

# Omega-3 Fettsäuren

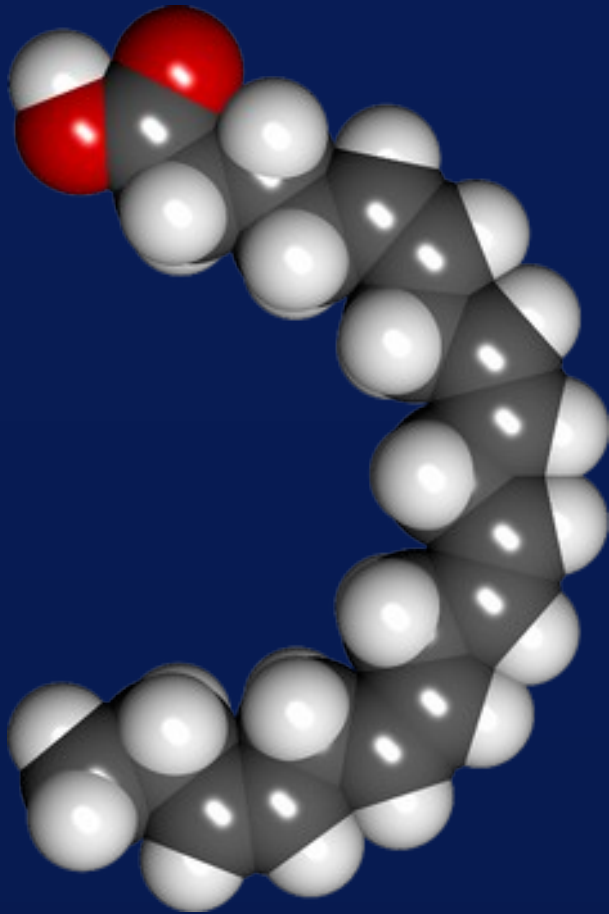
## Wo stehen wir?

Würzburg, 23.01.16

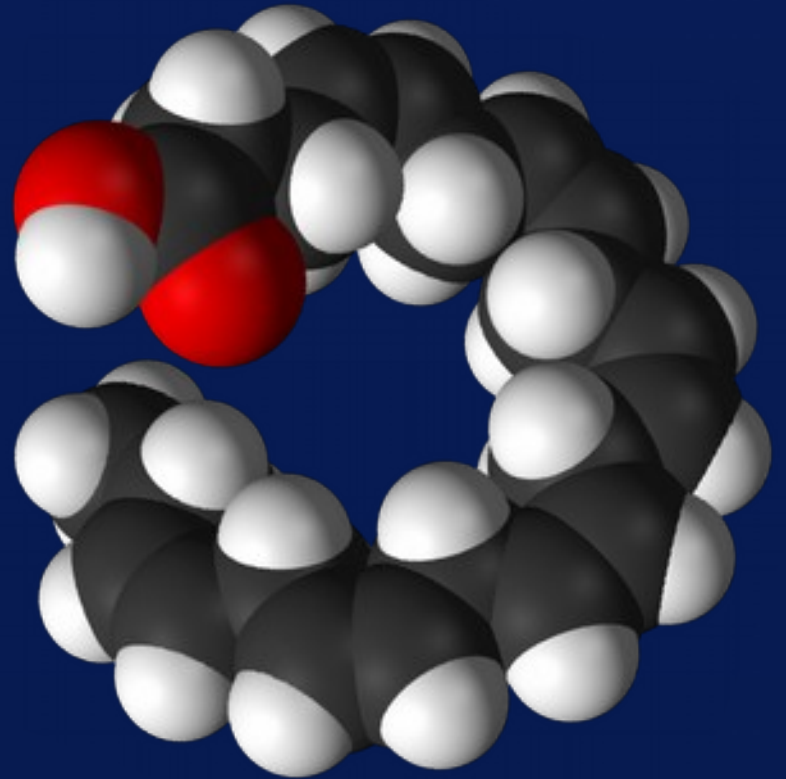
**Prof. Dr. C. von Schacky, FESC**  
**Präventive Kardiologie**  
**Medizinische Klinik und Poliklinik I**  
**Ludwig Maximilians-Universität München**  
**[Clemens.vonSchacky@med.uni-muenchen.de](mailto:Clemens.vonSchacky@med.uni-muenchen.de)**  
**und Omegamatrix, Martinsried**  
**[c.vonschacky@omegamatrix.eu](mailto:c.vonschacky@omegamatrix.eu)**



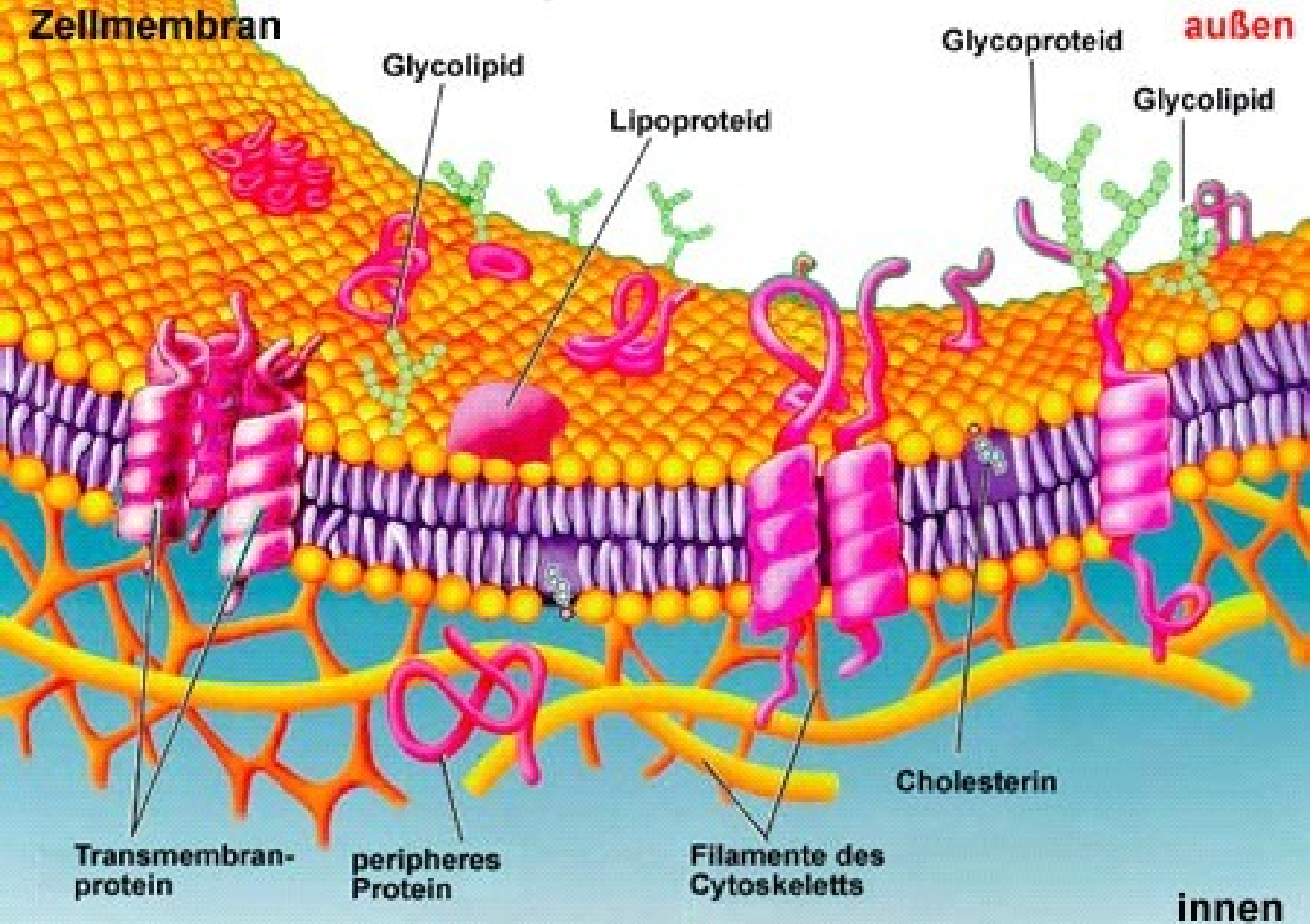
EPA



DHA



# Zellmembran



Glycoprotein

außen

Glycolipid

Lipoprotein

Glycolipid

Cholesterin

Transmembranprotein

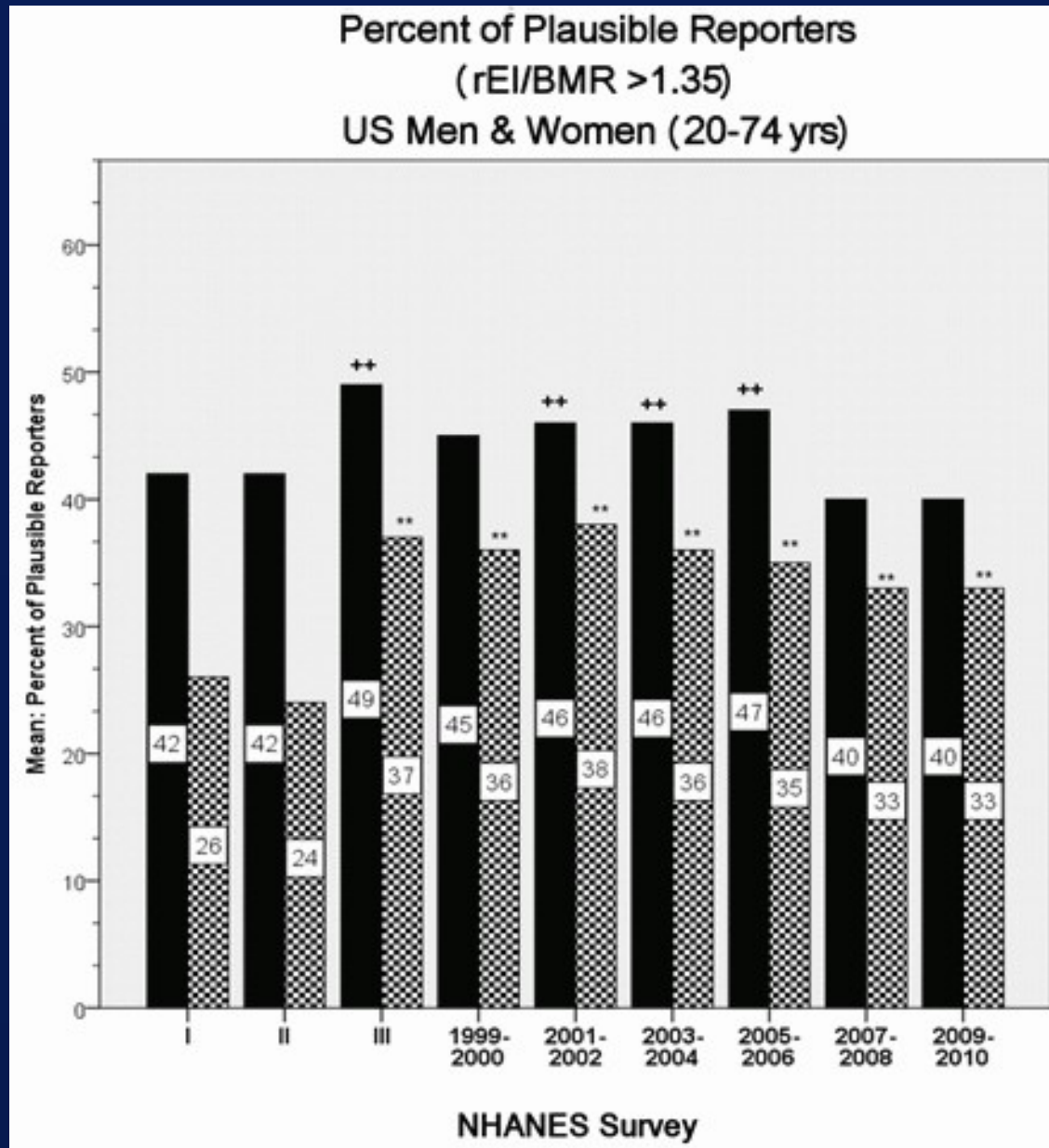
peripheres Protein

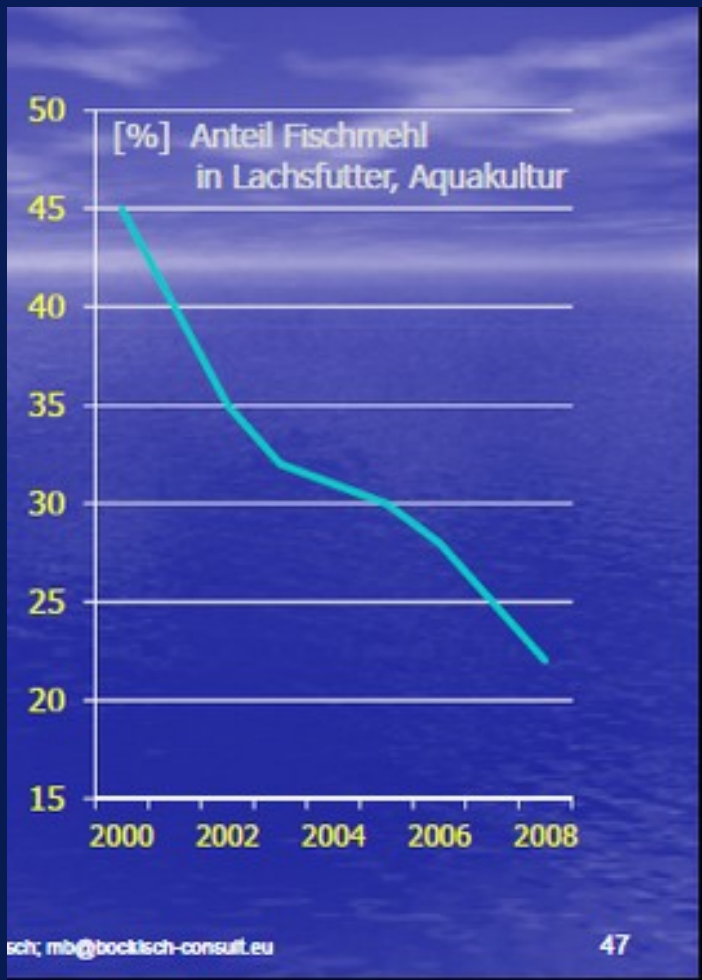
Filamente des Cytoskeletts

innen

**Wie forscht man  
an Fettsäuren?**

# Geringe Plausibilität von Ernährungsdaten





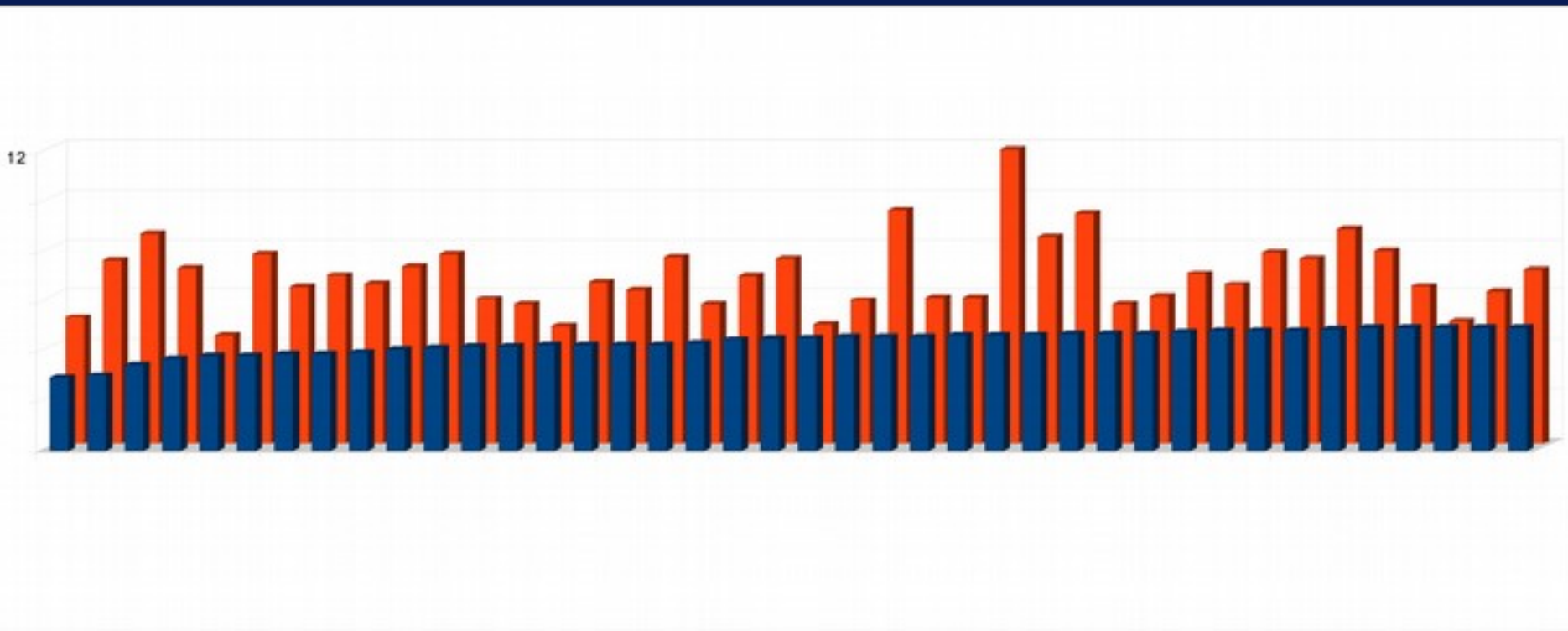
**Table 1 Recommended intakes of EPA + DHA by cohort and organization**

| Cohort                                   | Source                                                        | Daily recommendation                |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| General health                           |                                                               |                                     |
| Adults                                   | US Department of Agriculture                                  | ≥250 mg                             |
| Adults                                   | European Food Safety Agency                                   | ≥250 mg                             |
| Adults                                   | World Health Organization:                                    | ≥250 mg                             |
| Adults                                   | Academy of Nutrition and Dietetics                            | ≥500 mg                             |
| Adults without CHD                       | American Heart Association                                    | ~500 mg (fatty fish ≥ 2 times/week) |
| Adults                                   | International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids | ≥500 mg                             |
| Pregnancy                                |                                                               |                                     |
| Pregnant/lactating                       | International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids | ≥500 mg (≥300 mg DHA)               |
| Pregnant/lactating                       | European Food Safety Agency                                   | ≥250 mg (100 to 200 mg DHA)         |
| Heart disease and inflammatory disorders |                                                               |                                     |
| CHD                                      | American Heart Association                                    | ~1 g                                |
| Patients with high TG                    | American Heart Association                                    | 2 to 4 g                            |
| Generally viewed as safe upper limit     |                                                               |                                     |
| Population                               | US Food and Drug Administration                               | ≤3 g EPA + DHA                      |
| Population                               | European Safety Authority                                     | 5 g EPA + DHA                       |

CHD, coronary heart disease; DHA, docosahexaenoic acid; EPA, eicosapentaenoic acid; TG, triglyceride.

# HS-Omega-3 Index

## Effekt von 500 mg EPA+DHA / Tag

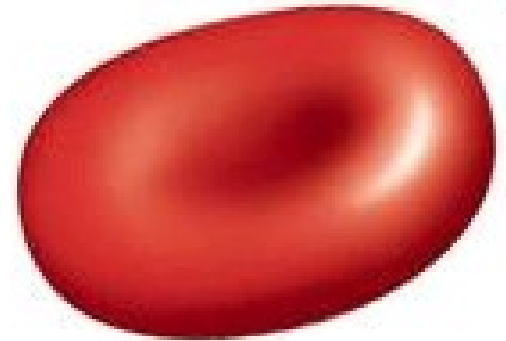
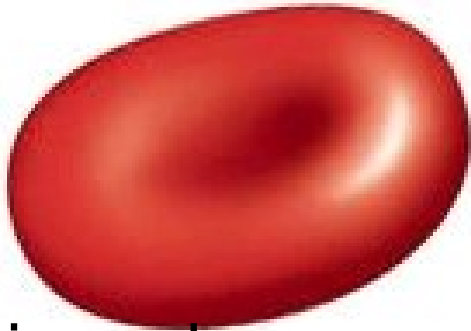


Mittel vorher  $4.37 \pm 0.51$ , nach 8 Wochen  $6.80 \pm 1.45$  %  
in Interventionsgruppe,  $p < 0.0001$ , gepaarter t-test

**Unterschied in der Antwort: Faktor 13**



# HS-Omega-3 Index<sup>®</sup>



Biomarker

Gemessen in Erythrocyten

% Eicosapentaen + Docosahexaen Säure

Standardisierte und validierte Fettsäureanalytik

Niedrige biologische und analytische Variabilität

Korreliert mit allen bekannten Zellen

174 Pub., >50 laufende Forschungsprojekte

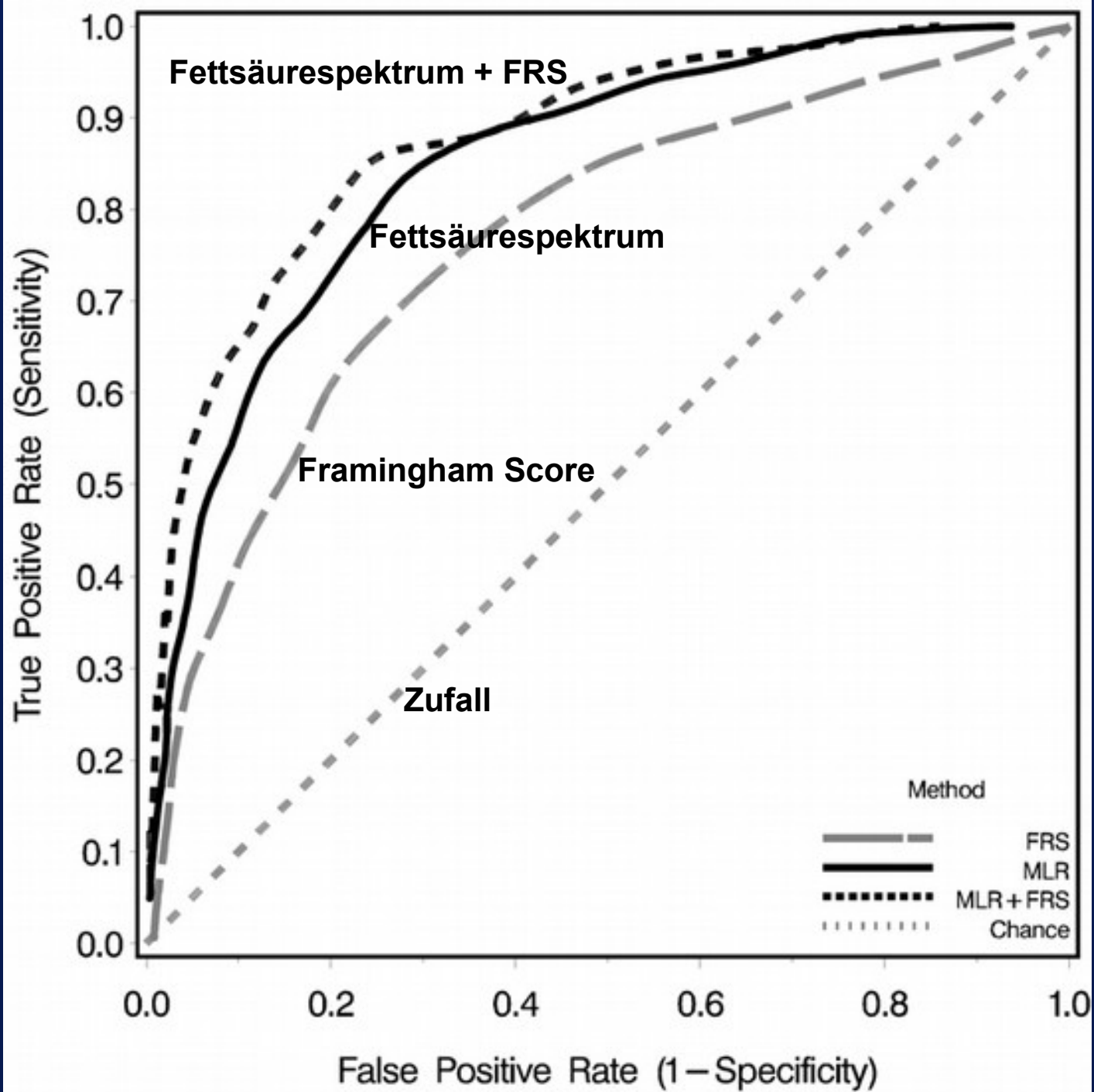


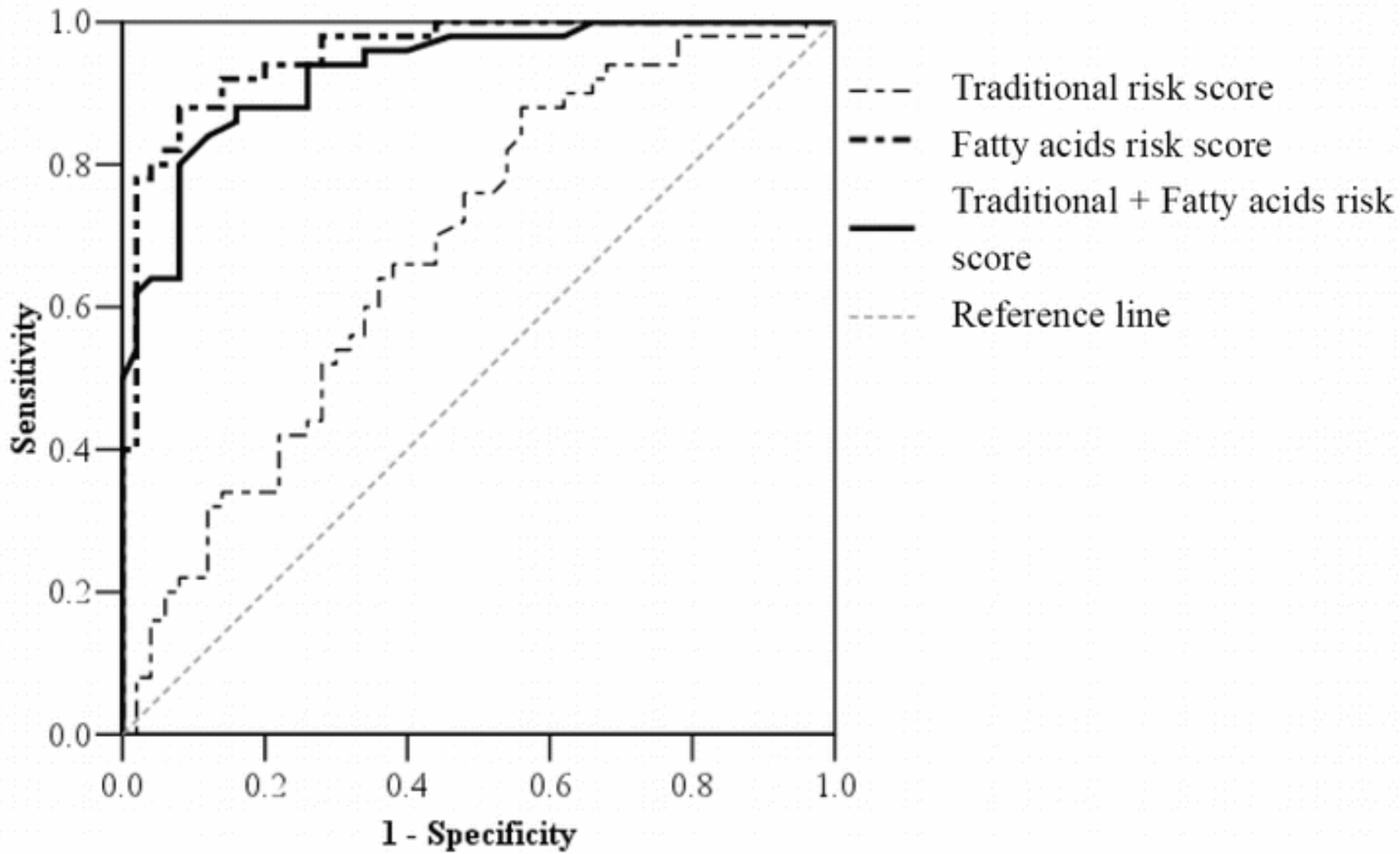
**Herz**

**Niedriger HS-Omega-3 Index –  
Kardiovaskulärer Risikofaktor?**

**Tabelle 3: Korrelationen der Höhe des Omega-3 Index mit verschiedenen Faktoren (relevante Literatur in Klammern, \*teilweise inkonsistente Daten)**

|                                     |                                             |
|-------------------------------------|---------------------------------------------|
| Alter (117,118)                     | höher mit zunehmendem Alter                 |
| Geschlecht (117,118)                | keine Korrelation                           |
| Body mass index (33,117,118,119)    | niedriger bei höherem Body mass index*      |
| Körperliche Leistungsfähigkeit (99) | höher bei höherer Leistungsfähigkeit        |
| Sozioökonomischer Status (119,120)  | höher bei höherem Sozioökonomischem Status  |
| Rauchen (118)                       | niedriger bei Rauchern                      |
| Cholesterin (117)                   | keine Korrelation                           |
| Triglyceride (117)                  | höher bei niedrigeren Triglyceriden         |
| Herzfrequenz (32)                   | höher bei niedrigerer Herzfrequenz          |
| CrP, Interleukin-6 (107)            | niedriger mit höheren Entzündungsparametern |
| Intima-media Dicke (120)            | höher bei langsamerer Verkürzung            |
| Adiponectin (121)                   | höher bei höheren Spiegeln                  |
| Weitere                             | zu definieren                               |





# Reklassifikation: Verbesserung der individuellen Risikoeinschätzung

|                                | Misclassification Rates (%) |           |           |
|--------------------------------|-----------------------------|-----------|-----------|
|                                | Total                       | Cases     | Controls  |
|                                | (n = 450)                   | (n = 223) | (n = 227) |
| <b>All patients</b>            |                             |           |           |
| SRF                            | 29                          | 30        | 28        |
| FA                             | 23                          | 22        | 25        |
| SRF+FA                         | 20                          | 18        | 22        |
| <b>Patients not on statins</b> |                             |           |           |
|                                | (n = 266)                   | (n = 126) | (n = 140) |
| SRF                            | 26                          | 27        | 25        |
| FA                             | 19                          | 18        | 20        |
| SRF+FA                         | 15                          | 18        | 12        |

# Erhöhung des HS-Omega-3 Index –

## Effekte auf Surrogatparameter

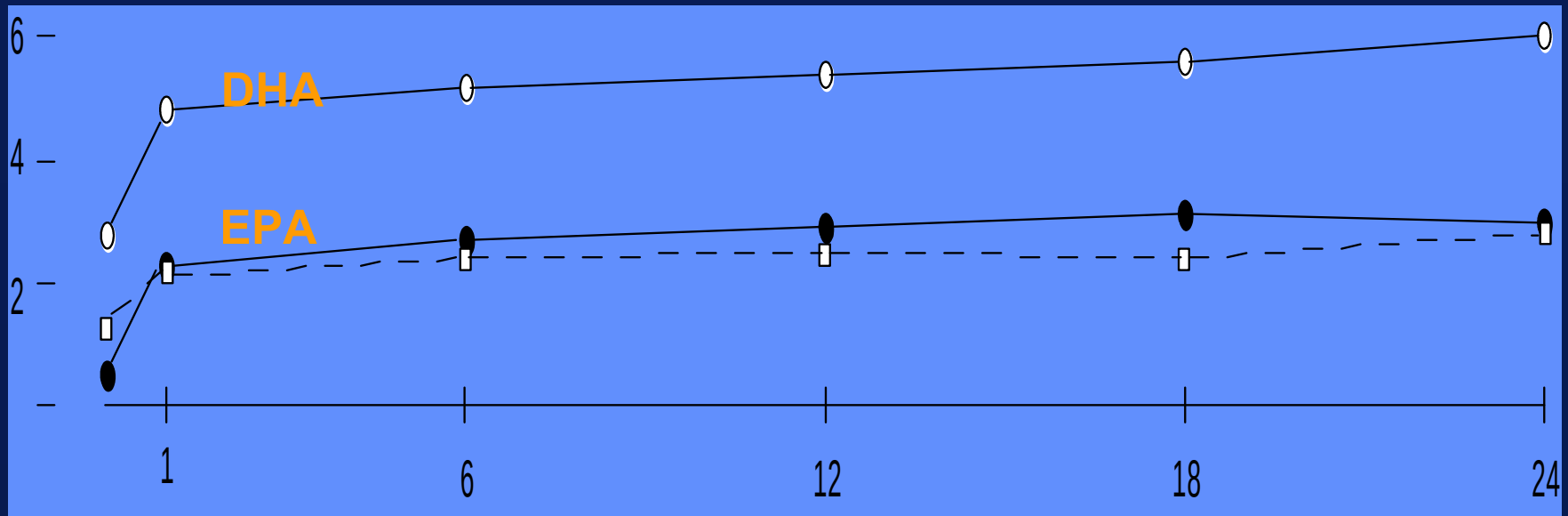
|                          |   |                                                                                                                                  |
|--------------------------|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Herzfrequenz             | ↘ | (Harris et al Am J Cardiol 2006; 98:1393-5)                                                                                      |
| Herzfrequenzvariabilität | ↗ | (Carney et al Psychosom Med 2010;72:748)                                                                                         |
| Blutdruck                | ↘ | (Dewell et al J Nutr Res 2011;141:2166;<br>Skulas-Ray et al Ann Behav Med 2012;44:301)                                           |
| Plättchenfunktion        | ↘ | (Larsson et al, Thromb Haemost 2008;100: 634<br>Harris et al, Lipids 2008;43:805)                                                |
| Inflammator. Biomarker   | ↘ | (Duda et al Cardiovasc Res 2009;81:319<br>Dewell et al J Nutrition 2011;141:2166<br>Blocket al World J Cardiovasc Dis 2012;2:14) |
| Triglyceride             | ↘ | (Skulas-Ray Am J Clin Nutr 2011;93:243,<br>Schuchardt et al PLEFA 2011;85:381<br>Shearer et al J Lipid Res. 2012;53:2429)        |
| „Small dense“ LDL        | ↘ | (Maki et al J Clin Lipidol 2011;5:483)                                                                                           |
| „Large bouyant“ LDL      | ↘ | (Maki et al J Clin Lipidol 2011;5:483)                                                                                           |



# SCIMO –

## Erythrocytenfettsäuren

3 Mon 3.3 g / Tag, 21 Mon 1.65 g / Tag EPA+DHA



**EPA+DHA=3.4 %**

**EPA+DHA=8.3 %**

# SCIMO – Primärer Endpunkt

## Veränderte Koronarläsionen

|                           | Placebo<br>(n=48) | EPA+DHA<br>(n=55) |
|---------------------------|-------------------|-------------------|
|                           | n (%)             | n (%)             |
| Moderate Progression (+2) | 5 (10.4)          | 4 (7.1)           |
| Milde Progression (+1)    | 36 (75.0)         | 35 (63.6)         |
| Milde Regression (-1)     | 7 (14.6)          | 14 (25.5)         |
| Moderate Regression (-2)  | 0 (0.0)           | 2 (3.6)           |

**p=0.041\***

\* Wilcoxon rank sum test, Vergleich zwischen Gruppen

von Schacky et al, Ann Int Med 1999; 130:554

# AHA, USPSTF Kriterien für neue Biomarker als Risikofaktoren

## HS-Omega-3 Index

- |                     |     |
|---------------------|-----|
| 1. Methode          | +   |
| 2. Unabhängig       | +   |
| 3. Reklassifikation | +   |
| 4. Therapie         | (+) |

Besser als: Triglyceride, Lipoprotein (a), IMT, Koronarkalk

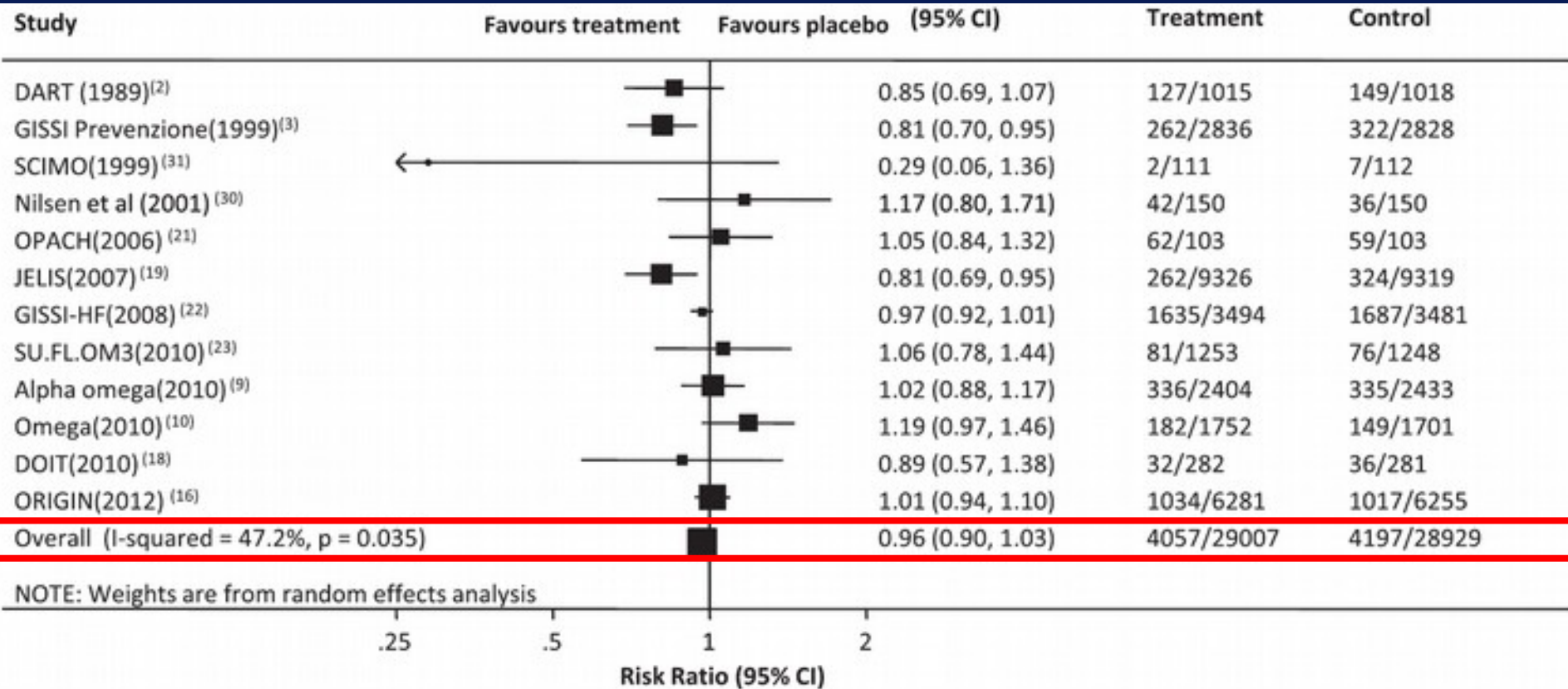
Hlatky et al, Circulation 2009;119:2408

Helfand et al, USPTFS Ann Int Med 2009;151:496

von Schacky C, Lipid Tech 2010;22:151

Ja, aber...

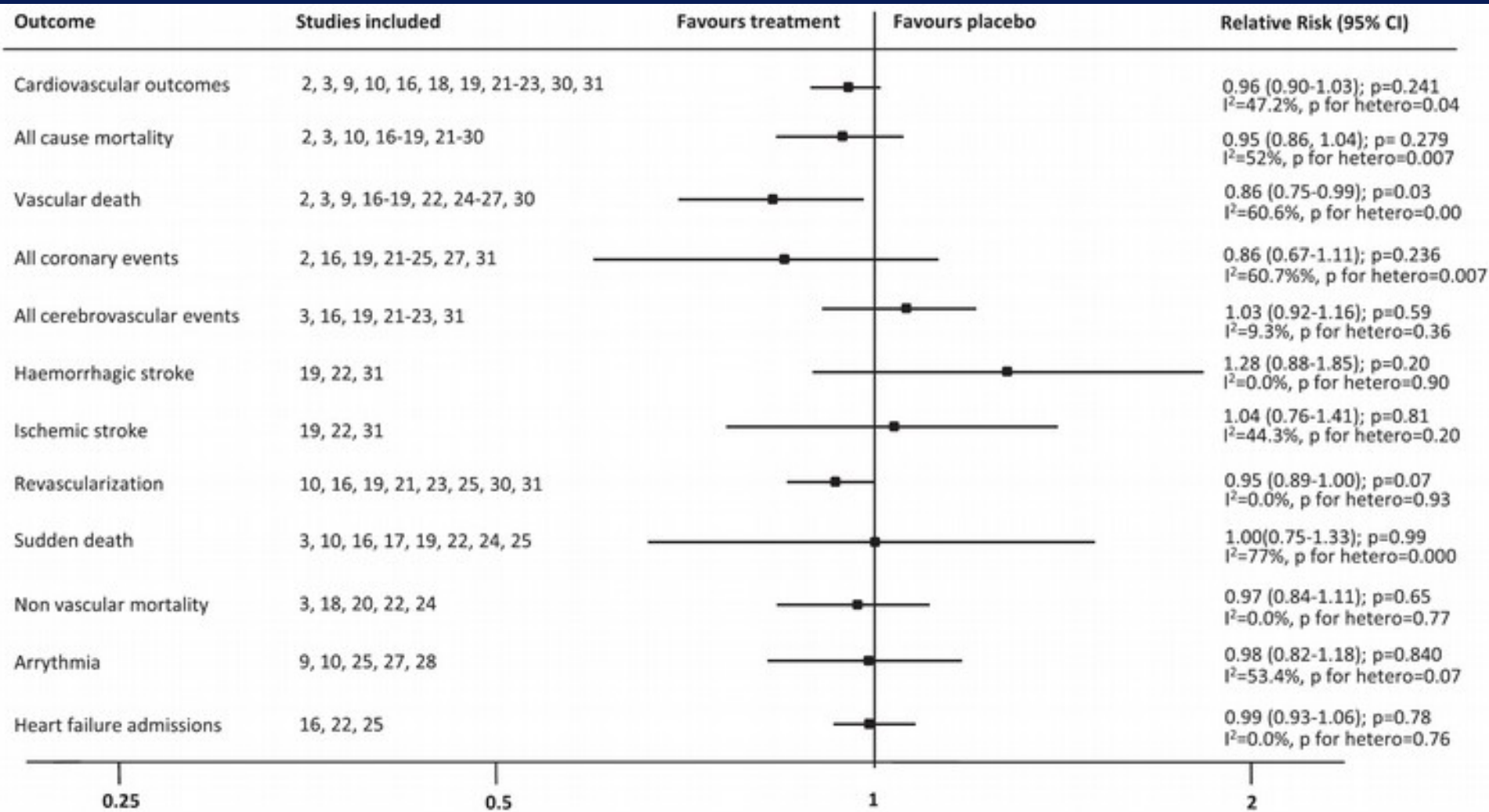
# Meta-Analyse Interventionsstudien mit Omega-3 Fettsäuren



Risk&Prevention (2013) EE 0.9 g / day 0.97 (0.88, 1.08) 733/6239 745/6266

**RR 0.96 (0.90-1.03)**

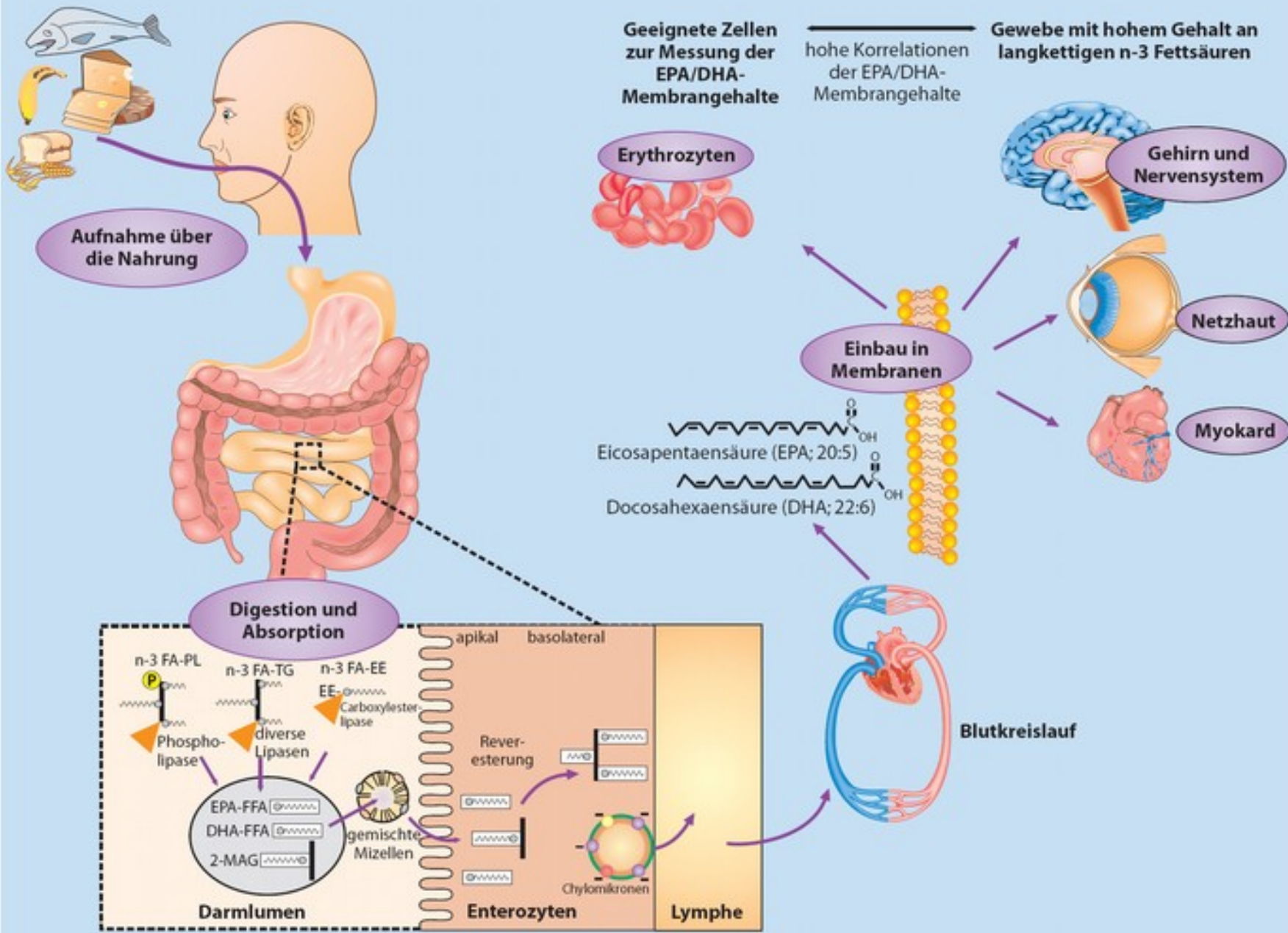
# Meta-Analysis Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Events



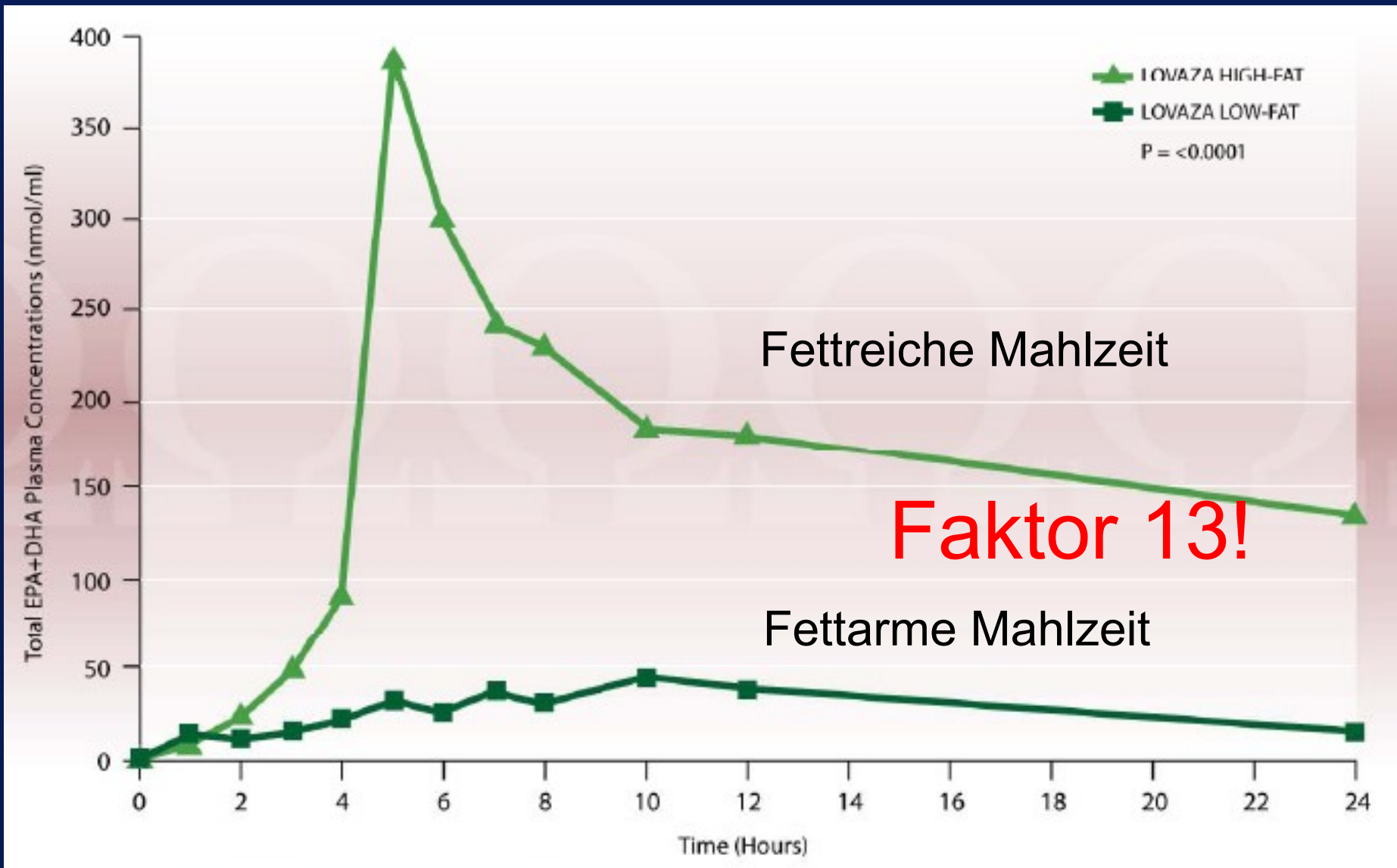


**Bioverfügbarkeit**

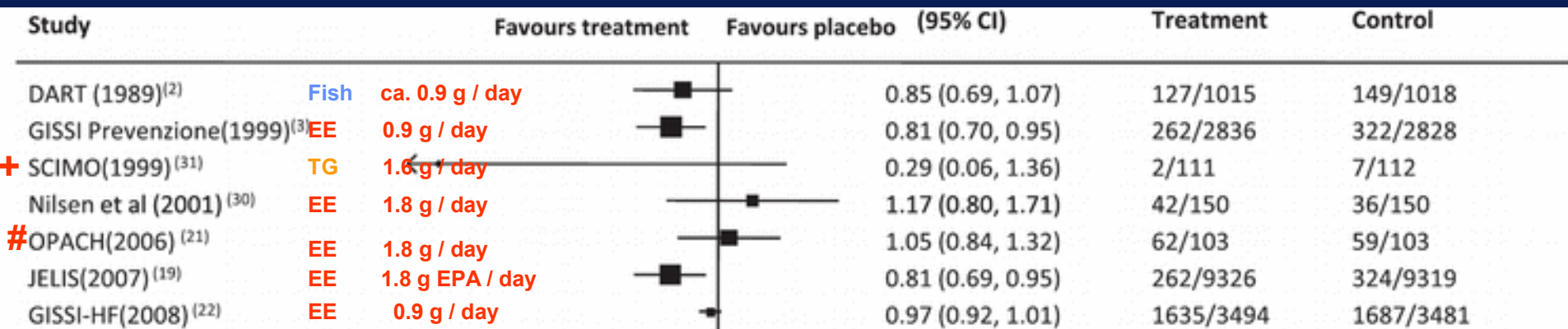




# Absorption of EPA+DHA Ethyl-Ester (Omacor®, Lovaza®, Zodin®)



# Meta-Analyse Omega-3 Fettsäuren und kardiovaskuläre Ereignisse



Risk&Prevention (2013) EE 0.9 g / day

0.97 (0.88, 1.08)

733/6239

745/6266

\* = Frühstück

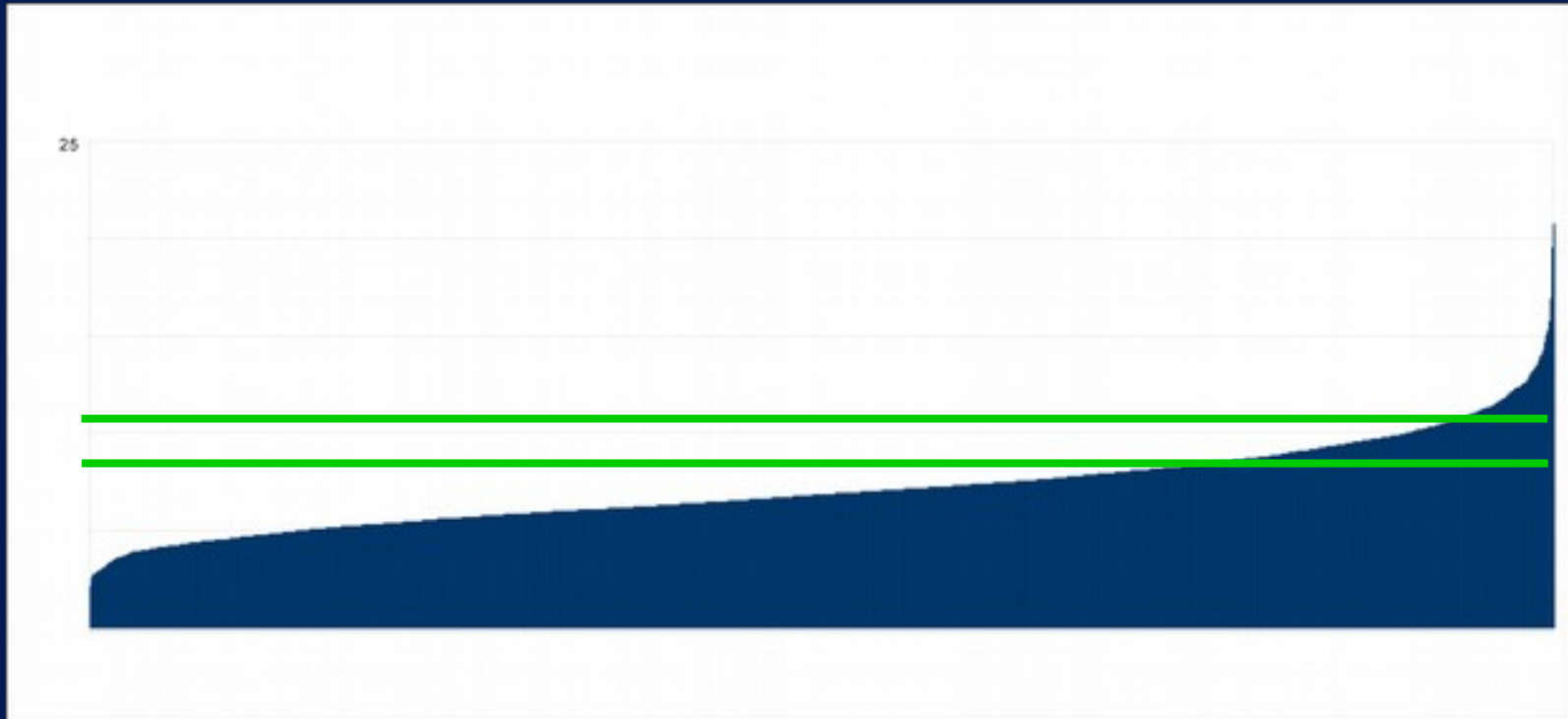
# = zur Nacht

+ = drei mal am Tag

Kotwal et al Circ Cardiovasc Qual Outcome 2012;5:808-18  
The Risk & Prevention, N Engl J Med 2013;368:1800-8

# Studiendesign

# HS-Omega-3 Index bei 5000 Individuen in Europa



Mean ( $\pm$ Standardabweichung): 7.15 ( $\pm$ 2.19%) %.

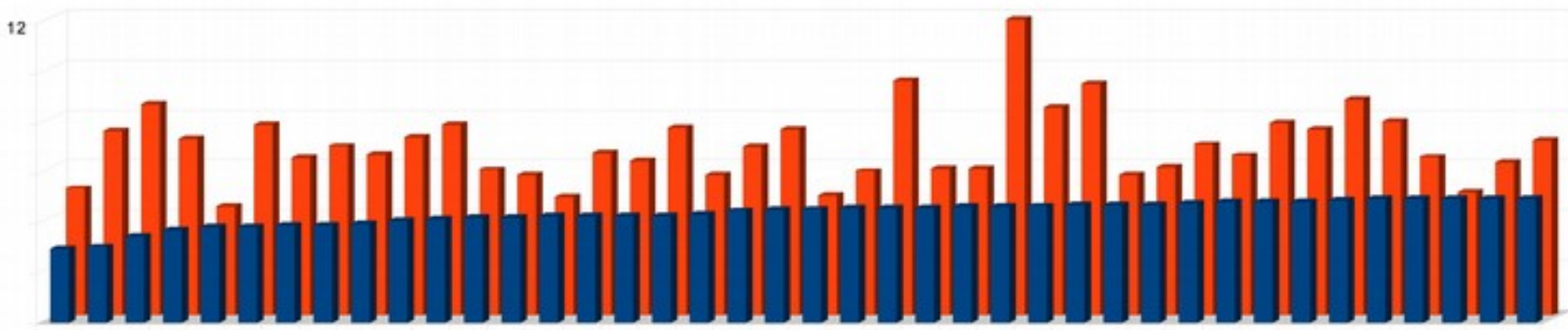
Bereich: 1.89 to 20.74% (Normalverteilung)

Individuen im optimalen Bereich (8 – 11%): 1210 (24.4%)

**Drunter: 3515 (70%), drüber: 275 (5.5%)**

# HS-Omega-3 Index

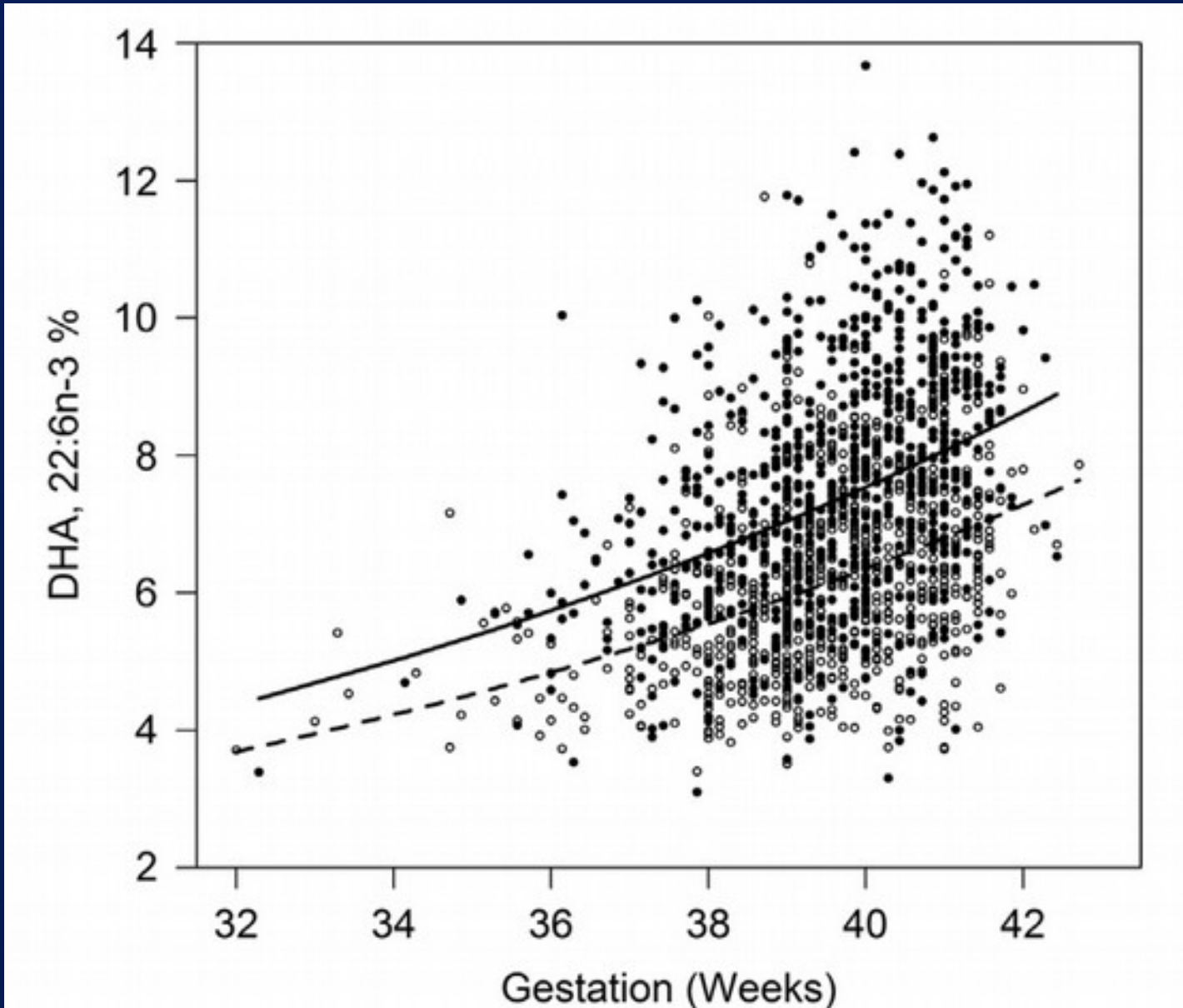
## Effekt von 0.5 g EPA+DHA / Tag



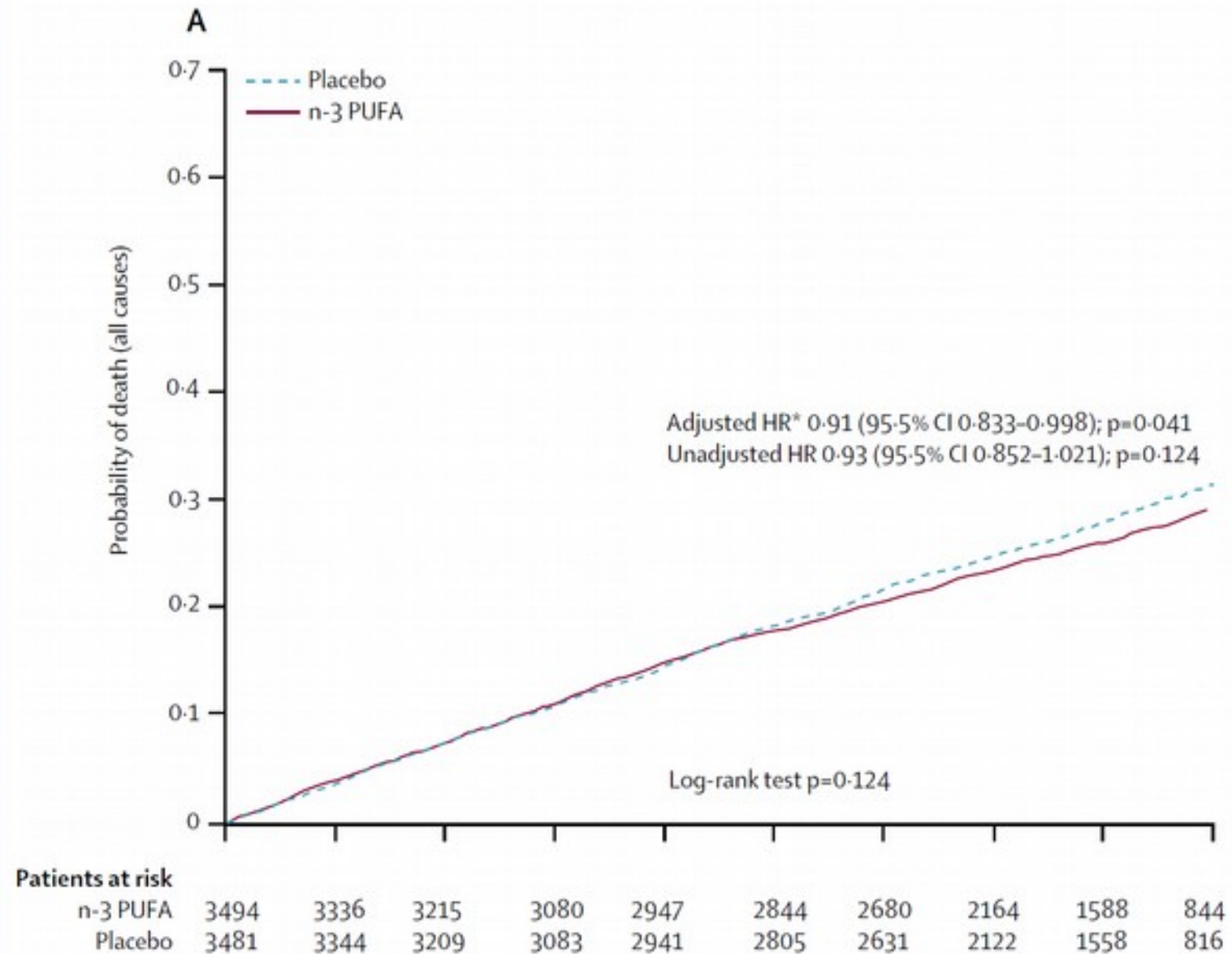
Mittel vorher  $4.37 \pm 0.51$ , nach 8 Wochen  $6.80 \pm 1.45$  %  
in Interventionsgruppe,  $p < 0.0001$ , gepaarter t-test

**Unterschied in der Antwort: Faktor 13**

# Domino



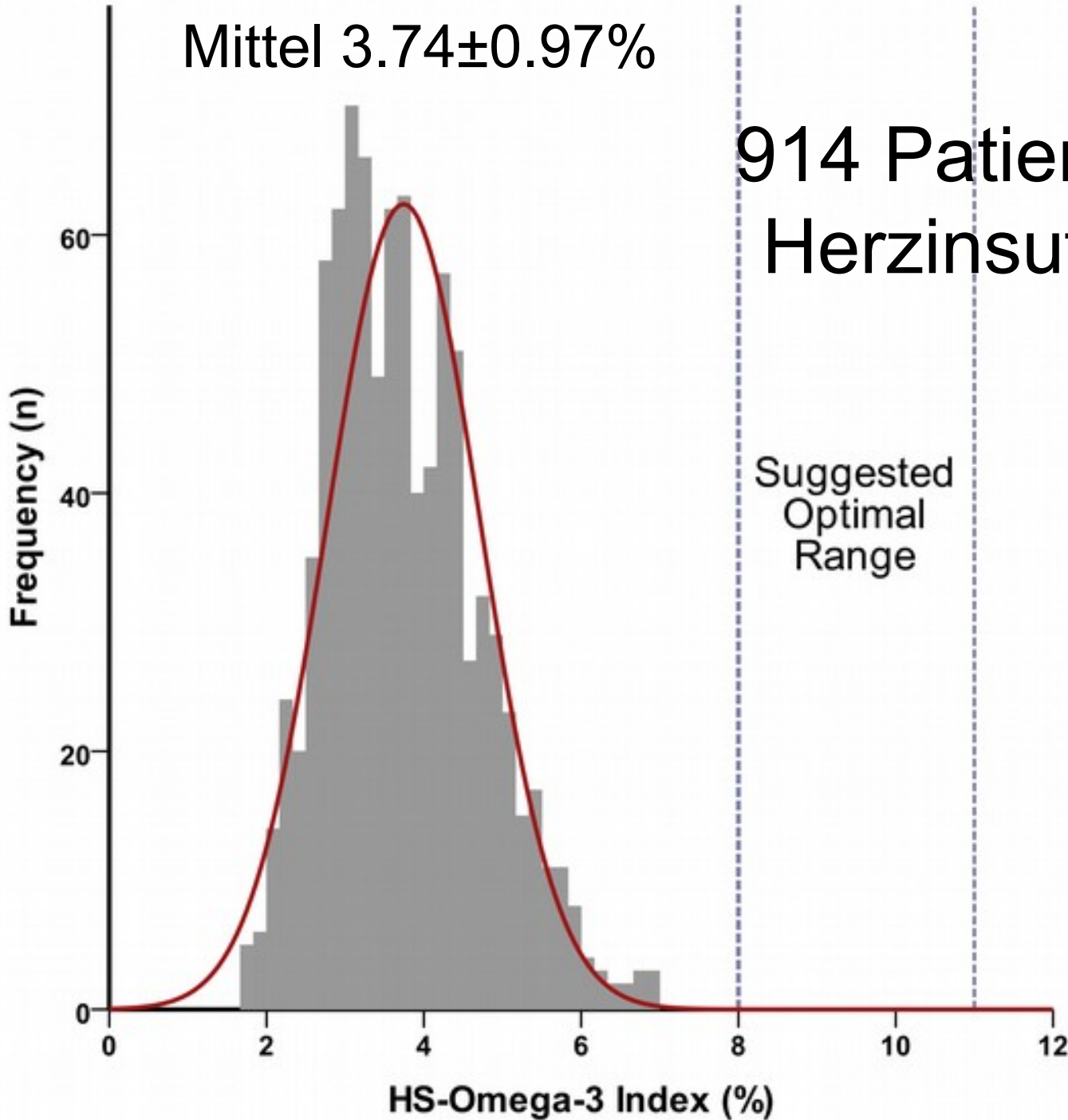
# GISSI-HF, Gesamtmortalität





Mittel  $3.74 \pm 0.97\%$

914 Patienten mit  
Herzinsuffizienz



## **AHA Leitlinien zur sekundären Prävention**

**“Omega-3 Fettsäuren in Fisch oder Kapseln (1 g/d) zur Reduktion des kardiovasulären Risikos.”**

Smith et al Circulation 2011;124

## **ESC Leitlinien zur kardiovaskulären Prevention**

**“Fisch mindestens zweimal pro Woche, davon einmal öliger Fisch.”**

Perk et al, Eur Heart J 2012;33:1635

## **ESC Leitlinien zur Behandlung nach Herzinfarkt**

**Nicht erwähnt**

Steg et al, Eur Heart J 2012;33:2569

## **ESC Leitlinien zum Vorhofflimmern**

**Nicht erwähnt**

Camm et al Eur Heart J 2010;31:2369

## **AHA/ESC Leitlinien zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen**

**“Omega-3 kann man erwägen für Patienten mit Rhythmusstörungen und KHE”**

Zipes DP et al. Eur Heart J 2006, 27:2099

## **ESC Herzinsuffizienz-Leitlinien**

**„Ein omega-3 Präparat kann man erwägen“**

McMurray et al, Eur Heart J 2012;33:1787

HS-Omega-3 Index erhöhbar durch erhöhte Zufuhr.

EPA+DHA bis 5 g / Tag (EFSA) bzw. 3 g / Tag (FDA)

Sicher.

Aber fehlt noch:

HS-Omega-3 Index-basierte

große Interventionsstudie mit klinischen Endpunkten

# Zusammenfassung

Epidemiologie: je mehr EPA+DHA, desto weniger kardiovaskuläre Ereignisse  
Ergebnisse sehr deutlich in Studien, die auf Blutspiegeln beruhen.

Spiegel von omega-3 Fettsäuren werden am besten mit dem HS-Omega-3 Index erfasst  
Grund: standardisierte Methode, große Datenbasis.

Studien zu Intermediär- und Surrogatendpunkten: klares Bild

Ein niedriger HS-Omega-3 Index ist ein kardiovaskulärer Risikofaktor nach AHA-Kriterien.  
Zielwert: 8 – 11%

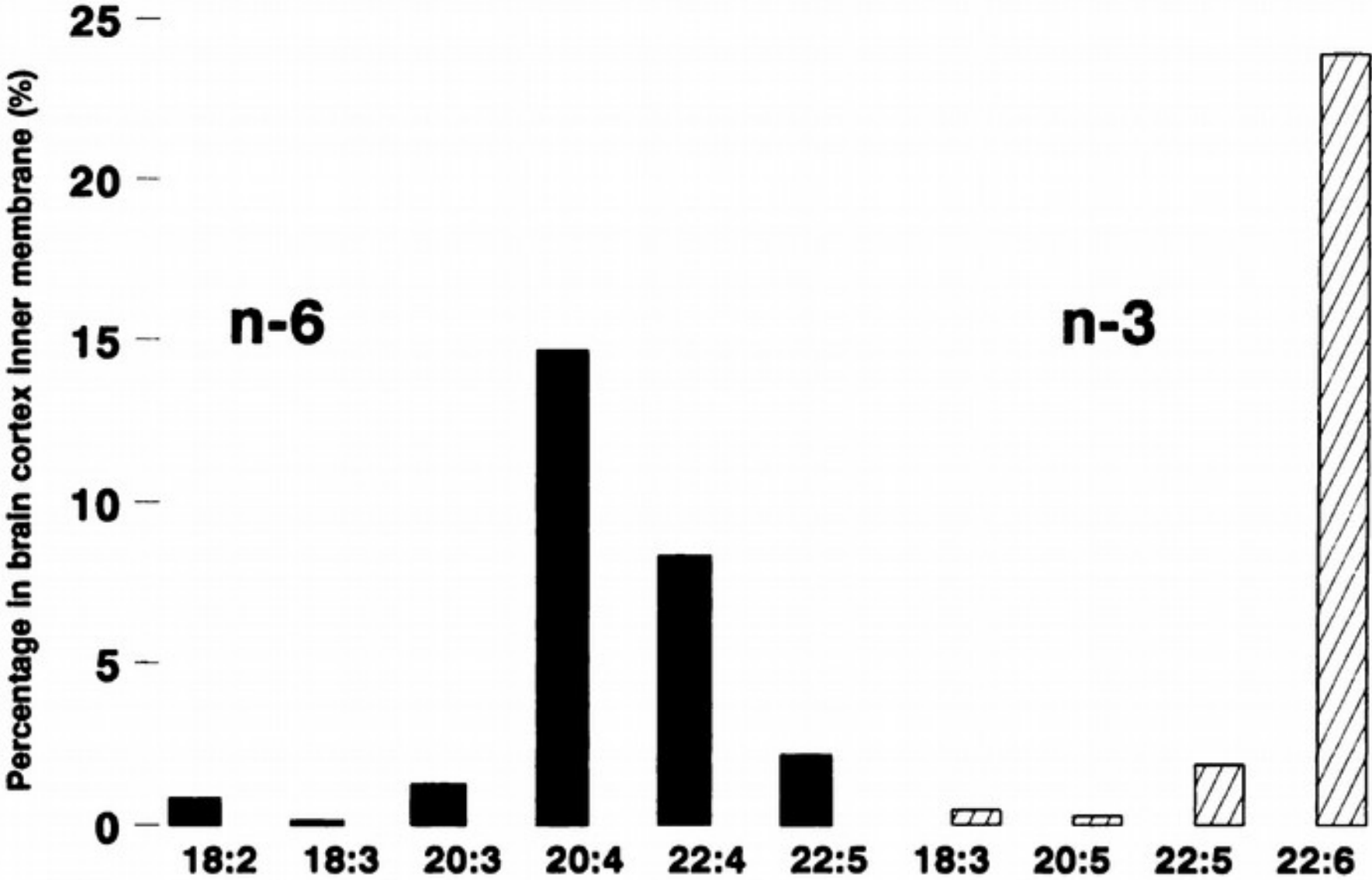
Aber: in aktuellen großen kardiovaskulären Interventionsstudien und deren Meta-Analysen:  
kein Effekt von EPA+DHA, Ausnahme Herzinsuffizienz

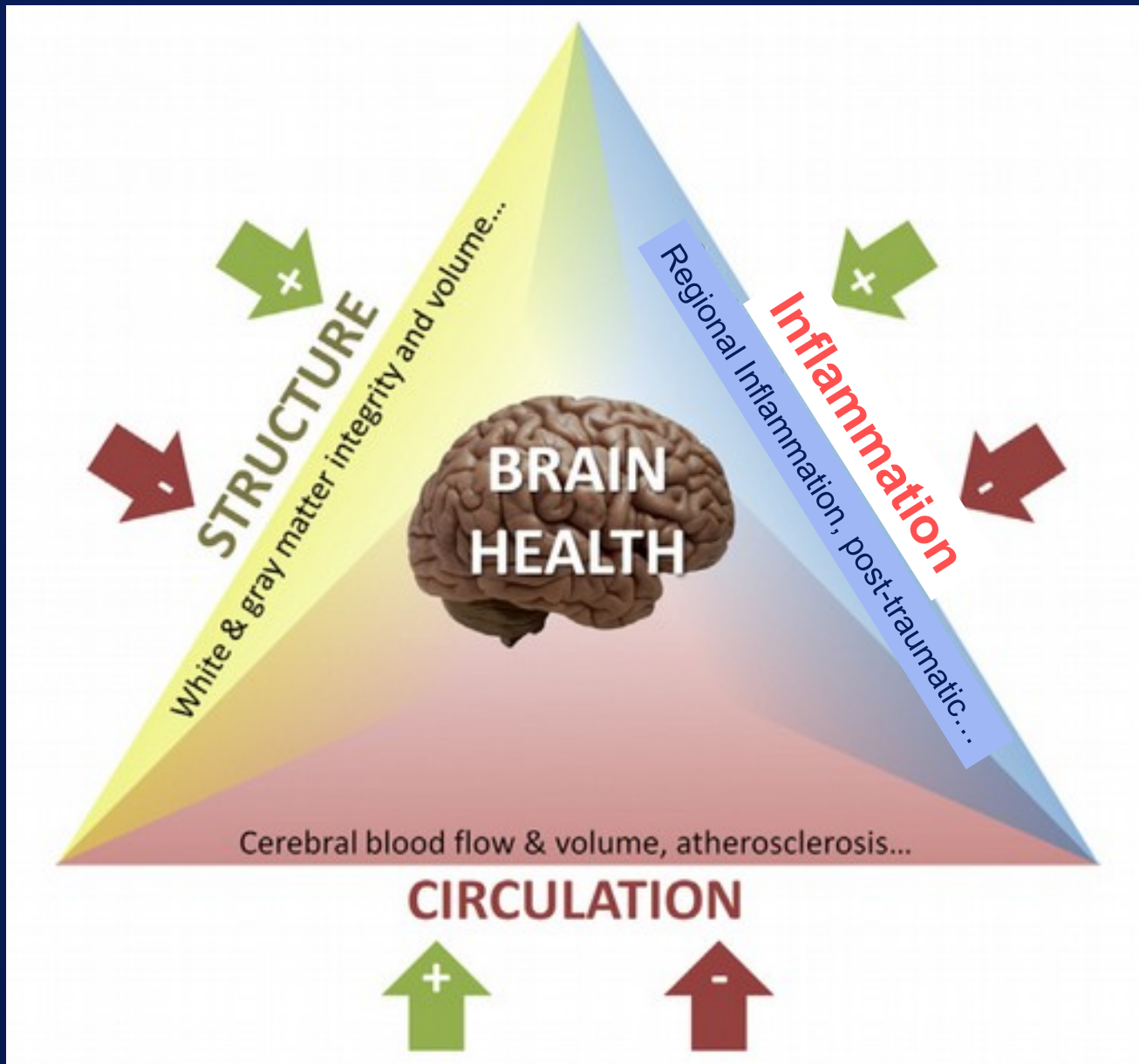
Gründe: Bioverfügbarkeit, vorbestehende Spiegel und große Variabilität der  
Antwort der Spiegel wurden bisher ignoriert.  
Kaum Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe.

Trotzdem: Vier von sechs Leitlinien empfehlen EPA+DHA in der Kardiologie,  
auch weil omega-3 Fettsäuren sicher sind.

**Hirn**

# Fettsäuren im menschlichen Gehirn



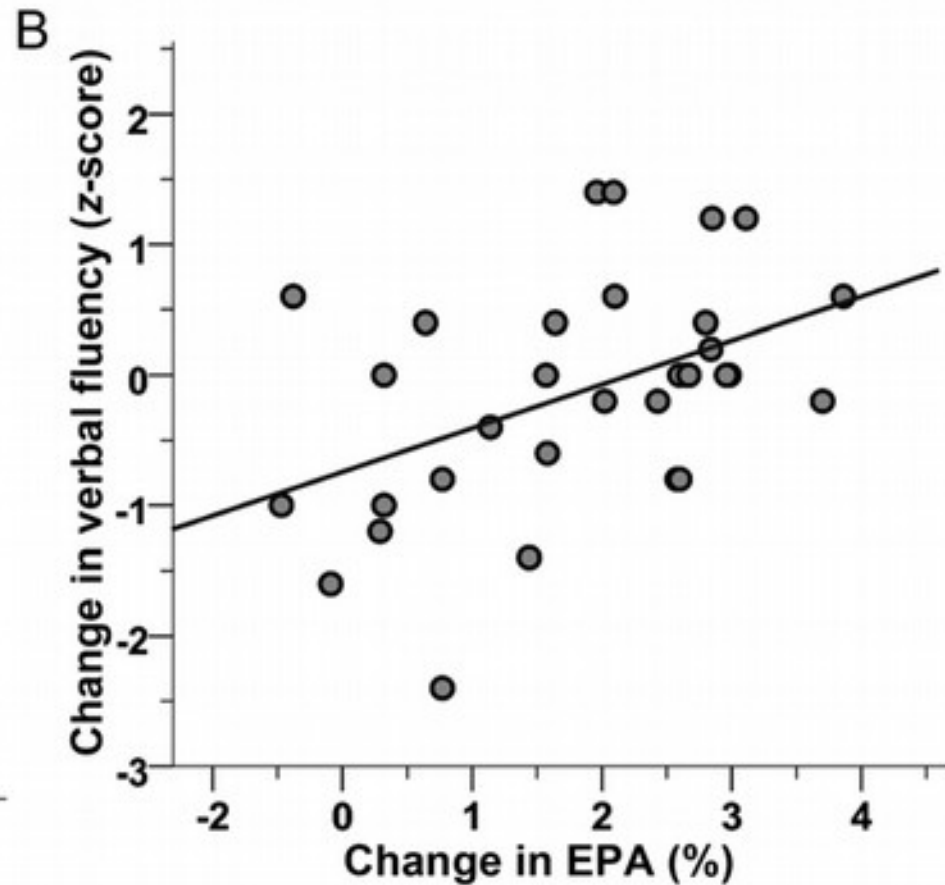
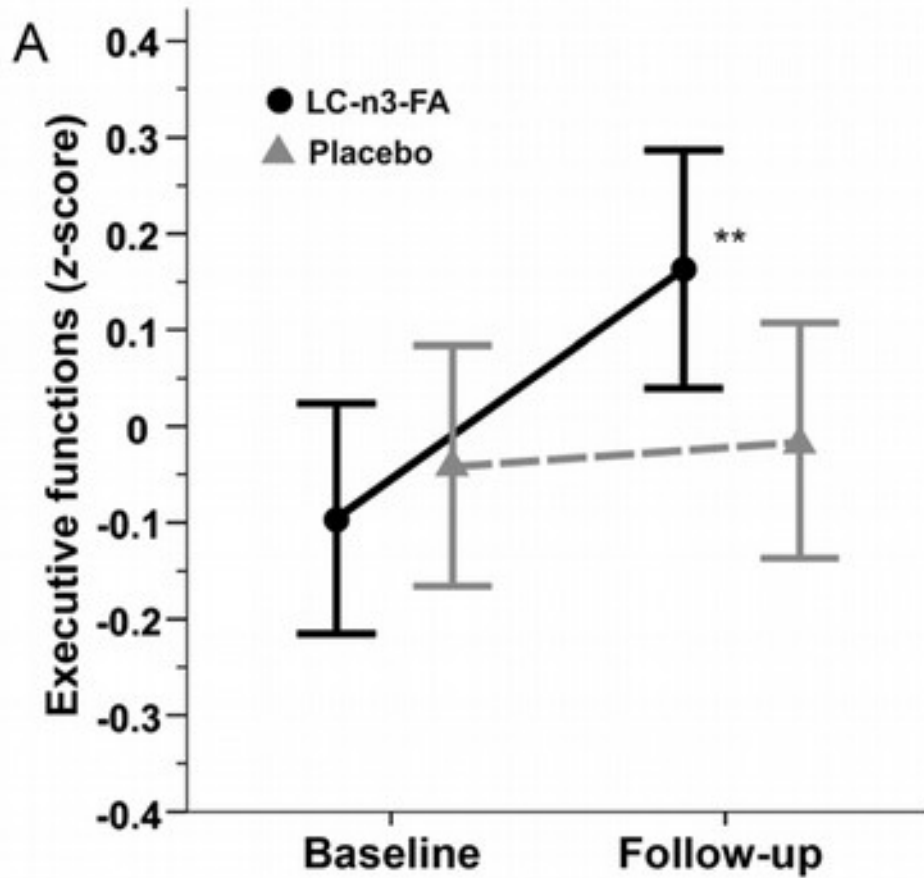


Niedriger HS-Omega-3 Index oder niedrige Spiegel von EPA+DHA sind assoziiert mit

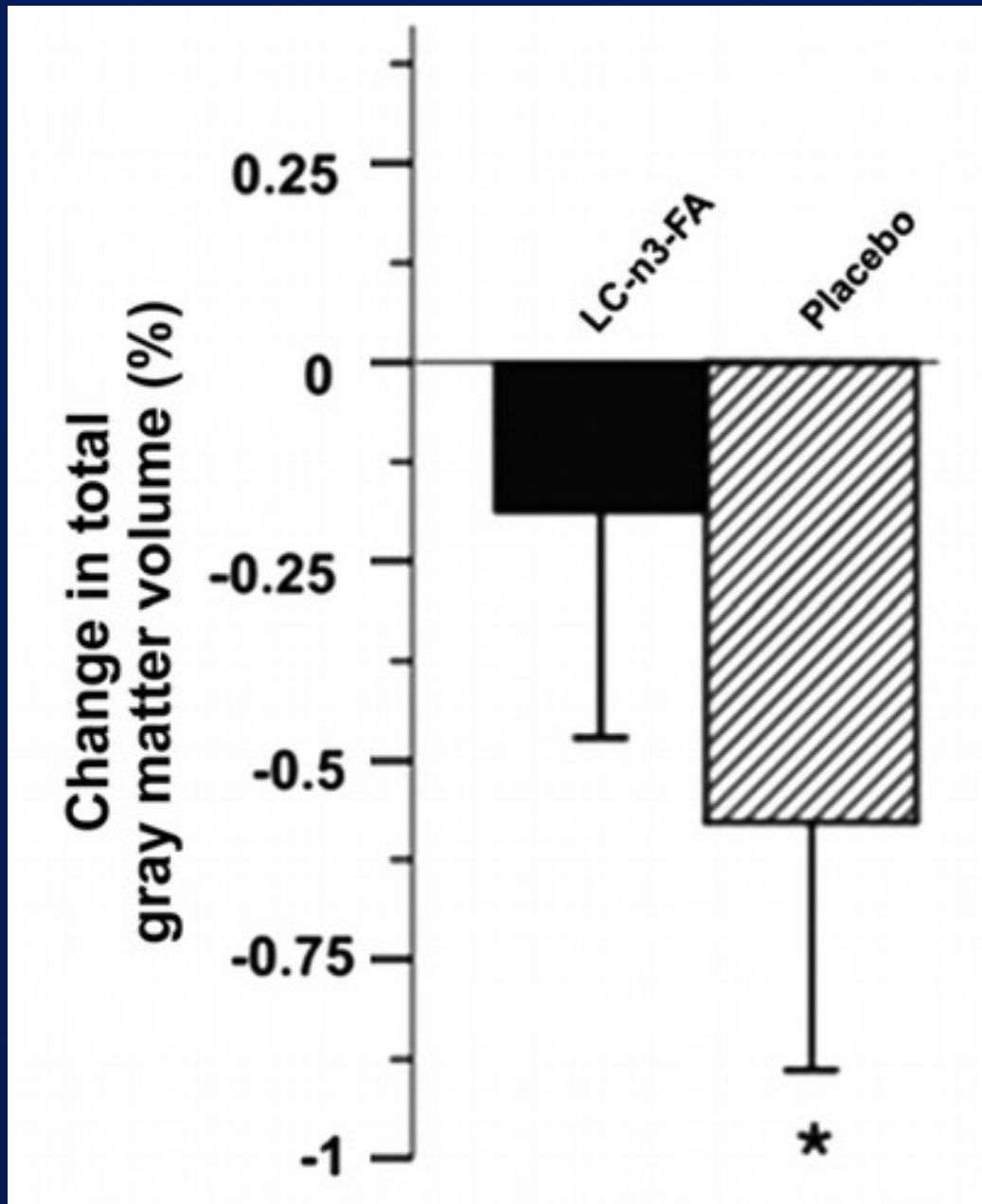
- Wochenbettdepression
- Schlechte Hirnentwicklung (Struktur und Funktion) bei Babies
- Schlechte Hirnentwicklung (Struktur und Funktion) bei Kindern
- ADHS
- Schlechtes Sozialverhalten
- Emotionale Labilität
- Majore Depression (nicht bipolar!)
- Risiko für Selbstmord
- Schlechte Hirnstruktur
- Schlechte Kognition: Erinnerungsvermögen, Reaktionszeit, Exekutive Funktion in allen Altersgruppen, usw.



# Neurologie Charité: Omega-3 & Hirnfunktion und -struktur



# Neurologie Charité: Omega-3 & Hirnfunktion und -struktur

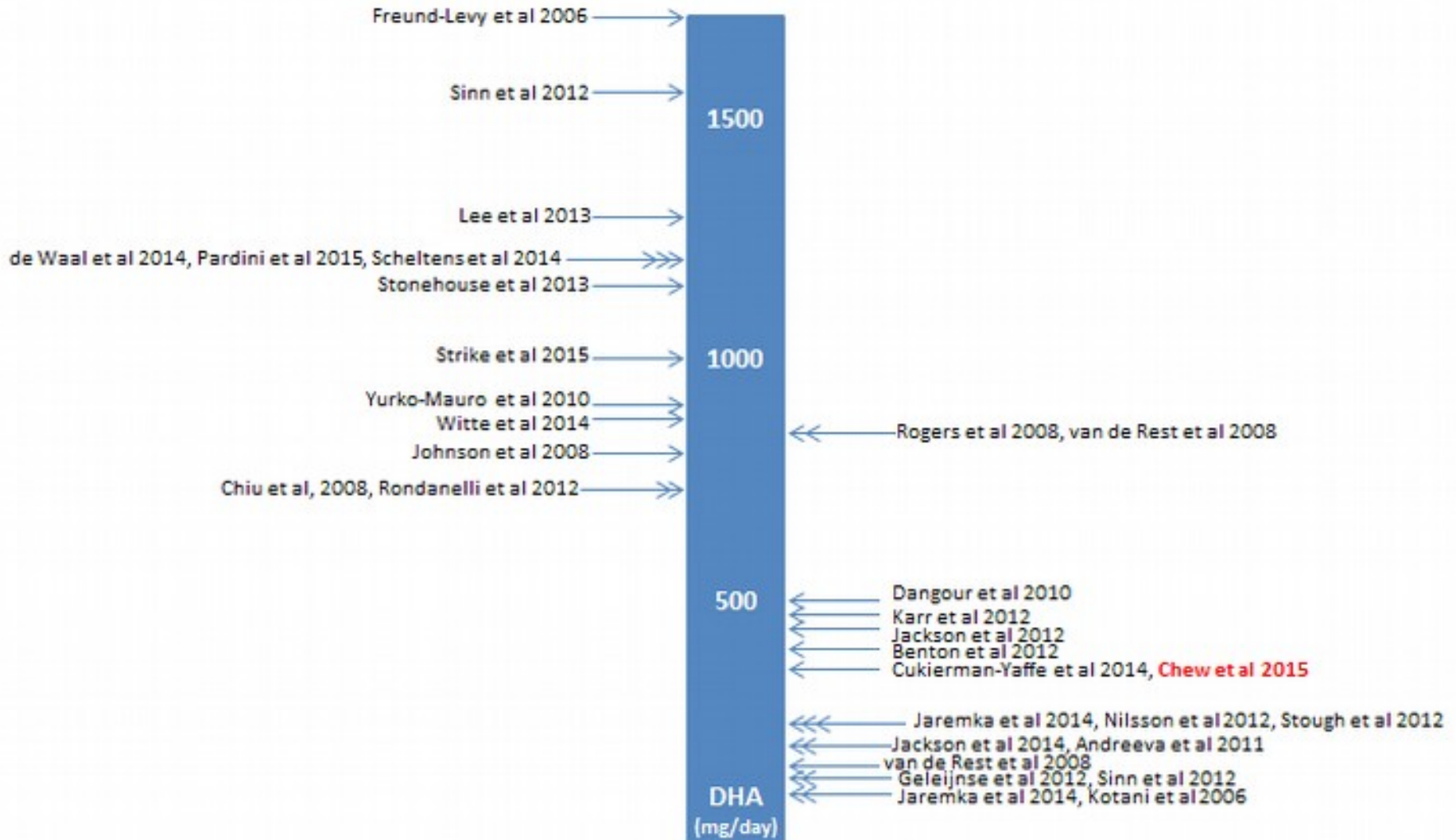


# Und warum habe ich gelesen, dass omega-3 nichts bringen fürs Hirn?

## Omega-3 Cognitive Function Studies and Their Outcomes Sorted by DHA Dosage

### Studies Showing Benefits

### Studies Showing No Benefits



## Erhöhen des HS-Omega-3 Index oder der Zufuhr von omega-3 Fettsäuren verbesserte

- Wochenbettdepression
- Schlechte Hirnentwicklung (Struktur und Funktion) bei Babies
- Schlechte Hirnentwicklung (Struktur und Funktion) bei Kindern
- ADHS
- Schlechtes Sozialverhalten
- Emotionale Labilität
- Majore Depression bei Jugendlichen und Erwachsenen
- Risiko für Selbstmord
- Schlechte Hirnstruktur
- Schlechte Kognition: Erinnerungsvermögen, Reaktionszeit, Exekutive Funktion in allen Altersgruppen, usw.

**Muskel**

# Muskelkater

Hoher Omega-3 Index bedeutet für Muskelkater:

Weniger Muskelschaden:

weniger CK

weniger Laktat,

Weniger Entzündung:

weniger CrP,

weniger IL-6,

weniger TNF- $\alpha$

geringere Muskelschwellung

So gut wie keinen Kraftverlust

# „Altersabhängiger“ Muskelabbau

Eher keine Abnahme der Muskelmasse

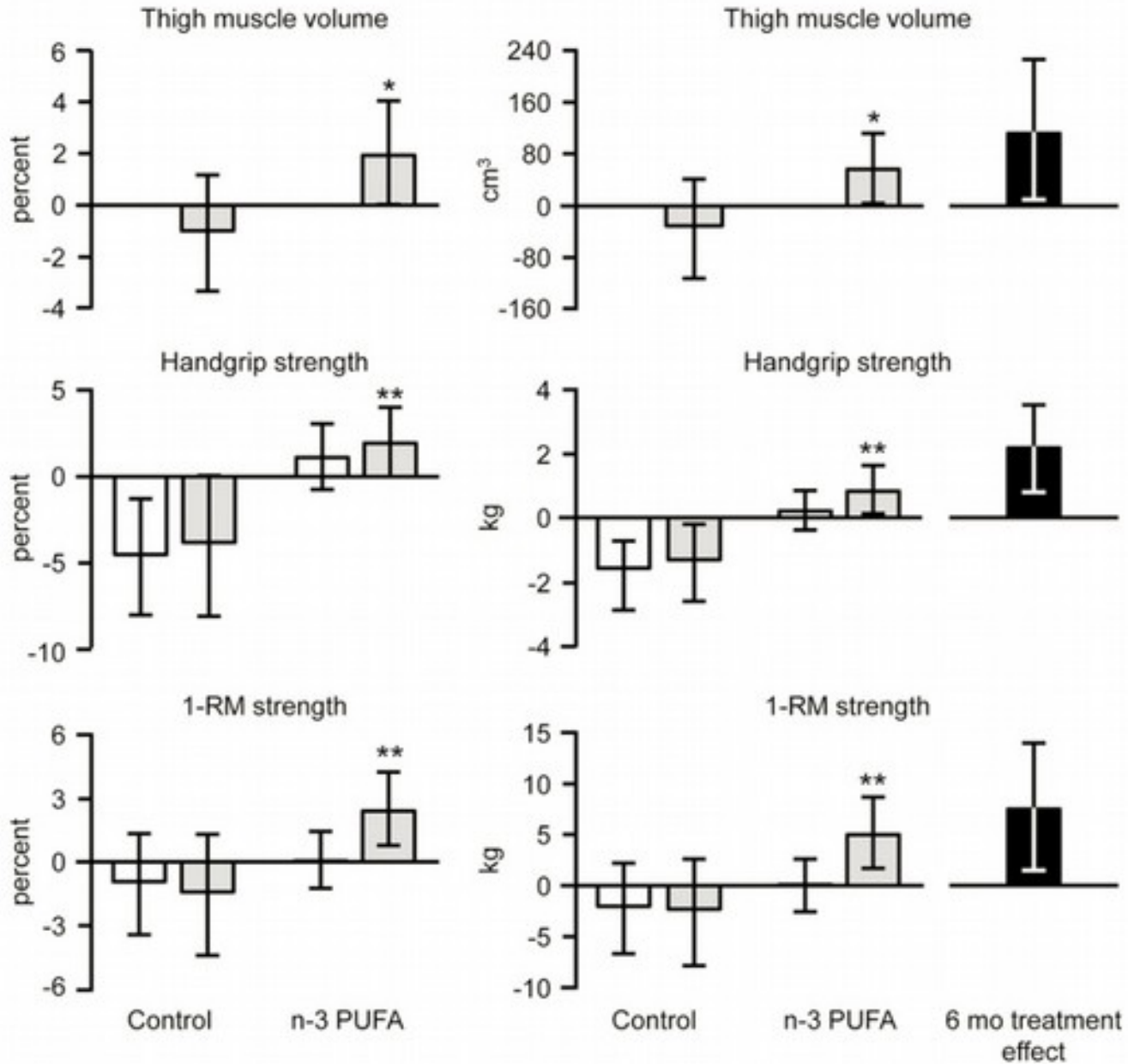
Schlechter werden

- basic strength
- velocity-dependent strength
- Power

d.h. weniger effizienter Muskel

Gegenmittel: ausreichend Protein, Training

Erhebliche Bedeutung für Morbidität und Mortalität





# Weniger „altersabhängiger“ Muskelabbau durch omega-3 Fettsäuren

**Conclusion:** Fish oil–derived n–3 PUFA therapy slows the normal decline in muscle mass and function in older adults and should be considered a therapeutic approach for preventing sarcopenia and maintaining physical independence in older adults. This study was registered at [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) as NCT01308957. *Am J Clin Nutr* doi: 10.3945/ajcn.114.105833.

Haben wir ein omega-3 Defizit?

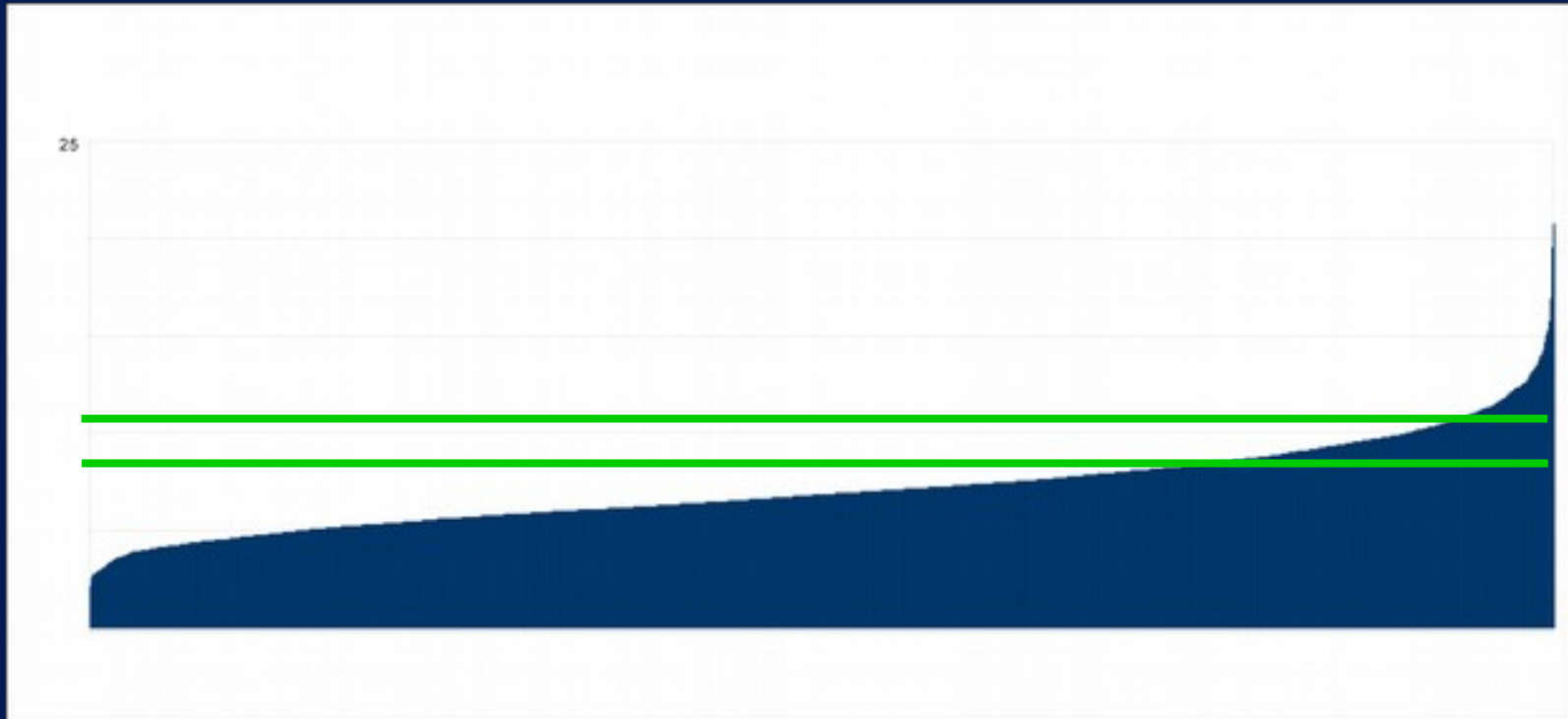
## Versiegende Quellen für Omega-3 Fettsäuren

- Pflanzen -, Keine Konversion ALA zu DHA
- Hirn -, BSE, kein Verzehr
- Eier -, keine Fischmehlfütterung
- Fisch weniger omega-3 in Aquakultur

Zielbereich HS-Omega-3 Index

8 – 11%

# HS-Omega-3 Index erste 5000 Messungen



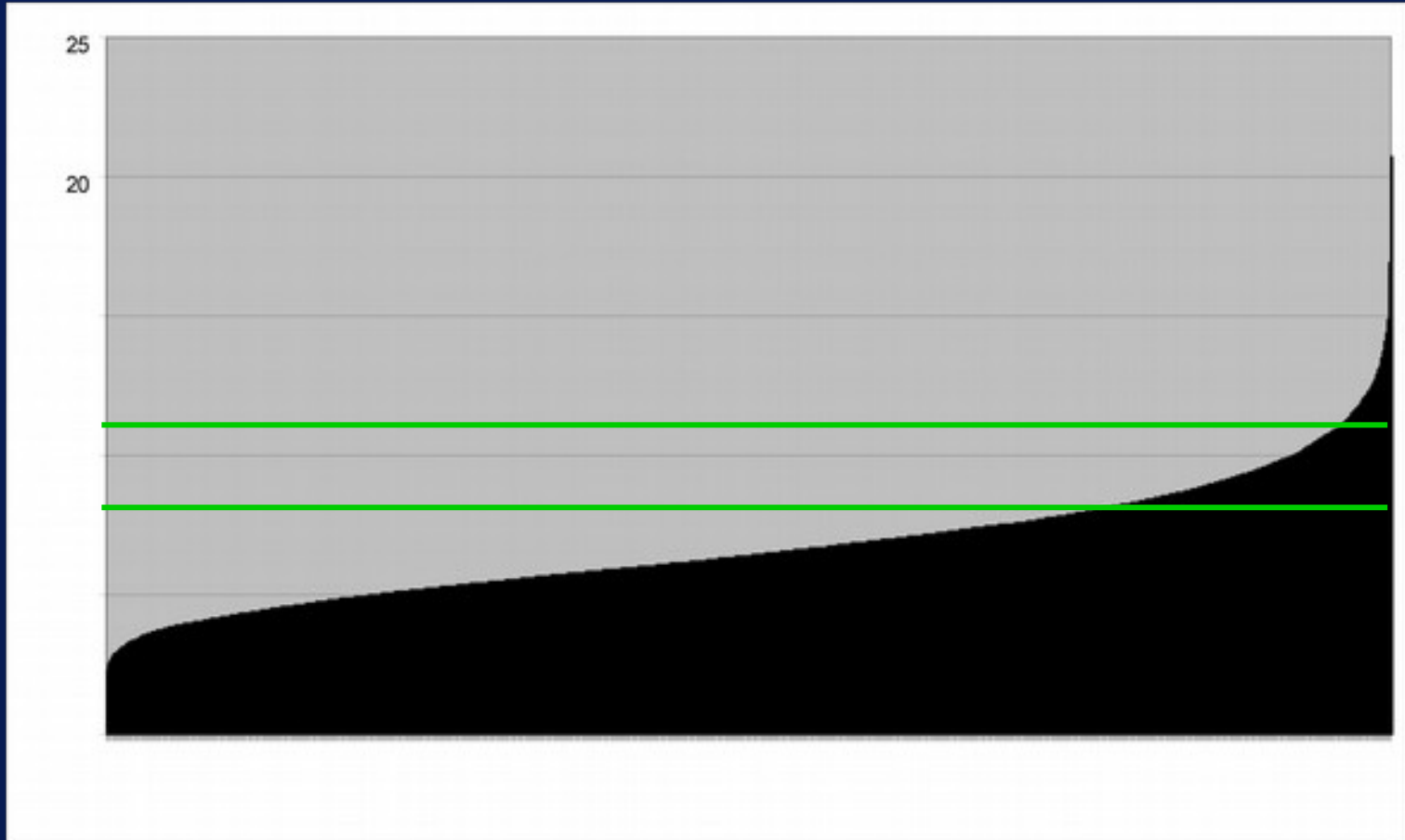
Mean ( $\pm$ Standardabweichung): 7.15 ( $\pm$ 2.19%) %.

Bereich: 1.89 to 20.74% (Normalverteilung)

Individuen im optimalen Bereich (8 – 11%): 1210 (24.4%)

**Drunter: 3515 (70%), drüber: 275 (5.5%)**

# HS-Omega-3 Index – letzte 10 000 Ergebnisse



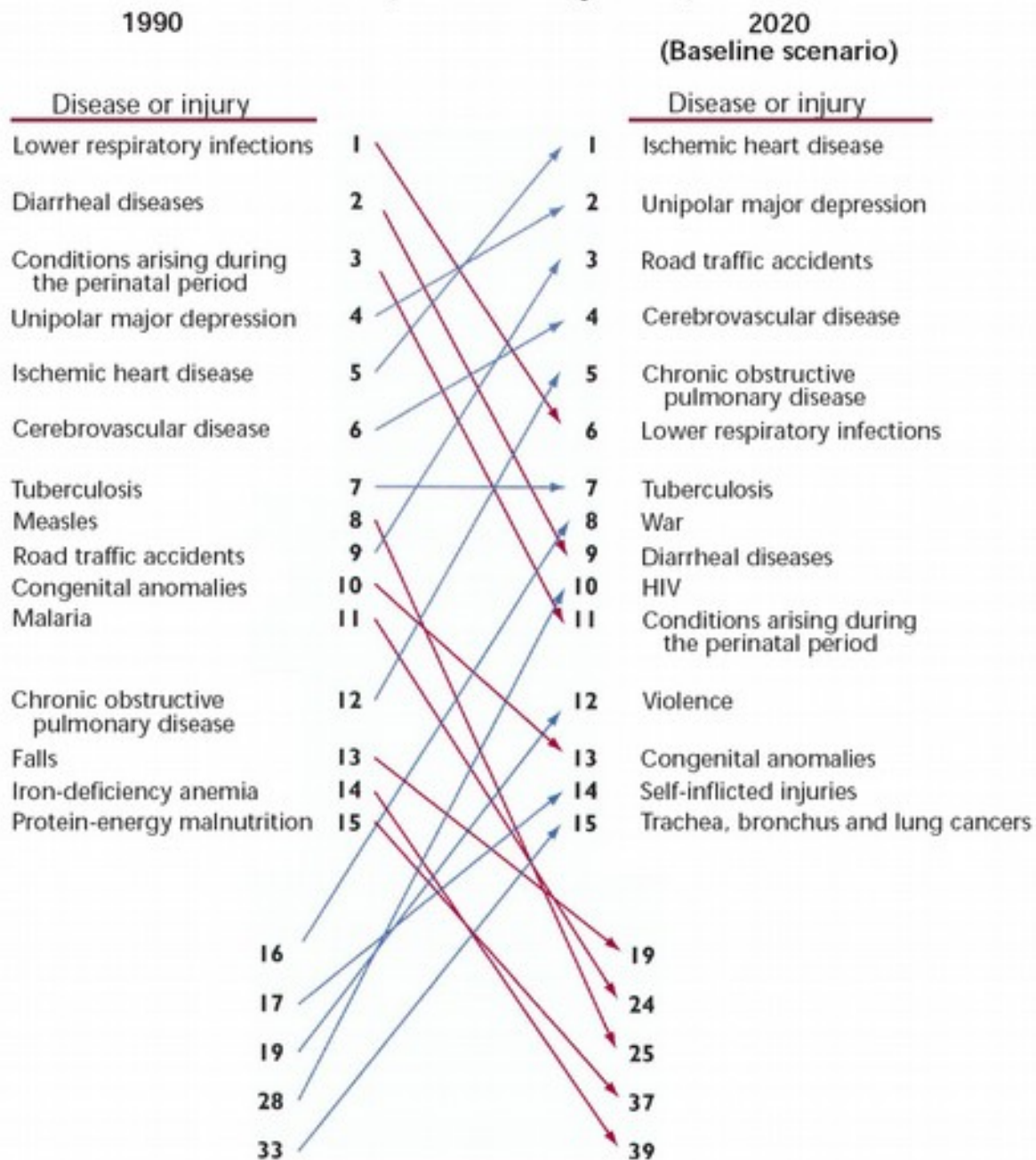
Mittel ( $\pm$ SD): 6.72 ( $\pm$ 2.12) %.

Bereich: 1.89 bis 20.74% (Normalverteilung)

Personen im Zielbereich (8 – 11%): 19.5%

**drunter: 76.4%**, drüber: 4.1%

Change in the rank order of disease burden for 15 leading causes worldwide, 1990–2020 (as measured by DALYS)



# EPA und DHA

Quellen versiegen

Endogene Synthese nicht möglich

Spiegel sinken

Studien an Gesunden zeigen einen Effekt

Omega-3 „Mangelerkrankungen“ nehmen zu  
„Altersabhängige“ Veränderungen lassen sich  
mit omega-3 bremsen/aufhalten

Schaut schon nach Defizit aus...

Nur erkennbar mit HS-Omega-3 Index

Defizit häufig und zunehmend, daher

Supplementation oft nötig



# Zusammenfassung

von EFSA (European Food Safety Authority)  
anerkannte Health Claims

- DHA und EPA tragen zur normalen Herzfunktion bei
- DHA und EPA tragen zum Erhalt eines normalen Blutdrucks bei
- DHA und EPA tragen zum Erhalt normaler Triglyceridspiegel bei
- DHA trägt zum Erhalt normaler Triglyceridspiegel bei in Kombination mit EPA
- DHA trägt zum Erhalt der normalen Hirnfunktion bei
- DHA trägt zum Erhalt des normalen Sehvermögens bei
- DHA, von der Mutter zusätzlich eingenommen, trägt zur normalen Hirnentwicklung des Föten und des gestillten Babys bei
- DHA, von der Mutter zusätzlich eingenommen, trägt zur normalen Augenentwicklung des Föten und des gestillten Babys bei

# Omega-3 Fettsäuren

## Wo stehen wir?

## Vielen Dank !

Würzburg, 23.01.16

**Prof. Dr. C. von Schacky, FESC**  
**Präventive Kardiologie**  
**Medizinische Klinik und Poliklinik I**  
**Ludwig Maximilians-Universität München**  
**[Clemens.vonSchacky@med.uni-muenchen.de](mailto:Clemens.vonSchacky@med.uni-muenchen.de)**  
**und Omegamatrix, Martinsried**  
**[c.vonschacky@omegamatrix.eu](mailto:c.vonschacky@omegamatrix.eu)**



# Nicht-alkoholische Fettleber

# Meta-Analyse Omega-3 und Nicht-alkoholische Fettleber

## Weniger Fett in der Leber

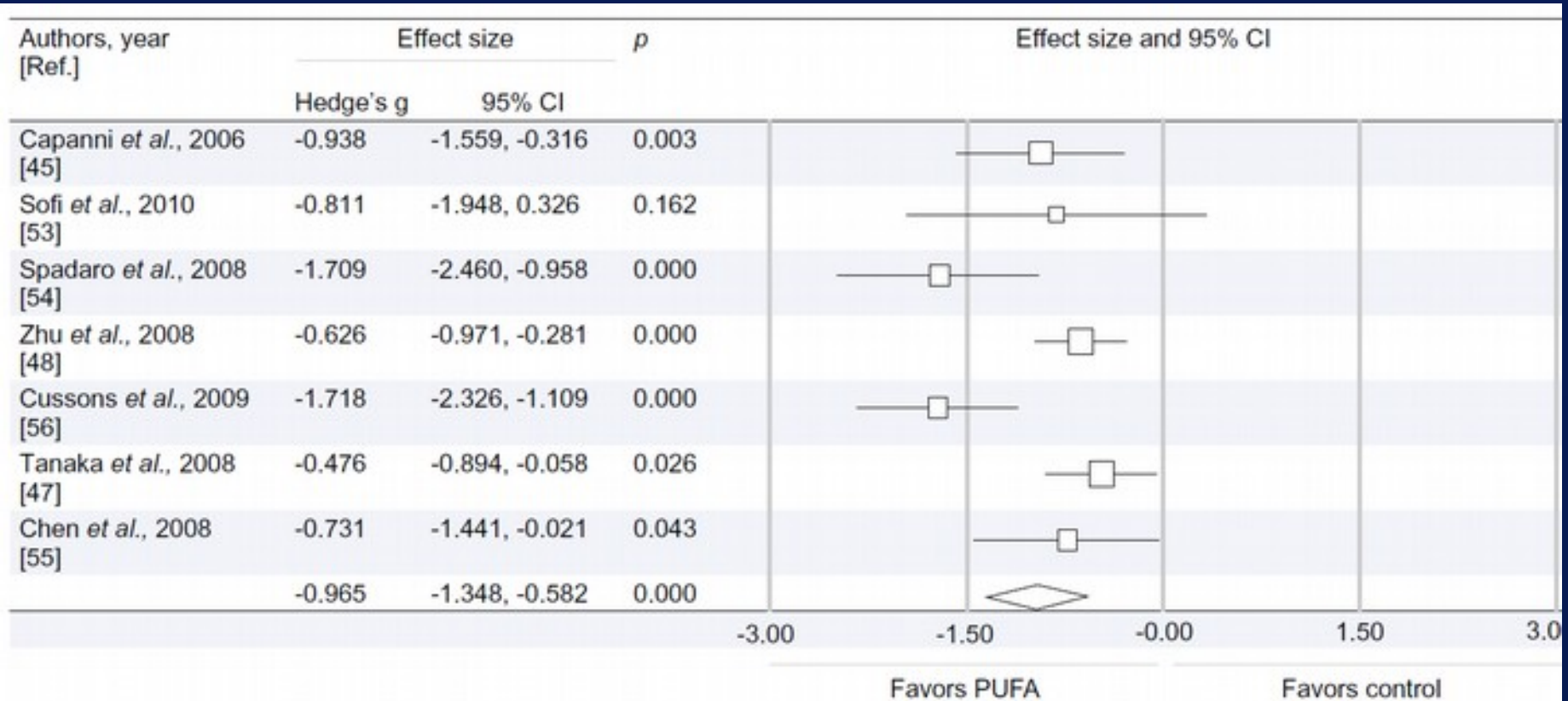
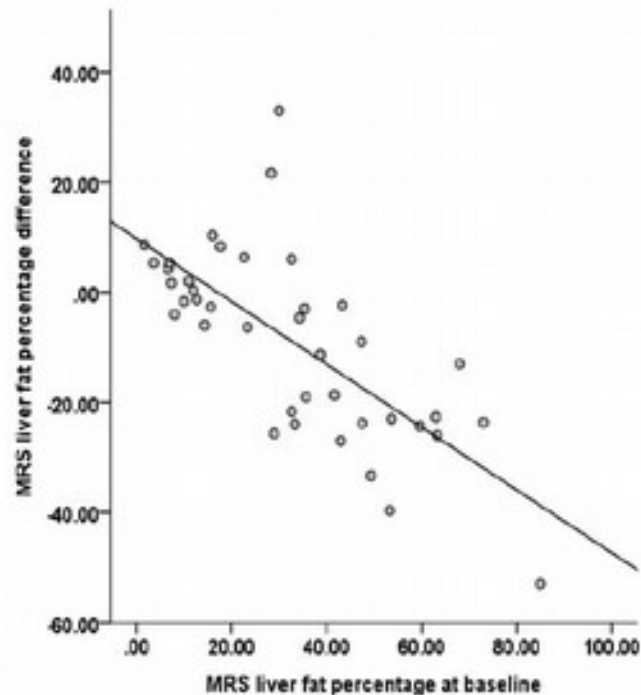


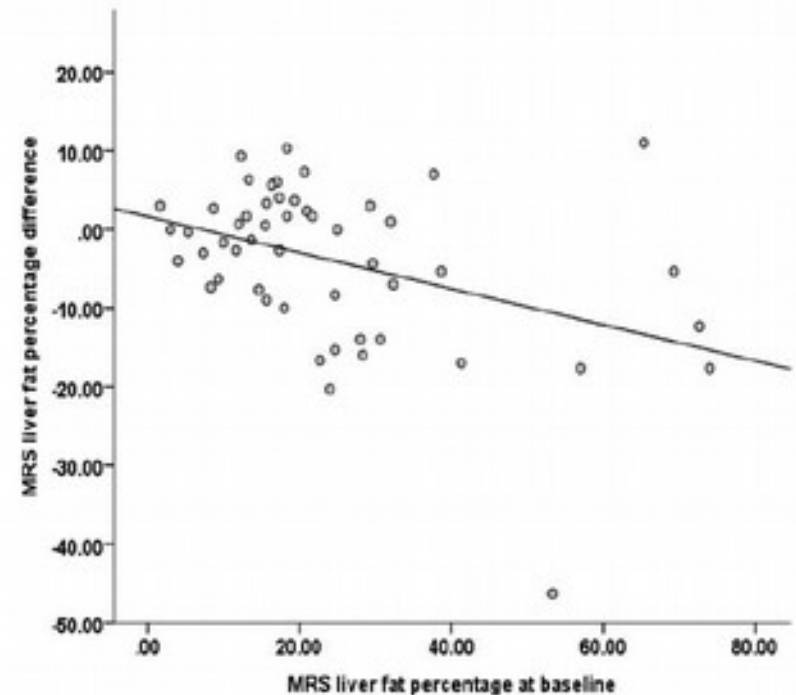
Fig. 2. Meta-analysis of effect of omega-3 supplementation on liver fat using a random effects model.

Der Effekt hängt am Einbau, nicht an der Dosis

**A** DHA erythrocyte enrichment  $\geq 2\%$

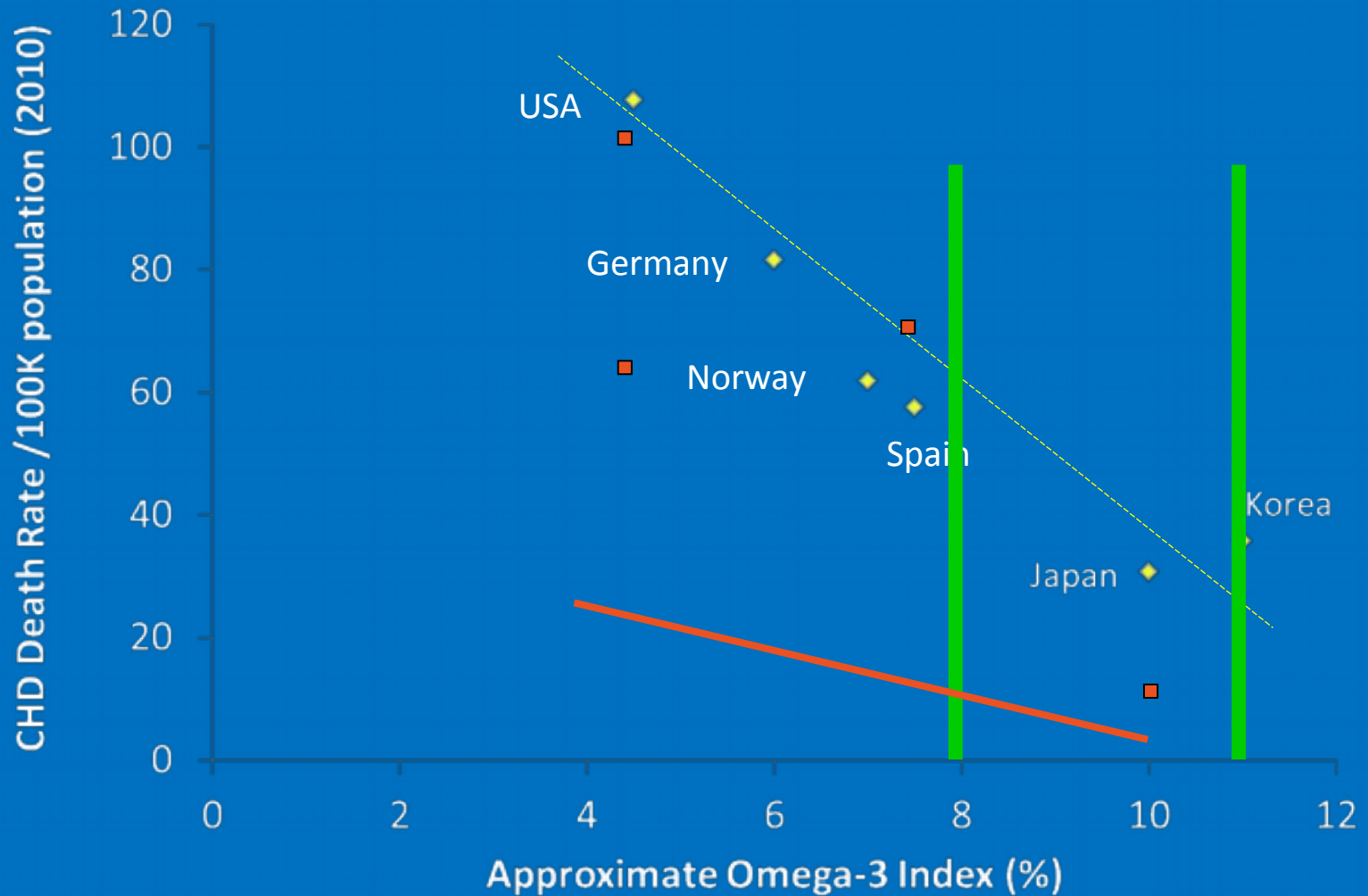


**B** DHA erythrocyte enrichment  $< 2\%$



Omega-3 Index zur Therapiekontrolle

# Koronare Mortalität\* und HS-Omega-3 Index



Marchioli and Harris, unpublished  
BJU Int. 2012 Dec;110(11 Pt B):E701-6 (Spain)  
<http://www.prostatecancerprevention.net/index.php?p=prostate-cancer> Japan, US

\*<http://circ.ahajournals.org/content/123/4/e18>