

# Omega-3-Fettsäuren im Alter: Aktuelle Datenlage und Empfehlungen



Simon Schietzel

**Simon Schietzel**

Omega-3-Fettsäuren sind für den menschlichen Organismus essenziell, da sie nur ungenügend synthetisierbar sind. Sie müssen daher mit der Nahrung regelmässig zugeführt werden. Im Fokus der ernährungsmedizinischen Gesundheitsforschung stehen insbesondere die Omega-3-Fettsäuren EPA (Eicosapentaensäure), DHA (Docosahexaensäure) und ALA ( $\alpha$ -Linolensäure). Im Beitrag wird die derzeitige evidenzbasierte Studienlage zur Wirksamkeit der Omega-3-Fettsäuren in der Ernährungsmedizin beim betagten Menschen aufgezeigt.

## Omega-3-Fettsäuren: woher der «Hype»?

Der internationale «Ruhm» der Omega-3-Fettsäuren (Kasten 1) hat seinen Ursprung in epidemiologischen Forschungsergebnissen zu Determinanten kardiovaskulärer Erkrankungen aus den frühen Siebzigerjahren. Das wissenschaftliche Interesse kardiovaskulärer Primärprävention galt damals verstärkt den Inuit der Nordwestküste Grönlands, welche zu jener Zeit erstaunlicherweise praktisch frei von kardiovaskulären Erkrankungen waren (1). Systematische Untersuchungen lieferten deutliche Hinweise, dass die Inuit dieser Regionen ihre niedrige Prävalenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen nicht primär einem genetischen Vorteil, sondern vielmehr ihrer fast ausschliesslich meerestierbasierten Ernährung zu verdanken schienen (2). In den darauffolgenden Jahren konnten durch weltweite Forschungsanstrengungen die Omega-3-Fettsäuren EPA (Eicosapentaensäure) und DHA (Docosahexaensäure) als Substrat dieser ernährungsmedizinischen Prävention identifiziert und ihre Effekte genauer untersucht und differenziert werden. Heute, 50 Jahre später, verfügen wir über eine grosse Anzahl von Daten aus hochqualitativen Studien zur Omega-3-Wirkung auf verschiedene Organsysteme.

## Bedeutung von Omega-3-Fettsäuren im Alter

Der ernährungsmedizinische Einsatz von Omega-3-Fettsäuren zur nachhaltigen Unterstützung eines gesunden Alterungsprozesses imponiert attraktiv, da sich positive Effekte auf entscheidende altersassoziierte

Krankheiten, Syndrome, Beschwerden und Degenerationsprozesse gezeigt haben. Wie signifikant und «belastbar» diese Effekte in einer evidenzbasierten Gesamtbetrachtung tatsächlich sind, soll im Folgenden ausgeführt werden.

*Herz-Kreislauf-System:* Gesundheit und Lebensqualität im Alter sind massgeblich mit der kardiovaskulären Gesundheit verbunden. In der Schweiz verstirbt etwa ein Drittel der Menschen vorzeitig an Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Etwa 115 000 Bürger pro Jahr sind so schwer kardiovaskulär erkrankt, dass sie hospitalisiert werden müssen. Zirka 30 000 Menschen pro Jahr erleiden Myokardinfarkte oder Schlaganfälle, und der Anteil an Patienten mit Bluthochdruck steigt ab dem 75. Lebensjahr auf über 50 Prozent (3). Ab dem 85. Lebensjahr sind Herz-Kreislauf-Erkrankungen die mit Abstand häufigste Todesursache (4).

Zwischen 1989 und 2008 zeigten vier grosse, randomisierte, plazebokontrollierte Studien (RCT) bei insgesamt 40 000 Patienten mit kürzlich erlittenem Myokardinfarkt, bestehender Herzerkrankung oder -insuffizienz, dass mit einer Substitution von 500 bis 1800 mg EPA + DHA über 2 bis 4,6 Jahre eine signifikante und erhebliche relative Risikoreduktion erzielt werden konnte (DART: koronare Mortalität –29%, GISSI: Allgemeine Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall –14%, YELIS: schweres kardiovaskuläres Ereignis –19%, GISSI-HF: Allgemeine Mortalität bei Herzinsuffizienz –9% (5–8)). In den grossen Omega-3-RCT der darauffolgenden Jahre konnte dieser Erfolg nicht bestätigt werden: Die Studien Alpha OMEGA, SU.FOL.OM3, ORIGIN, R&P und AREDS-2 (2010–2014) ergaben bei einer 4,8 bis 6,2 Jahre durchgeführten Substitution von 376 bis 1000 mg EPA + DHA bei insgesamt fast 50 000 Patienten mit multiplen kardiovaskulären Risikofaktoren oder manifester koronarer

### Acides gras oméga-3 chez la personne âgée: données récentes et recommandations

**Mots-clés:** acides gras oméga-3 – processus de vieillissement – recommandations fondées sur des preuves – substitution d'oméga-3

Au centre de la recherche en médecine de la nutrition figurent en particulier des acides gras oméga-3 comme l'acide eicosapentaénoïque, l'acide docosahexaénoïque et l'acide alpha-linolénique. L'article présente les données fondées sur des preuves les plus récentes sur l'efficacité de ces acides gras oméga-3 en médecine de la nutrition chez la personne âgée.

Herzkrankheit (KHK) gegenüber den Placeboarmen keinerlei sekundärpräventive Effekte (9–13). Erklärungsansätze bezüglich der Diskrepanz zu den älteren Studien sind qualitative Unterschiede (z.B. YELI und GISSI unverblindet) sowie die klar bessere kardiovaskuläre Basistherapie der Probanden in den aktuelleren Studien mit damit mutmasslich geringerer additiver Omega-3-Wirkung.

Zwischen 2011 und 2018 ergaben 6 von 10 Metaanalysen placebokontrollierter Studien keinen Benefit durch eine Omega-3-Substitution bezüglich Vorhofflimmern, kardiovaskulärer Ereignisse, Herztod und Herzinsuffizienz (14–19). In 4 der 10 Metaanalysen zeigte sich eine Herzfrequenzreduktion (20), eine moderate Assoziation mit reduzierten kardialen Todesfällen (21) sowie Hinweise für einen möglichen Schutz vor vaskulären Events (22) und schlechterem Outcome bei Herzinsuffizienz (23).

Zusammenfassend ist nach der anfänglichen Euphorie, dass mit Omega-3-Fettsäuren eine effektive nutritive Therapieoption für die belastenden und häufigen Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu haben sei, etwas Ernüchterung eingeleitet. Empfehlungen internationaler kardiologischer Fachgesellschaften geben eine gute Hilfe für die Praxis (Kasten 2).

**Muskel- und Knochengesundheit:** Wichtige Determinanten für den Erhalt einer maximalen Autonomie im Alter sind Muskelfunktion, Knochenqualität, Gelenkgesundheit und allgemeine Leistungsfähigkeit. Bei gesunden 60- bis 85-jährigen Senioren (n = 60) wurde durch eine placebokontrollierte Intervention mit 1,86 g EPA + 1,5 g DHA über 6 Monate eine signifikante Steigerung von Muskelmasse und Muskelkraft erzielt (Oberschenkelmuskelvolumen via MRI +3,6%, Griffkraft +2,3 kg) (27). Weitere RCT konnten durch Omega-3-Gaben eine signifikante Zunahme der Muskelproteinbiosynthese (28), der maximalen Sauerstoffaufnahme (29) sowie der Ganggeschwindigkeit (30) nachweisen. Allerdings zeigten sich bei 53 Senioren mit reduzierter Muskelmasse in einem 12-wöchigen RCT durch Substitution von 1,3 g Omega-3-Fettsäuren (660 mg EPA + 440 mg DHA) keine Verbesserung von Body-Composition (via Bioimpedanz), Muskelkraft (Griffkraft), und allgemeiner Mobilität (Timed-get-up-and-go-Test) (31). Eine Verbesserung der Knochendichte (32) oder des Testosteronspiegels (33) konnte bisher nicht gezeigt werden, die RCT-Ergebnisse bezüglich Knochen-Turn-over (34) und Arthrosebehandlung (35–38) sind unterschiedlich. Zusammenfassend rechtfertigt die gegenwärtige Datenlage keine dauerhafte Substitution. Die DO-HEALTH-Studie wird über den Zusammenhang von Omega-3-Fettsäuren und muskuloskelettaler Gesundheit weitere wichtige Erkenntnisse liefern.

**Inflammaging:** Der Zustand einer chronischen, niedriggradigen Entzündungsreaktion hat sich für die Alterung von Organsystemen sowie für die Entwicklung altersassoziierter Erkrankungen als sehr ungünstig erwiesen (39, 40), woraus der Kunstbegriff Inflammaging hervorging. Während auf molekularer Ebene ein dauerhafter Entzündungszustand als wichtige

Kasten 1:

### Was sind Omega-3-Fettsäuren?

Omega-3-Fettsäuren sind langkettige ( $\geq 14$  C-Atome), mehrfach ungesättigte Fettsäuren ( $\geq 2$  C=C-Doppelbindungen), deren erste Doppelbindung vom Ende (Omega) aus gezählt an dritter Stelle der Kohlenstoffkette steht (Omega 3). Sie liegen in ihrer natürlichen Form cis-konfiguriert vor (H-Atome auf der gleichen Seite der C=C-Verbindung), sind für den menschlichen Organismus essenziell, das heisst ungenügend synthetisierbar, und müssen daher mit der Nahrung regelmässig zugeführt werden. Im Fokus der ernährungsmedizinischen Gesundheitsforschung stehen insbesondere die Omega-3-Fettsäuren EPA (Eicosapentaensäure), DHA (Docosahexaensäure) und ALA (-Linolensäure).

Abkürzungen: C = Kohlenstoff, H = Wasserstoff

Kasten 2:

### Empfehlungen kardiologischer Fachgesellschaften zum Einsatz von Omega-3-Fettsäuren

American Heart Association (AHA) 2017 (24)

Der Einsatz von Omega-3-Fettsäuren ist:

- reasonable (angemessen): Zur Sekundärprävention der KHK bei Patienten mit bestehender KHK bezüglich der Endpunkte Progress der KHK und plötzlicher Herztod.
- reasonable (angemessen): Zur Sekundärprävention für ein besseres Outcome bei Herzinsuffizienz.
- Nicht indiziert: Für die Primärprävention der KHK bei Hochrisikopatienten (auch Diabetes); für die Sekundärprävention von Vorhofflimmern (VHF); für die Prävention von VHF nach Kardiochirurgie; für die Primärprävention des Schlaganfalls bei Hochrisikopatienten.
- bis heute unklar: Bei der Primärprävention der KHK in der generellen Bevölkerung; bei der Primärprävention von VHF; bei der Primärprävention der Herzinsuffizienz; bei der Sekundärprävention des Schlaganfalls.

Europäische Gesellschaft für Kardiologie/Europäische Atherosklerose Gesellschaft (ESC/EAS) 2016 (25)

- Es braucht mehr Evidenz für die präventive Wirksamkeit, um eine Verschreibung von Omega-3-FS zu rechtfertigen.
- Omega-3-FS haben keinen cholesterinsenkenden Effekt.
- Es braucht mehr Evidenz für die präventive Wirksamkeit, um eine Verschreibung von Omega-3-FS zu rechtfertigen.

Europäische Leitlinien zur kardiovaskulären Krankheitsprävention in der klinischen Praxis (26)

- Mit aktuell verfügbaren kardioprotektiven Therapien ist es «debatable» (diskutierbar, umstritten), ob Omega-3-FS einen protektiven Effekt haben.
- EPA und DHA verändern den Serum-Cholesterol-Spiegel nicht.

Kasten 3:

### Wie viel Omega-3-Fettsäuren soll ein älterer Mensch zu sich nehmen und in welcher Form? (93–97)

- Derzeit gelten die gleichen allgemeinen Empfehlungen wie für das Erwachsenenalter, das heisst 1 bis 2 Portionen fettreicher Fisch pro Woche (= 150–300 g Fisch). Damit kann die von vielen Fachgesellschaften empfohlene Menge von etwa 250 mg Omega-3-Fettsäuren (= Summe EPA + DHA) pro Tag zugeführt werden. Spezifische Empfehlungen für das Seniorenalter gibt es bis heute nicht.
- Fettreiche Fische sind Lachs, Hering, Sardinen, Makrele, Thunfisch, Heilbutt (1000–3000 mg). Fettarme Fische wie Forelle, Kabeljau, Scholle und Seehecht haben immerhin 280 bis 840 mg EPA + DHA/100 g.
- Die natürliche Einnahme über Lebensmittel ist immer zu bevorzugen. Auf Supplemente nur dann zurückgreifen, wenn der Bedarf durch die Nahrung nicht gedeckt werden kann.
- Die Supplementdosis ist die gleiche wie die Nahrungsdosis: 250 mg EPA + DHA (Summe)/Tag.
- Zur kardiovaskulären Sekundärprävention werden bei unsicherer Evidenz 250 bis 500 mg pro Tag (Summe EPA + DHA) empfohlen. Bei der schweren, therapierefraktären Hypertriglyceridämie werden 2 bis 4 g/Tag als Add-on-Behandlungsversuch empfohlen.
- Packungsbeilagen beachten, nur explizite EPA- und DHA-Mengen sind entscheidend.

Alterungsätiologie anerkannt ist, bestehen bei komplexer Interaktion der beteiligten Systeme viele Fragen bezüglich der adäquaten Mess- und Quantifizierbarkeit. Omega-3-Fettsäuren besitzen ernährungsmedizinisch ein antiinflammatorisches Potenzial, dessen Nutzbarkeit in den letzten Jahren zunehmend in randomisiert-kontrollierten Studien evaluiert wurde. Die meisten Daten kamen hierbei von RCT mit Patienten, welche an einer schweren, chronischen Niereninsuffizienz (41–45), erhöhtem kardiovaskulärem Risiko (46–50) oder an einer chronischen Polyarthrit (51) litten. Endpunkte waren, neben anderen, vor allem die Entzündungsmediatoren IL-6, TNF- $\alpha$  und CRP. Fortgeschritten chronisch nierenerkrankte und insbesondere dialysepflichtige Patienten haben ein besonders hohes Risiko für eine Low-grade-Inflammation. Von 6 RCT (4 bei Dialysepatienten) mit täglicher Substitution von 0,3 bis 2,9 g EPA + DHA über 8 bis 24 Wochen zeigten 4 Studien keinen Effekt auf Serummarker systemischer Inflammation, 2 Studien eine minimale positive Wirkung auf IL-1 $\beta$  (41), Ferritin und die IL-6/IL-10-Ratio (43). Von 2 aktuellen Metaanalysen (52, 53) mit 487 und 1461 vorwiegend dialysepflichtigen Patienten, einer Omega-3-Dosis von 1 bis 6 g respektive 1 bis 3 g, und Interventionsdauern von 2 bis 6 Monaten, zeigten sich ausser einer minimalen CRP-Re-

duktion in letztgenannter Analyse keinerlei Veränderungen der Inflammationsmarker. In 4 von 5 RCT mit kardiovaskulären Risikopatienten (Diabetes, metabolisches Syndrom, Arteriosklerose) zeigte sich durch die Omega-3-Gabe eine signifikante Reduktion von IL-2, TNF- $\alpha$  (46), CRP (48, 49) oder IL-18 (50). Bei Patienten mit chronischer Polyarthrit ergab die metaanalytische Auswertung von 20 RCT mit insgesamt 1252 Probanden eine positive Wirkung von Omega 3 auf die klinische Krankheitsaktivität bei Reduktion nur eines einzigen, systemischen Entzündungsparameters (Leukotrien B4) (51). Für relativ gesunde Senioren oder für solche, die an Gebrechlichkeit oder Demenz leiden, gibt es noch keine ausreichende Evidenz (54–57). Auch hier wird die DO-HEALTH-Studie weitere Erkenntnisse bringen. Zusammenfassend ist nach aktueller Datenlage weder für den allgemeinen Alterungsprozess noch bei potenziell inflammationssteigernden Erkrankungen eine dauerhafte Omega-3-Substitution zu rechtfertigen.

**Tumorerkrankungen:** Maligne Prozesse gehören zu den wichtigsten altersassoziierten Krankheitsentwicklungen, die einer langen und gesunden Lebenserwartung entgegenstehen. Zwischen dem 65. und 84. Lebensjahr machen sie den grössten Anteil der zum Tod führenden Erkrankungen aus (4). Das Interesse an einem ernährungsmedizinischen Einsatz von Omega-3-Fettsäuren zur Prävention und Therapie maligner Leiden liegt nahe, da sich günstige Effekte auf eine Vielzahl onkogener Signalwege gezeigt haben. Besondere Hoffnungen wurden bisher auf protektive und therapeutische Effekte bei Tumoren des Dickdarms (32, 33), der Brust (34–37), der Haut (38, 39) sowie der Prostata (40–42) gesetzt. Da die vielversprechenden Ergebnisse der präklinischen Forschung auf der Ebene von Kohortenstudien und klinischen Trials bisher noch nicht in erhofftem Masse bestätigt werden konnten, ist die derzeitige Evidenz nicht ausreichend, um eine Substitution von Omega-3-Fettsäuren zur Prävention oder Therapie maligner Prozesse empfehlen zu können.

**Psychische Gesundheit:** Depressionen und Ängste sind häufige und teilweise schwere Belastungen im Alter. Die Verhinderung depressiver Erkrankungen durch eine primärpräventive Einnahme von Omega-3-Fettsäuren kann nach gegenwärtiger Datenlage nicht empfohlen werden (57). Bezüglich des Einsatzes von Omega-3-Fettsäuren bei schweren Depressionen zeigte sich in 4 von 5 der seit 2011 publizierten Metaanalysen ein möglicher Benefit (59–63). Die eingeschlossenen Studien waren jedoch hochgradig heterogen, die Qualität der Positivstudien niedrig, und es fand sich ein teilweise signifikanzentscheidender Publikationsbias. In Bezug auf die Rolle von Omega-3-Fettsäuren bei Angsterkrankungen existieren momentan kaum kontrollierte Studien (64–67).

**Kognitive Gesundheit:** Demenzerkrankungen sind in fortgeschrittenem Alter häufig und stellen Betroffene sowie deren Betreuungsumfeld nicht selten vor grosse Herausforderungen. Da effektive Therapieoptionen

Kasten 4:

#### **Omega-3-Fettsäure-Quellen für eine vegane oder vegetarische Ernährung im Alter**

- EPA und DHA entstammen hauptsächlich tierischen Nahrungsquellen.
- EPA und DHA können in kleinen Mengen aus der «pflanzlichen Omega-3-Fettsäure»  $\alpha$ -Linolensäure (ALA) synthetisiert werden.
- Gemäss der Harvard School of Public Health und der Weltgesundheitsorganisation ist keine Supplementierung von EPA + DHA notwendig, solange regelmässig und reichlich ALA-haltige Lebensmittel verzehrt werden (98, 99).
- ALA findet sich zum Beispiel in Walnüssen, Raps, Soja, Leinsamen (inkl. Ölen) sowie in grünblättrigem Gemüse.
- Bei Supplementwunsch können (Zucht-)Algenpräparate verwendet werden.

Kasten 5:

#### **Merksätze**

- EPA und DHA sind die ernährungsmedizinisch entscheidenden Omega-3-Fettsäuren.
- Die grossen Erwartungen präventiver und therapeutischer Omega-3-Wirkungen konnten wissenschaftlich nicht in erhofftem Masse bestätigt werden. Ein nüchterner evidenzbasierter Umgang sowie das Abwarten weiterer grosser Studien ist empfehlenswert.
- 250 mg EPA + DHA (Summe) pro Tag, enthalten in 1 bis 2 Portionen fettreichen Fisches pro Woche, decken den allgemeinen menschlichen Bedarf (im Erwachsenen- und Seniorenalter).
- Supplementierung nur, wenn alimentäre Zufuhr nicht ausreichend.
- Supplementdosis ist analog zur Nahrungsdosis (250 mg/Tag).
- Einzige leitlinienbasierte Indikationen: Sekundärprävention bei Herzkrankheit und Herzinsuffizienz: 250–500 mg (Summe EPA + DHA) pro Tag (Kann-Entscheidung); therapierefraktäre Hypertriglyceridämie: 2–4 g/Tag.
- Derzeit keine eindeutige Evidenz bezüglich Prävention oder Therapie von Inflammation, Schlaganfall, Vorhofflimmern, Erkrankungen des Bewegungsapparates, Depressionen, Ängsten, Tumorleiden oder Kognitionsstörungen.

bis anhin fehlen, konzentrieren sich aktuelle Strategien insbesondere auf eine multifaktorielle Primär- und frühzeitige Sekundärprävention. Bei Senioren mit einer milden kognitiven Störung oder einem sehr frühen Stadium der Alzheimer-Erkrankung konnte in einigen RCT durch eine Omega-3-Substitution eine klinisch relevante Kognitionsverbesserung beobachtet werden (68–73). Die hochwertigste Evidenz zeigte sich dabei unter 150 mg EPA + 430 mg DHA beziehungsweise unter alleinig 900 mg DHA. Insgesamt muss jedoch konstatiert werden, dass die überwiegende Zahl der hochwertigen, plazebokontrollierten Studien der letzten zwölf Jahre mit jeweils 57 bis 3501 gesunden oder in unterschiedlichem Masse kognitionsingeschränkten Studienteilnehmern, Follow-up-Perioden von bis zu drei Jahren und EPA+DHA-Interventionen von 90 + 50 bis 1098 + 847 mg keine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit gezeigt haben (57, 74–82). Reviews und Metaanalysen der letzten sechs Jahre mit ausschliesslichem Einschluss von RCT kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen: Für gesunde Probanden im Erwachsenenalter konnte keine primärpräventive Wirkung einer Omega-3-Substitution nachgewiesen werden (83). Eine mögliche Wirkung zeigte sich hingegen bei Senioren mit oder ohne Kognitionsstörung in 3 von 4 Metaanalysen (84–87). Zurzeit empfehlen weder die schweizerische Alzheimergesellschaft (2018) (88), die deutsche AWMF-S3-Leitlinie (2016) (89) oder die amerikanische Alzheimer Association (2018) (90), noch die europäischen Leitlinien ESPEN (2015) (91) und EFNS-ENS (2012) (92) eine Omega-3-Gabe zur Prävention oder Therapie von Demenzerkrankungen. Weitere ernährungsmedizinische Forschungsergebnisse müssen jedoch abgewartet werden.

## Fazit

Obschon der «Hype» um die Omega-3-Fettsäuren ungeboren scheint, konnten die anfänglichen Ergebnisse nicht in erhofftem Masse bestätigt werden. Eine «entmystifizierende», nüchterne Betrachtungsweise der tatsächlichen und vermeintlichen Wirkungen der Omega-3-Fettsäuren erscheint hilfreich, damit man zu einem evidenzbasierten, sinnvollen und differenzierten ernährungsmedizinischen Einsatz gelangen kann. In *Kasten 2* bis *5* sind aktuelle, evidenzbasierte Empfehlungen zusammengefasst.

### Korrespondenzadresse:

Dr. med. Simeon Schietzel  
 Psychiatrische Universitätsklinik Zürich  
 Klinik für Alterspsychiatrie  
 Lenggstrasse 31  
 8032 Zürich  
 E-Mail: simeon.schietzel@puk.zh.ch

### Literatur:

1. Pedersen ML: Diabetes mellitus in Greenland. *Dan Med J* 2012; 59 (2): p. B4386.
2. Bang HO: Plasma lipids and lipoproteins in Greenlandic west coast Eskimos. *Acta medica Scandinavica* 1972; 192 (1–2): 85–94.
3. Bundesamt für Statistik: Herz- und Kreislauferkrankungen 2015, www.bfs.admin.ch, Stand 9/2018.

4. Bundesamt für Statistik: Todesursachenstatistik 2016, www.bfs.admin.ch, Stand 9/2018.
5. Burr ML et al.: Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet*, 1989; 2 (8666): 757–761.
6. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico: Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354 (9177): 447–455.
7. Yokoyama M et al.: Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369 (9567): 1090–1098.
8. Tavazzi L et al.: Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372 (9645): 1223–1230.
9. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM: n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010; 363 (21): 2015–2026.
10. Galan P et al.: Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010; 341: c6273.
11. Bosch J et al.: n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367 (4): 309–318.
12. Roncaglioni MC et al.: n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 2013; 368 (19): 1800–1808.
13. Bonds DE et al.: Effect of long-chain omega-3 fatty acids and lutein + zeaxanthin supplements on cardiovascular outcomes: results of the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014; 174 (5): 763–771.
14. Liu T et al.: Prevention of atrial fibrillation with omega-3 fatty acids: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Heart* 2011; 97(13): 1034–1040.
15. Aung T et al.: Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks: Meta-analysis of 10 Trials Involving 77917 Individuals. *JAMA Cardiol* 2018; 3 (3): 225–233.
16. Mariani J et al.: N-3 polyunsaturated fatty acids to prevent atrial fibrillation: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2013; 2 (1): p. e005033.
17. Mozaffarian D et al.: Fish oil and post-operative atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(21): 2194–2196.
18. Kwak SM et al.: Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172 (9): 686–694.
19. Rizos EC et al.: Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *Jama* 2012; 308 (10): 1024–1033.
20. Hidayat K et al.: Effect of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on heart rate: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Clinical Nutrition* 2018; 72(6): 805–817.
21. Maki KC et al.: Use of supplemental long-chain omega-3 fatty acids and risk for cardiac death: An updated meta-analysis and review of research gaps. *J Clin Lipidol* 2017; 11 (5): 1152–1160.e2.
22. Kotwal S et al.: Omega 3 Fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5 (6): 808–818.
23. Wang C, Xiong B, Huang J: The Role of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Nutrients* 2017; 9 (1): 18.
24. Siscovick DS et al.: Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid (Fish Oil) Supplementation and the Prevention of Clinical Cardiovascular Disease: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2017; 11; 135 (15): e867–e884.
25. Catapano AL et al.: 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37 (39): 2999–3058.
26. Piepoli MF et al.: European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37 (29): 2315–2381.
27. Smith GI et al.: Fish oil-derived n-3 PUFA therapy increases muscle mass and function in healthy older adults. *Am J Clin Nutr* 2015; 102 (1): 115–122.
28. Smith GI et al.: Dietary omega-3 fatty acid supplementation increases the rate of muscle protein synthesis in older adults: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011; 93(2): 402–412.
29. Logan SL, Spriet LL: Omega-3 Fatty Acid Supplementation for 12 Weeks Increases Resting and Exercise Metabolic Rate in Healthy Community-Dwelling Older Females. *PLoS One* 2015; 10 (12): e0144828.
30. Fougere B et al.: Omega-3 fatty acid levels in red blood cell mem-

- branes and physical decline over 3 years: longitudinal data from the MAPT study. *Geroscience* 2017; Aug 22. doi: 10.1007/s11357-017-9990-x. [Epub ahead of print]
31. Krzyminska-Siemaszko R et al.: The Effect of a 12-Week Omega-3 Supplementation on Body Composition, Muscle Strength and Physical Performance in Elderly Individuals with Decreased Muscle Mass. *Int J Environ Res Public Health* 2015; 12(9): 10558–10574.
  32. Chen JS et al.: Supplementation with omega-3 fish oil has no effect on bone mineral density in adults with knee osteoarthritis: a 2-year randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 2016; 27 (5): 1897–1905.
  33. Giltay EJ et al.: No effects of n-3 fatty acid supplementation on serum total testosterone levels in older men: the Alpha Omega Trial. *Int J Androl* 2012; 35 (5): 680–687.
  34. Mangano KM et al.: Polyunsaturated fatty acids and their relation with bone and muscle health in adults. *Curr Osteoporos Rep* 2013; 11 (3): 203–212.
  35. Stammers T, Sibbald B, Freeling P: Efficacy of cod liver oil as an adjunct to non-steroidal anti-inflammatory drug treatment in the management of osteoarthritis in general practice. *Ann Rheum Dis* 1992; 51 (1): 128–129.
  36. Hill CL et al.: Fish oil in knee osteoarthritis: a randomised clinical trial of low dose versus high dose. *Ann Rheum Dis* 2016; 75 (1): 23–29.
  37. Jacquet A et al.: Phytalgic, a food supplement, vs placebo in patients with osteoarthritis of the knee or hip: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Res Ther* 2009; 11 (6): R192.
  38. Gruenewald J et al.: Effect of glucosamine sulfate with or without omega-3 fatty acids in patients with osteoarthritis. *Adv Ther* 2009; 26 (9): 858–871.
  39. Fougere B et al.: Chronic Inflammation: Accelerator of Biological Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2017; 72 (9): 1218–1225.
  40. Michaud M et al.: Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14 (12): 877–882.
  41. Deike E et al.: The effects of fish oil supplementation on markers of inflammation in chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr* 2012; 22 (6): 572–577.
  42. Daud ZA et al.: Effects of protein and omega-3 supplementation, provided during regular dialysis sessions, on nutritional and inflammatory indices in hemodialysis patients. *Vasc Health Risk Manag* 2012; 8: 187–195.
  43. Gharekhani A et al.: Effects of oral supplementation with omega-3 fatty acids on nutritional state and inflammatory markers in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2014. 24(3): 177–185.
  44. Hung AM et al.: Omega-3 fatty acids inhibit the up-regulation of endothelial chemokines in maintenance hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30 (2): 266–274.
  45. Soleimani A et al.: Metabolic response to omega-3 fatty acid supplementation in patients with diabetic nephropathy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr* 2017; 36 (1): 79–84.
  46. Malekshahi Moghadam A et al.: Efficacy of omega-3 fatty acid supplementation on serum levels of tumour necrosis factor-alpha, C-reactive protein and interleukin-2 in type 2 diabetes mellitus patients. *Singapore Med J* 2012; 53 (9): 615–619.
  47. Poreba M et al.: Treatment with high-dose n-3 PUFAs has no effect on platelet function, coagulation, metabolic status or inflammation in patients with atherosclerosis and type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16(1): 50.
  48. Ellulu MS et al.: Effect of long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids on inflammation and metabolic markers in hypertensive and/or diabetic obese adults: a randomized controlled trial. *Food Nutr Res* 2016; 60: 29268.
  49. Ebrahimi M et al.: Omega-3 fatty acid supplements improve the cardiovascular risk profile of subjects with metabolic syndrome, including markers of inflammation and auto-immunity. *Acta Cardiol* 2009; 64 (3): 321–327.
  50. Trosheid M et al.: Serum levels of interleukin-18 are reduced by diet and n-3 fatty acid intervention in elderly high-risk men. *Metabolism* 2009; 58(11): 1543–1549.
  51. Gioixari A et al.: Intake of omega-3 polyunsaturated fatty acids in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition* 2018; 45: 114–124.e4.
  52. Hu J, Liu Z, Zhang H: Omega-3 fatty acid supplementation as an adjunctive therapy in the treatment of chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)* 2017; 72 (1): 58–64.
  53. Xu T et al.: Effect of omega-3 fatty acid supplementation on serum lipids and vascular inflammation in patients with end-stage renal disease: a meta-analysis. *Sci Rep* 2016; 6: 39346.
  54. Kiecolt-Glaser JK et al.: Omega-3 supplementation lowers inflammation in healthy middle-aged and older adults: a randomized controlled trial. *Brain Behav Immun* 2012; 26 (6): 988–995.
  55. Skulas-Ray AC et al.: Dose-response effects of omega-3 fatty acids on triglycerides, inflammation, and endothelial function in healthy persons with moderate hypertriglyceridemia. *Am J Clin Nutr* 2011; 93 (2): 243–252.
  56. Manini TM et al.: ENabling Reduction of Low-grade Inflammation in SENiors Pilot Study: Concept, Rationale, and Design. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65 (9): 1961–1968.
  57. Freund-Levi Y et al.: Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegaAD study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol* 2006; 63 (10): 1402–1408.
  58. Su KP: Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Prevention of Mood and Anxiety Disorders 2015; 13 (2): 129–137.
  59. Martins JG: EPA but not DHA appears to be responsible for the efficacy of omega-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in depression: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Nutr*, 2009 28 (5): 525–542.
  60. Bloch MH, Hannestad J: Omega-3 fatty acids for the treatment of depression: systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2012; 17(12): 1272–1282.
  61. Grosso G et al.: Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One* 2014; 9 (5): e96905.
  62. Mocking RJ et al.: Meta-analysis and meta-regression of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for major depressive disorder. *Transl Psychiatry* 2016; 6: e756.
  63. Appleton KM et al.: Omega-3 fatty acids for depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 (11): Cd004692.
  64. Fux M, Benjamin J, Nemets B: A placebo-controlled cross-over trial of adjunctive EPA in OCD. *J Psychiatr Res* 2004; 38 (3): 323–325.
  65. Buydens-Branchey L, Branchey M, Hibbeln JR: Associations between increases in plasma n-3 polyunsaturated fatty acids following supplementation and decreases in anger and anxiety in substance abusers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32 (2): 568–575.
  66. Haberman M et al.: Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on depressive symptoms, anxiety and emotional state in patients with acute myocardial infarction. *Pharmacol Rep* 2013; 65 (1): 59–68.
  67. Kiecolt-Glaser JK et al.: Omega-3 supplementation lowers inflammation and anxiety in medical students: a randomized controlled trial. *Brain Behav Immun* 2011; 25 (8): 1725–1734.
  68. Johnson EJ et al.: Cognitive findings of an exploratory trial of docosahexaenoic acid and lutein supplementation in older women. *Nutr Neurosci* 2008; 11 (2): 75–83.
  69. Kotani S et al.: Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction. *Neurosci Res* 2006; 56 (2): 159–164.
  70. Chiu CC et al.: The effects of omega-3 fatty acids monotherapy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a preliminary randomized double-blind placebo-controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32 (6): 1538–1544.
  71. Yurko-Mauro K et al.: Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. *Alzheimers Dement* 2010; 6 (6): 456–464.
  72. Lee LK et al.: Docosahexaenoic acid-concentrated fish oil supplementation in subjects with mild cognitive impairment (MCI): a 12-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 2013; 225 (3): 605–612.
  73. Eriksdotter M et al.: Plasma Fatty Acid Profiles in Relation to Cognition and Gender in Alzheimer's Disease Patients During Oral Omega-3 Fatty Acid Supplementation: The OmegaAD Study. *J Alzheimers Dis* 2015; 48 (3): 805–812.
  74. van de Rest O et al.: Effect of fish oil on cognitive performance in older subjects: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2008; 71 (6): 430–438.
  75. Quinn JF et al.: Docosahexaenoic Acid Supplementation and Cognitive Decline in Alzheimer Disease: A Randomized Trial. *Jama* 2010; 304 (17): 1903–1911.
  76. Dangour AD et al.: Effect of 2-y n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on cognitive function in older people: a randomized, double-blind, controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2010; 91 (6): 1725–1732.
  77. Jackson PA et al.: No effect of 12 weeks' supplementation with 1 g DHA-rich or EPA-rich fish oil on cognitive function or mood in healthy young adults aged 18-35 years. *Br J Nutr* 2012; 107 (8): 1232–1243.
  78. Stough C et al.: The effects of 90-day supplementation with the omega-3 essential fatty acid docosahexaenoic acid (DHA) on cognitive function and visual acuity in a healthy aging population. *Neurobiol Aging* 2012; 33(4): 824.e1–3.
  79. Mahmoudi MJ et al.: Effect of low dose omega-3 poly unsaturated fatty acids on cognitive status among older people: a double-blind randomized placebo-controlled study. *J Diabetes Metab Disord* 2014; 13 (1): 34.
  80. Phillips MA et al.: No Effect of Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Cognition and Mood in Individuals with Cognitive Impairment and Probable Alzheimer's Disease: A Randomised Controlled Trial. *Int J Mol Sci* 2015; 16 (10): 24600–24613.

81. Chew EY et al.: Effect of Omega-3 Fatty Acids, Lutein/Zeaxanthin, or Other Nutrient Supplementation on Cognitive Function: The AREDS2 Randomized Clinical Trial. *Jama* 2015; 314 (8): 791–801.
82. Andrieu S et al.: Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017; 16 (5): 377–389.
83. Teo L et al.: Omega-3 polyunsaturated fatty acids to optimize cognitive function for military mission-readiness: a systematic review and recommendations for the field. *Nutr Rev* 2017; 75 (suppl\_2): 36–48.
84. Zhang XW et al.: Omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline in the elderly: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Aging Clin Exp Res* 2016; 28 (1): 165–166.
85. Mazereeuw G et al.: Effects of omega-3 fatty acids on cognitive performance: a meta-analysis. *Neurobiol Aging* 2012; 33 (7): 1482.e17–29.
86. Abubakari AR, Naderali MM, Naderali EK: Omega-3 fatty acid supplementation and cognitive function: are smaller dosages more beneficial? *Int J Gen Med* 2014; 7: p. 463–473.
87. Cooper RE et al.: Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation and cognition: A systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol* 2015; 29 (7): 753–763.
88. Monsch A et al.: Konsensus 2012 zur Diagnostik und Therapie von Demenzzkranken in der Schweiz. *Praxis* 2012; 101 (19): 1239–1249.
89. AWMF S3-Leitlinie «Demenzen» 2016. [www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/038-013l\\_S3-Demenzen-2016-07.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-013l_S3-Demenzen-2016-07.pdf), Zugriff am 26.9.2018.
90. Alzheimer Association. [www.alz.org/alzheimers\\_disease\\_alternative\\_treatments.asp#omega](http://www.alz.org/alzheimers_disease_alternative_treatments.asp#omega), Stand 18.02.2018.
91. Volkert D et al.: ESPEN guidelines on nutrition in dementia. *Clin Nutr* 2015; 34 (6): 1052–1073.
92. Sorbi S et al.: EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *Eur J Neurol* 2012; 19 (9): 1159–1179.
93. [www.eek.admin.ch/eek/de/home/pub/ernaehrungsbezogene-und-gesundheitliche-vor-und-nachteile-einer.html](http://www.eek.admin.ch/eek/de/home/pub/ernaehrungsbezogene-und-gesundheitliche-vor-und-nachteile-einer.html)
94. Schweizer Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen, [www.blv.admin.ch/blv/de/home.html](http://www.blv.admin.ch/blv/de/home.html), Stand 28.09.2018.
95. Deutsche Gesellschaft für Ernährung, [www.dge.de/](http://www.dge.de/), Stand 28.09.2018.
96. Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA), h.w.e.e.d., Stand 28.09.2018.
97. Efsa Panel on Dietetic Products, N. and Allergies, Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). *EFSA Journal* 2012; 10 (7): 2815-n/a.
98. Harvard School of Public Health, [www.health.harvard.edu/heart-health/omega-3-fatty-acids-does-your-diet-deliver](http://www.health.harvard.edu/heart-health/omega-3-fatty-acids-does-your-diet-deliver), Stand 28.09.2018.
99. World Health Organisation, [www.who.int/nutrition/topics/5\\_population\\_nutrient/en/index13.html](http://www.who.int/nutrition/topics/5_population_nutrient/en/index13.html), Stand 28.09.2018.