauch wie Nerven- und Leberzellen. Sie weisen daher einen besonders hohen Anteil an Mitochondrien auf. Zur Herstellung des ATPs in den Mitochondrien, benötigen wir die über die Nahrung aufgenommenen Energieträger Kohlenhydrate, Fette und Proteine. Diese werden unter Aktivierung von Enzymen und Coenzymen (v.a. Magnesium, Q10, Vitamine, Spurenelemente) mit Hilfe von Sauerstoff - also aerob - verarbeitet. Ohne aerobe Prozesse droht der Zelltod und damit unweigerlich die Energielosigkeit.

## ... und die größte Hormondrüse unseres Körpers!

Der gesamte Verdauungsprozess stellt ein hochkomplexes, in sich verzahntes System dar, welches über verschiedene Mechanismen reguliert wird. Zentraler Bestandteil sind dabei die sogenannten **Enterohormone** - die Hormone unseres Magen und Darms. Mehr als zwanzig verschiedene Enterohormone werden von enteroendokrinen Zellen u.a. aus der Darmwand ausgeschüttet. Sie greifen regulierend in die hypothalamischen Zentren des Gehirns ein und steuern unsere Verdauung sowie die Absorption von Nährstoffen. Damit die Enterohormone gebildet werden können, werden spezifische Bausteine benötigt, zu denen auch die marinen  $\Omega$ -3-FS EPA und DHA als essenzielle Nährstoffe zählen. Fehlen Baustoffe oder liegt eine unzureichende Verdauungsleistung vor, kann die synchrone Balance des Hormonsystems so massiv gestört sein, dass z. B. Stresshormone wie das Cortisol dauerhaft ansteigen. Folglich können Störungen im Darm neben Energiedefiziten gleichermaßen zu hormonellen Dysbalancen führen. Beispielsweise ist im Hinblick auf Neurostress und Entzündungen im Dünndarm das Serotonin das meist diskutierte Enterohormon, welches zudem im Zusammenhang mit den Darm-Leber-Gehirn-Achsen steht. Neben den überaus wichtigen Enterohormonen existieren jedoch auch weitere regulative

Substanzen, die weit über die Effektivität und Wichtigkeit der Hormone hinaus gehen und ebenfalls im Darm gebildet werden (s. Tabelle).

klassische Enteroenzyme	hormonähnlich wirkende Substanzen
Serotonin	Vasoaktives intestinales Peptid (VIP)
Gastrin	Somatostatin
Sekretin	Motilin
Cholezystokinin (CCK)	Neurotensin
Gastric Inhibitory Peptide (GIP)	Substanz P
	Gastric Releasing Peptide (GRP)

### Das Milieu muss stimmen!

Zusammenfassend kann die Produktion von ATP in den Mitochondrien sowie der regulativen Hormone in den enterochromaffinen Zellen nur in einer optimalen Umgebung ablaufen. Es wird hierbei vom ausgeglichenen **Milieu** im Darm gesprochen. Dieses beschränkt sich nicht ausschließlich auf die Säure-Basen-Balance, sondern wird zudem bestimmt vom Vorhandensein frei verfügbarer Aminosäuren und der Präsenz hoch ungesättigter Fettsäuren.

Es genügt somit nicht, Klienten mit Basenpulver o.ä. zu versorgen, wenn die Einfuhr wichtiger essenzieller Bausteine fehlt. Anabole Peptide und Aminosäuren,  $\Omega$ -3-FS, Phosphatidylcholin, Vitamine der B-Gruppe, Probiotika, basische Zitrone und lösliche Ballaststoffe packen das Problem einer latenten Azidose und des Energiemangels jedoch gemeinsam an der Wurzel. Hand in Hand sorgen sie für ein gutes Zellmilieu, welches es der Mukosa und Mikrobiota ermöglicht, sich zu regenerieren und zu florieren. So wird die Resorption von Nährstoffen verbessert und der Symbiosepartner „Mensch“ gleichzeitig vor Einflüssen von außen geschützt.

### Die Rolle der Omega-3-Fettsäuren

Essenzielle Fettsäuren wie Linolsäure ( $\Omega$ -6) und  $\alpha$ -Linolensäure ( $\Omega$ -3) können im humanen Stoffwechsel nicht gebildet werden und müssen regelmäßig über die Nahrung zugeführt werden, da sie lebenswichtige Bausteine aller Zellmembranen darstellen. Insbesondere die langkettigen, mehrfach ungesättigten  $\Omega$ -3-FS EPA und DHA sind besonders wichtiger Bestandteil der Zellmembranen der Augen, Nebennieren und des Gehirns und sind dort u.a. für die Membranfluidität verantwortlich. Zudem werden aus  $\Omega$ -FS Eicosanoide wie Prostaglandine gebildet. Diese stehen in direktem Zusammenhang zum (stillen) Entzündungsgeschehen im Körper. Die Eicosanoide wirken als autokrine Hormone und können als Mediatoren für Stress und Entzündungen betrachtet werden.

### Eicosanoide - Regulatoren unserer Vitalfunktionen

Was aber genau machen diese autokrinen Hormone, für die es keine spezielle Drüse gibt? Die durch einen Stimulus ausgeschütteten **Eicosanoide** wirken auf die produzierende Zelle zurück (Feedbackmechanismus). Sie können in jeder lebenden Zelle gebildet werden und wirken in geringster Konzentration. Sie erscheinen wie ein Phantom: geben ihre Botschaft ab und zerfallen anschließend binnen Sekunden. Dadurch sind sie schwer messbar und praktisch unmöglich im Körper zu beobachten. Es sind jedoch die **Superhormone** unseres Körpers. Eicosanoide kontrollieren nicht nur die Hormonsysteme, sondern auch jegliche Vitalfunktionen. Sie regulieren das Immun- und Zentralnervensystem, das Herz-Kreislauf-System, den Schlaf-Wach-Rhythmus sowie weitere Regelsysteme [1]. Damit stehen sie auch im direkten Zusammenhang mit dem gesamten Darmsystem.

### Omega-3 als frühzeitiger Entzündungshemmer

2002 entdeckten Jürg Tschopp et al. einen Multi-Proteinkomplex, der über mehrere Schritte die Aktivierung des Interleukin (IL)-1 $\beta$  und IL-18 auslöst. Sie benannten den Komplex als Inflammasom [2,3]. Dieses liegt in T-Zellen, Makrophagen und neutrophilen Granulozyten vor und ist somit ein Bestandteil des angeborenen Immunsystems. Es stellt eine Art Sensor für Gefahrensignale dar, die sowohl exogener (von außen kommend) als auch endogener (körpereigener) Herkunft sein können. Wird das **Inflammasom** aktiviert folgt eine Entzündung, die Teil unseres Heilungsprogrammes ist. Sie stellt den schnellsten, ökonomischsten und wirksamsten Weg dar, um zerstörtes oder defektes Gewebe sowie Schleimhäute zu reparieren.

Fehlfunktionen des Inflammasoms können jedoch zu Dauerentzündungen führen, die in direktem Zusammenhang mit einer wachsenden Anzahl an Erkrankungen stehen. Dazu zählen u.a. Gicht, Schlaganfall, Herzinfarkt, Krebs, Morbus Crohn, Arthritis, Arteriosklerose und viele Autoimmunerkrankungen wie z. B. Rheuma, Psoriasis, Multiple Sklerose und Hashimoto-Thyreoiditis [4].

Die Entzündungshemmung der  $\Omega$ -3-FS über die Ausschüttung antientzündlicher Prostaglandine und die Hemmung der proentzündlichen Arachidonsäure (AA) war bereits lange bekannt. 2013 konnte jedoch wissenschaftlich bewiesen werden, dass die Hemmung auch über die Regulierung des Inflammasoms wirkt (s. Abbildung).

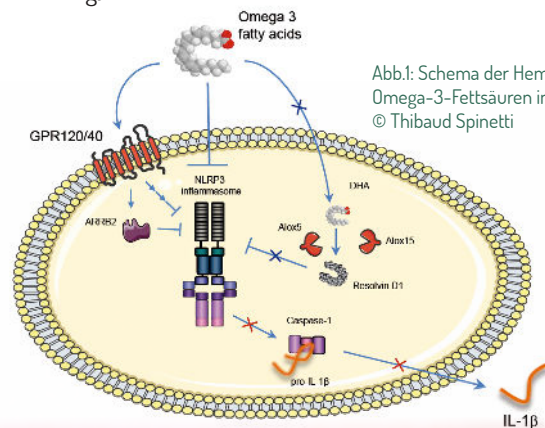


Abb.1: Schema der Hemm-Wirkung der Omega-3-Fettsäuren in einer Zelle.  
© Thibaud Spinetti

Die Stärkung von Makrophagen mit EPA und DHA verhinderte die Aktivierung des Inflammoms unter anderem durch Hemmung des Proteinkomplexes NLRP3. In der Folge blieb die Ausschüttung von IL-1 $\beta$  aus und die Entzündungsreaktion wurde unterbunden [5]. Bei metabolischen Erkrankungen wie z. B. Diabetes Typ 2, fungiert IL-1 $\beta$  als Antagonist für das Insulin und ist damit an der Zerstörung der  $\beta$ -Zellen beteiligt. Daher wird heute zumeist nicht mehr von einer Stoffwechselstörung, sondern von fulminanten Dauerbrennern der Entzündlichkeit gesprochen und die  $\Omega$ -3-FS als wirksamer Bestandteil der Therapie gesehen.

### Zusammenhänge mit der Mikrobiota

Gleichzeitig sind die Zusammenhänge von Entzündungen und bestimmten Krankheitsbildern mit Störungen der intestinalen Mikrobiota offensichtlich. Nicht nur für chronisch entzündliche Darmerkrankungen [6], sondern auch für folgende klinische Probleme ist der Zusammenhang wissenschaftlich belegt: Depressionen [7], Migräne [8], Hashimoto-Thyreoiditis [9] und Typ 1 Diabetes [10].

In den letzten Jahren wird auch ein positiver, antientzündlicher Einfluss der  $\Omega$ -3-FS durch Wirkung auf das **Mikrobiom** und dessen Zusammensetzung vermutet. Eine Interventionsstudie über 8 Wochen mit 4.000 mg EPA + DHA Supplementierung zeigte einen reversiblen Anstieg verschiedener Bakteriengattungen wie *Bifidobacterium*, *Oscillospira*, *Roseburia* und *Lachnospira* Spezies in den Faeces. Diese produzieren kurzkettige Fettsäuren, welche protektive Effekte auf die Darmgesundheit zeigen [11]. Eine weitere Interventionsstudie über 12 Wochen auf Basis einer Biopsie zur Untersuchung der Mikrobiota, konnte ebenfalls geringfügige Änderungen in der Bakterienvielfalt zeigen. Noch interessanter war jedoch die Beobachtung, dass die Steigerung der Vielfalt mit einer Reduktion von Prostaglandin E2 im Colon einherging, welches inflammatorisch wirkt [12]. Die Studien sind erst Ansätze und Wirkmechanismen sind noch weitestgehend unverstanden. Moderne Diagnoseverfahren der Mikrobiota-Zusammensetzung werden in den kommenden Jahren jedoch genauere Aufschlüsse zu den Zusammenhängen der Mikrobiota mit der Aufnahme von  $\Omega$ -3-FS bringen. In diesem Zusammenhang macht das Zitat der Wissenschaftlerin Dr. Elizabeth Costello, von der Stanford University Mut: „Gesundheit ist eine kollektive Eigenschaft, die direkt mit dem Mikrobiom verbunden ist.“

### Prävention und Therapie mit Omega-3-FS

Sind wir ausreichend mit essenziellen Fettsäuren versorgt und liegt dabei ein ausgeglichenes Verhältnis innerhalb der Gruppe der mehrfach ungesättigten Omega-3- und Omega-6-FS vor, können wir viele gute Effekte nutzen, um unsere Gesundheit zu schützen: Antientzündliche Effekte auf die Darmschleimhäute [6], ein starkes Immunsystem, damit weniger Anfälligkeit für Infektionen, verbesserte Fließeigenschaft des Blutes und somit auch eine gute Durchblutung des Gehirns, Funktionstüchtigkeit und gute Verformbarkeit der roten Blutkörperchen, Demenzprophylaxe, verbesserte Nährstoffaufnahme in die Zelle (Membranfluidität), guter Herzrhythmus, gute Sehkraft

bis ins hohe Alter, schnelle Wundheilung, schöne gesunde Haare und Haut, normaler Blutdruck, Fruchtbarkeit bei Männern und Frauen, gute Leberfunktion, Wachstum und Entwicklung des Gehirns in der Schwangerschaft, bessere Lernfähigkeit uvm. [u.a. 13, 14].

### Versorgungstatus in Deutschland

Die Versorgung mit den essenziellen  $\Omega$ -3-FS kann anhand einer differenzierten Fettsäure-Diagnostik durch Messung der Fettsäuren in der Erythrozytenmembran erfasst werden. Der prozentuale Anteil der marinen  $\Omega$ -3-FS EPA und DHA wird als **Omega-3- Index** bezeichnet. Nach Studienlage sollte dieser im Bereich von 8-11 % liegen. Drei Viertel der Deutschen zeigen jedoch einen niedrigeren Index. Im Schnitt liegt er in Deutschland zwischen 4-6 %. Die Bevölkerung ist damit deutlich unterversorgt [14]. Darüber hinaus ist das Verhältnis von AA zu EPA als Ausgangsstoffe für die Eicosanoide zur Beurteilung der Entzündungssituation von Bedeutung. Optimalerweise sollte es zwischen 2:1 bis 3:1 liegen. Durchschnittlich weisen die Deutschen jedoch ein Verhältnis von 15-20:1 auf [15].

### Praktische Empfehlungen

Insbesondere zur Wiederherstellung der Balance von Omega-6 und Omega-3 kann auf beiden Seiten der Waagschale angesetzt werden. Neben der vermehrten Zufuhr von  $\Omega$ -3-FS sollte auch eine Reduktion von  $\Omega$ -6-FS insbesondere in Form von Sonnenblumenöl, industriell gefertigten Produkten und tierischen Produkten aus Massentierhaltung angestrebt werden. Um ein Defizit an  $\Omega$ -3-FS aufzufüllen empfiehlt sich die Einnahme eines hochwertigen Supplements: diese weisen einen gesicherten  $\Omega$ -3-FS Gehalt auf, sind gereinigt von Schadstoffen und können individuell dosiert werden. Studien und die praktische Erfahrung zeigen, dass in der Regel eine Menge von 2.000 mg EPA und DHA notwendig ist, um den Omega-3 Index dauerhaft im protektiven Bereich zu halten [16]. Insbesondere zum anfänglichen Ausgleich eines Defizits kann in den ersten drei Monaten jedoch auch eine höhere Dosierung zur Regulierung notwendig sein.

Flüssige Omega-3-Präparate können wie ein Lebensmittel in die tägliche Ernährung integriert werden, sodass gleichzeitig eine optimale Resorption mit dem Speisebrei ermöglicht wird und die Dosierung an einen Entzündungsstatus angepasst und langsam gesteigert werden kann. Zudem kann anhand von Geruch und Geschmack direkt sichergestellt werden, dass es sich um ein frisches Öl handelt. Neben Fischölen werden zunehmend auch rein pflanzliche Alternativen auf Basis von Algen angeboten, die eine gleichwertige Quelle der marinen Fettsäuren darstellen. Polyphenole z. B. aus einem hochwertigen Olivenöl können als Zusatz die antientzündliche Wirkung an Zellwänden noch verstärken und LDL-Lipoprotein vor Oxidation schützen [17]. Olivenöl ist das einzige Öl, das aus einer Frucht gepresst wird und somit über ein breites Spektrum weiterer sekundärer Pflanzenstoffen verfügt, die nicht nur antientzündlich, sondern auf natürliche Art und Weise auch zusätzlich antibakteriell wirken.



Ein Mangel an  $\Omega$ -3-FS begünstigt eine Viren-Chronifizierung. Bei Dysbiosen mit einer erhöhten Keimzahl von Bakterien wie z. B. *Clostridien* spp. oder *Klebsiella* spp. zerstören von diesen gebildete Bakterientoxine die Schleimhäute und erhöhen die Permeabilität für hochmolekulare Eiweißstrukturen. Auf der einen Seite kommt es dadurch zu Immunreaktionen, auf der anderen Seite wird dadurch die Aufnahme von essenziellen Fetten über den Bürstensaum reduziert. Unverdaute Proteine führen im Dickdarm sogar noch zu einer Vermehrung der genannten Spezies, es kommt zur Eiweißfäule und zur Bildung von Lebertoxinen. Daher ist hier ein Mikrobiota-Aufbau immer Hand in Hand mit  $\Omega$ -3-FS im 2. Schritt zu betrachten, sobald die Durchlässigkeit abgestellt und die Barrierefunktion wiederhergestellt ist.

## Conclusio

Was ist der Grund dafür, dass die Versorgung mit  $\Omega$ -3-FS eine geschwisterliche Beziehung zur Darmgesundheit einnimmt?

Bei bestehenden Darmstörungen, insbesondere bei entzündlichen Prozessen oder stillen Entzündungen ist die Verdauung nur bedingt möglich, sodass die Fette nicht vollständig resorbiert werden können. Eine besondere Problematik ergibt sich, wenn eine Nebennierenschwäche durch Dauerstress besteht. In diesem Fall wird zu wenig Magensäure für die Vorverdauung gebildet, es fehlen ausreichend Pankreasenzyme, der Gallensäuremangel oder eine Gallensäureentmischung, die Gallenstein- und Gallengriesbildung fördert, nehmen ihren Lauf. Auch die Darmschleimhaut leidet, da die wichtigen chemisch-physikalischen Schutzbarrieren aus Muzin, antimikrobiellen Peptiden, sekretorischem Immunglobulin A und vielen anderen bestehenden Faktoren nicht mehr im ausreichenden Maße aufrecht gehalten werden können. In der Folge stellen sich erhöhte Durchlässigkeit der Barrieren und auf Dauer tiefere Entzündlichkeiten ein, die wiederum mit einem erhöhten Unverträglichkeitspotenzial und Antikörperbildung einhergehen können. Ein Beispiel hierfür ist die neue Entität Glutensensitivität mit bis zu 80 Komorbiditäten neben dem klassischen Durchfall und der Verstopfung.

## Was ist bei der Einnahme von $\Omega$ -3-FS zu beachten?

Die langkettigen Fettsäuren müssen resorbiert werden, damit Sie ihre Funktionen erfüllen können! Die Aufnahme in die Blutbahn ist vom Vorhandensein ausreichender Gallensalze und einer intakten Pankreasfunktion mit Sezernierung von Lipasen abhängig. Daher ist die Einnahme mit einer Mahlzeit unbedingt zu empfehlen. Im Dünndarm kommt es dann nach der Bildung von Mizellen zur Aufnahme der Fettsäuren in die Dünndarmschleimhaut. Eine Überprüfung des Status quo der Schleimhaut ist über eine nicht invasive erweiterte Stuhlanalyse möglich. So kann Gesundheit aktiv mitgestaltet werden und der Einsatz von  $\Omega$ -3-FS optimal zum Einsatz kommen.



### PhDr. Antje Rössler, MSc., MSc.

Gesundheitswissenschaften & Public Health

Klinische Ernährungsmedizin  
 Ernährung und Sport, Orthomolekulare Medizin

Mehr Infos: [www.akademie-immunologie.de](http://www.akademie-immunologie.de)

### Literaturverzeichnis

- [1] Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1851(4):469–484.
- [2] Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of pro IL-beta. *Mol Cell*. 2002;10(2):417–426.
- [3] Martinon F, Tschopp J. Inflammatory caspases: linking an intracellular innate immune system to autoinflammatory diseases. *Cell*. 2004;117(5):561–574.
- [4] Dagenais M, Skeldon A, Saleh M. The inflammasome: in memory of Dr. Jurg Tschopp. *Cell Death Differ*. 2012;19(1):5–12.
- [5] Yan Y, Jiang W, Spinetti T, et al. Omega-3 fatty acids prevent inflammation and metabolic disorder through inhibition of NLRP3 inflammasome activation. *Immunity*. 2013;38(6):1154–1163.
- [6] Becker C, Neurath MF, Wirtz S. The Intestinal Micro-biota in Inflammatory Bowel Disease. *ILAR J*. 2015;56(2):192–204.
- [7] Jiang H, Ling Z, Zhang Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2015;48:186–194.
- [8] van Hemert S, Breedveld AC, Rovers JM, et al. Migraine associated with gastrointestinal disorders: review of the literature and clinical implications. *Front Neurol*. 2014;5:241.
- [9] Mori K, Nakagawa Y, Ozaki H. Does the gut microbiota trigger Hashimoto's thyroiditis? *Discov Med*. 2012;14(78):321–326.
- [10] Boroni Moreira AP, de Cássia Gonçalves Alfenas R. The influence of endotoxemia on the molecular mechanisms of insulin resistance. *Nutr Hosp*. 2012;27(2):382–390.
- [11] Watson H, Mitra S, Croden FC, et al. A randomised trial of the effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements on the human intestinal microbiota. *Gut*. 2018;67(11):1974–1983.
- [12] Djuric Z, Bassis CM, Plegue MA, et al. Increases in Colonic Bacterial Diversity after  $\omega$ -3 Fatty Acid Supplementation Predict Decreased Colonic Prostaglandin E2 Concentrations in Healthy Adults. *J Nutr*. 2019;149(7):1170–1179.
- [13] Hu Y, Hu FB, Manson JE. Marine Omega-3 Supplementation and Cardiovascular Disease: An Updated Meta-Analysis of 13 Randomized Controlled Trials Involving 127 477 Participants. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(19):e013543.
- [14] von Schacky C. Verwirrung um die Wirkung von Omega-3-Fettsäuren. *Internist*. 2019;60:1319–1327.
- [15] Simopoulos AP. Evolutionary aspects of the dietary omega-6:omega-3 fatty acid ratio: medical implications. *World Rev Nutr Diet*. 2009;100:1–21.
- [16] Flock MR, Skulas-Ray AC, Harris WS, et al. Determinants of erythrocyte omega-3 fatty acid content in re-sponse to fish oil supplementation: a dose-response randomized controlled trial. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(6):e000513.
- [17] Østerud B, Elvevoll EO. The combination of virgin olive oils and refined marine oils – beneficial effects. *Progress in Nutrition*. 2008;10(4).