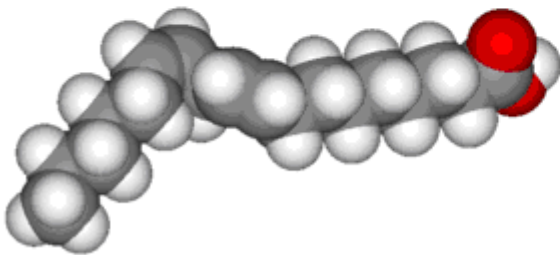


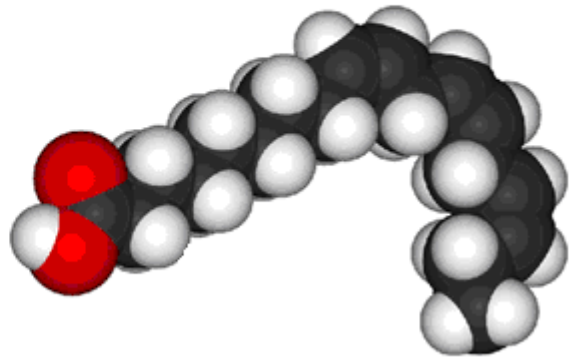
# ***Osteopathie en de gezondheidsimplicaties van een verstoorde essentiële vetzuur balans***

VROEGER

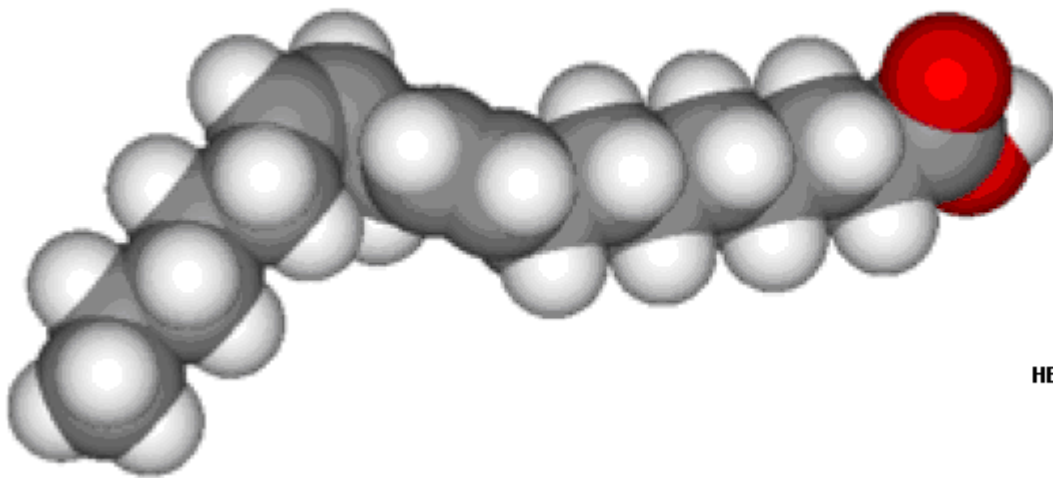
Linolzuur



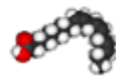
Alfa-linoleenzuur



NU



HELP !



**OSTEOPATHIE**  
College Sutherland

Auteur: Robert de Vos

Promotor: Harry Schoot, Arts en Rob Muts, Osteopaat D.O M.R.O

Afstudeeropdracht voorgedragen met het oog op het afstuderen aan het College voor Osteopathische Geneeskunde Sutherland te Amsterdam.

# Inhoudsopgave

<b>Abstract</b>	3
<b>Voorwoord</b>	4
<b>Inleiding</b>	5-8
<b>Hoofdstuk 1: Indeling van vetten</b>	
1.1 Inleiding	9-10
1.2 Omega vetzuren	11
1.2.1 Omega 3	11-14
1.2.2 Omega 6	14-17
1.2.3 Omega 7	17
1.2.4 Omega 9	17
<b>Hoofdstuk 2: Fysiologie van essentiële vetzuren</b>	
2.1 Opname en verwerking	19
2.2 Functies	23
2.2.1 Endocrien: eicosanoiden	23-25
2.2.2 Structuur: celmembraan	26
2.2.3 Reserve: vetopslag	26-27
2.2.4 Genexpressie	27
<b>Hoofdstuk 3: Pathofysiologie in relatie met n-3 en n-6 vetzuren</b>	
3.1 Inleiding	29
3.2 Hart en vaatziekten	30-31
3.2 Kanker	32
3.3 IBS,CU,CD	33
3.4 NAFLD,NASH,PCOS	34
3.5 Asthma / COPD	35
3.6 Agressie, Depressie,Postnatale depressie,Schizofrenie	36
3.7 Reumatoïde arthritis	37
3.8 Chronische pijn	38-39
3.9 Osteopatische dysfuncties (casus)	40-42
<b>Hoofdstuk 4: Samenvatting en Discussie</b>	43-44
<b>Dankwoord</b>	46
<b>Bronnen</b>	47-53
<b>Verklarende woordenlijst</b>	54
<b>Bijlage</b>	55

## Abstract:

### *Doel*

Het aantonen van het verband tussen de dysbalans in essentiële vetzuren en pathofysiologische processen, en de implicaties daarvan voor de osteopatische praktijk.

Verbinding tussen de fysiologie van essentiële vetzuren en het osteopatische paradigma onderbouwen.

### *Methode*

Literatuuronderzoek: Medline, Cochrane en BMJ databanken zijn doorzocht op de meest recente publicaties op het gebied van essentiële vetzuren.

Zoektermen; Omega 3, Omega 6, EPA, DHA, AA, Eicosanoiden, Linoleic acid, Alfanoleic acid, SCPUFA, LCPUFA  
Alleen de meest recente en peer reviewed gepubliceerde onderzoeken zijn geïnccludeerd.

### *Resultaten*

Er is vanaf de periode 2005 tot 2012 een stijgende lijn in het aantal onderzoeken dat de balans tussen essentiële vetzuren en pathofysiologische processen causaal verbindt.

De zoekresultaten leverden meer dan 300 bruikbare onderzoeken op, uiteindelijk zijn er meer dan 120 gebruikt om de hypothese te ondersteunen.

### *Conclusie*

Een zeer groot deel van de wereldbevolking en dan met name de westerse mens heeft een inname verhouding van n-3/n-6 van 1:20 of 1:40, optimale celfysiologie vindt volgens onderzoek en reconstructies van ons paleolitische dieet plaats bij verhoudingen van 1:1 of 1:4.

De toename van omega 6 rijke plantaardige olieën en produkten remt via competitieve inhibitie voor het delta-6-desaturase enzym het desaturase proces van omega 3.

Door een overbelasting van linolzuur in de voedselketen ( SCPUFA n-6) bevat ons subcutane vetweefsel anno 2012 inmiddels 250% meer Linolzuur dan in 1950.

Het tekort aan EPA en DHA in de celmembranen zet de celfysiologie in een hormonale dysbalans, het resultaat is onvoldoende inhibitie van de door de omega 6 afgeleide eicosanoïden.

Het uiteindelijke resultaat is onder andere teveel : inflammatie, trombocytenuitstrooming, tumorgese en pijnaugmentatie.

De dysbalans in de synthese van eicosanoiden zorgt voor een relatie met een veelvoud aan pathofysiologische processen .

Van de volgende ziekten is inmiddels bekend dat de dysbalans in eicosanoïdensynthese een rol speelt in de etiologie ervan, dit is aangetoond bij: HVZ, Kanker, IBS, CU, CD, NAFLD, NASH, PCOS, Asthma, COPD, Depressie, Postnatale depressie, Schizofrenie, Reumatoïde arthritis, Chronische pijn, Fibromyalgie.

Hoewel een osteopaat geen pathologie behandelt krijgt hij in zijn dagelijks praktijk wel te maken met patienten met chronische aandoeningen.

Veel van deze chronische aandoeningen hebben een relatie met de dysbalans tussen de inname van essentiële vetzuren en daaruit vloeiende gezondheidsklachten.

Ik pleit ervoor om de basis van deze fysiologie toe te voegen aan het curriculum binnen de opleiding tot osteopaat, mede omdat de essentiële vetzuren een nauwe relatie hebben met een aantal speerpunten binnen het osteopatische paradigma.

Celfluiditeit, homeostasie, zelfgenezend vermogen / bindweefselregeneratie, nociceptie en inflammatie zijn allemaal celfysiologische processen die door eicosanoïden worden gemedieerd.

Of een osteopaat met basis voedingsadviezen de balans tussen n-3 en n-6 moet proberen te corrigeren, is binnen de osteopathie een actueel onderwerp van discussie.

## Voorwoord

Binnen de Osteopathie staat de kennis van anatomie in een hoog vaandel, door het uitvoerig bestuderen hiervan en het leren voelen, worden verandering in functie en structuur duidelijk in de vorm van bewegingsveranderingen (mogelijke dysfuncties).

De dysfuncties zijn een uiting van het ondeelbare lichaam om compensatie te geven aan interne en externe stressoren. Daar de osteopathie zich focust op veranderingen in de zeer dynamische bindweefselmatrix slaat het de grondslag van deze matrix, namelijk voeding niet over.

Voeding en de relatie met het ontstaan van ziekten heeft vanaf het moment dat ik ging werken in de gezondheidszorg altijd mijn interesse gehad.

Mijn verbazing over hoe sporadisch voeding als medicijn of als veroorzaker van pathologie wordt gecorreleerd binnen de reguliere gezondheidszorg, is evenredig toegenomen met mijn kennis hiervan.

Toen ik recentelijk een klacht indiende bij de reclame code commissie tegen de reclame leus "Becel al 50 jaar goed voor hart en bloedvaten" ben ik via verschillende kanalen diep in de essentiële vetzuur materie beland, en dit heeft de aanzet gegeven tot het schrijven van deze thesis.

Parallel aan het schrijven van deze thesis loopt mijn voorbereiding bij de Universiteit van Wageningen voor het opzetten van een promotie-onderzoek naar het onderwerp vetzuren en pijnmechanismen.

Onder leiding van hoogleraar farmacologie en voeding, Renger Witkamp, hoop ik dit jaar te kunnen starten

De basis van bindweefselherstel ligt bij de mogelijkheid van het lichaam om te ontsteken en te repareren, essentiële vetzuren en de balans hiertussen spelen daarin een kapitale rol.

In een gemiddeld westers voedingspatroon zijn er zowel overschotten als deficiënties op het gebied van essentiële vetzuren

Uit recente voedselpeilingen uit 2011 blijkt dat vrijwel niemand de aanbevolen hoeveelheden omega 3 haalt en dat bijna iedereen een overschot aan omega 6 binnen krijgt. Dit resulteert in veranderingen op cellulair niveau die onder andere aanzet geven tot inflammatie, tumorgenese, vasoconstrictie, trombocytenuitstrooming en pijnaugmentatie.

De opbouw van de bindweefselmatrix is sterk afhankelijk van deze processen, wat het voor een osteopaat essentieel maakt hieraan aandacht te besteden in het behandelproces.

Verder is de fluiditeit van de celwandmembraan en daarmee de celfysiologie en de communicatie direct afhankelijk van de kwaliteit en de kwantiteit van de ingebouwde vetzuren.

Er is de laatste decennia een enorme toename aan studies die de balans tussen essentiële vetzuren correleren aan een waslijst van symptomen en ziekten, variërend van chronische pijn tot depressie en hart en vaatziekten.

Omdat de essentiële meervoudige onverzadigde vetzuren vrijwel ongewijzigd worden ingebouwd in de celwand membraan (fosfolipidenpool) zijn we, wat betreft vetzuren, vrij letterlijk wat we eten.

In deze thesis zal ik vanuit de fysiologie en pathofysiologie werken naar praktische kennis en interventies die voor een osteopaat bruikbaar en toepasbaar zijn in de dagelijkse praktijk.



Sinds de fabricage van margarine is de vetconsumptie in Nederland verder afgeweken van het ideaal. Deze advertentie bevat de eerste leugen die aanleiding gaf tot een rechtszaak in de Nederlandse geschiedenis van de reclame<sup>143</sup>  
Margarine kan gezien de afwezigheid van melkvet nooit gekarnd zijn, de boterfabrikanten wonnen de rechtszaak.

# Inleiding

## Evolutionaire ontwikkeling van de mens

Het huidige menselijke genoom is het resultaat van miljoenen jaren evolutie, de spontane mutatie van het kern DNA is geschat op 0,5% per miljoen jaar <sup>1,28</sup>.

In de tijdslijn van het ontstaan van de eerste hominidae tot de huidige homo sapiens zijn we het grootste gedeelte daarvan jager/ verzamelaars geweest, de verandering naar landbouw en industrie zijn respectievelijk 10000 jaar en 150 - 200 jaar geleden ingezet.

Ons genotype is verreweg het grootste gedeelte geëvolueerd in de periode dat we jager / verzamelaars waren, voeding is daarin een krachtige factor.

**Het Paleolithicum** (jager /verzamelaar tijd) is de oudste periode in de voorgeschiedenis van de mens en zijn materiële cultuur. De periode begint zo'n 2,5 miljoen jaar geleden met het in gebruik nemen van stenen werktuigen door waarschijnlijk Homo habilis, maar mogelijk ook Paranthropus boisei, en eindigt tegelijk met het einde van de laatste ijstijd, 12.500 jaar geleden.

**Het Mesolithicum** (landbouwtijd) begint en eindigt niet overal tegelijkertijd; de landbouw verspreidde zich geleidelijk over Europa. In Nederland zijn bij archeologisch onderzoek sporen van Mesolithische culturen gevonden bij onder andere Swifterbant en het Hoetmansmeer<sup>160</sup>.

**Het industrieel tijdperk** heeft in zeer korte tijd, ten opzichte van van de totale evolutie een enorme verandering gegeven in levensomgeving en voedselvoorziening.

Evolutionair gezien is het een minuscule kleine periode ten opzichte van de voorgaande periodes (fig.1)

Door de komst en perfectie van machinale processen is de manier van eten en bewegen sterk veranderd. Deze bovengenoemde drie tijdsperken zijn binnen de relatie voeding en ontwikkeling van groot belang, zoals in figuur 2 te zien is hebben er aanzienlijke veranderingen plaatsgevonden.

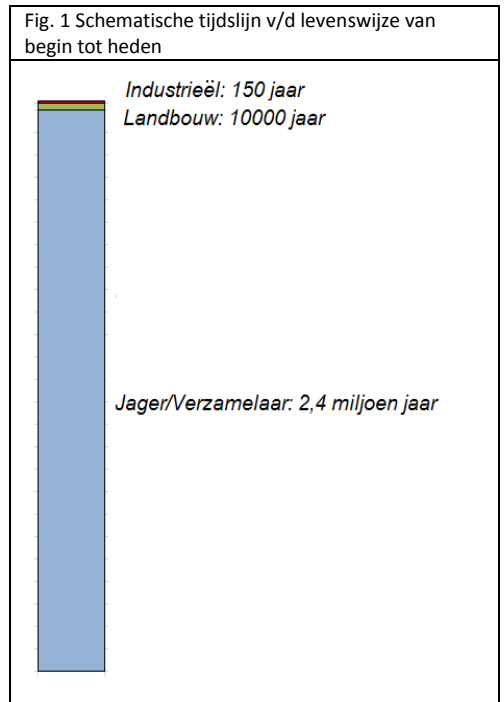
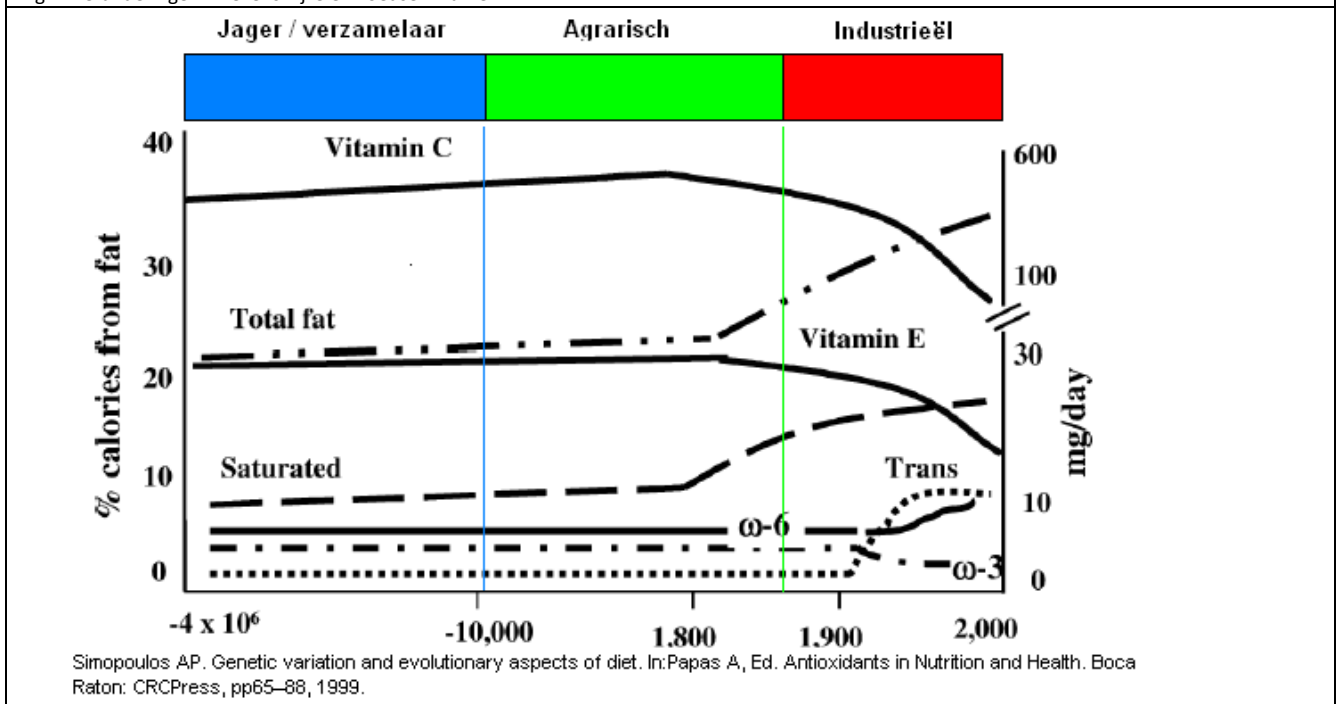


Fig. 2 Veranderingen in levenswijze en voedselinname



De grootste verandering die in deze thesis wordt belicht en de gezondheidimplicaties daarvan zijn gericht op de verandering binnen de essentiële vetten.

Echter om het totaal beeld te krijgen zullen ook de natuurlijke en industriële transvetten en de verzadigde vetten via kaders worden toegelicht.

Zoals uit figuur 2 af te leiden valt is er een toename in de omega 6 inname en een afname van omega 3.

In het schema zijn de transvetten ook weergegeven. Het betreft hier alleen de industriële transvetten, de natuurlijke transvetten zoals Vacceenzuur die we evolutionair al veel langer binnen krijgen via melk van herkauwers is hier niet in opgenomen.

Het industriële tijdperk heeft niet alleen veranderingen gebracht in reeds bestaande inname hoeveelheden van nutriënten maar ook compleet nieuwe gevormd ( aspartaam, genetisch gemanipuleerd voedsel etc.)

Het is verschillende wetenschappers binnen o.a de evolutiebiologie, paleontologie en pathofysiologie gelukt om aan de hand van de levensstijl van de nu nog als jager / verzamelaar levende volken een paleolithisch dieet te reconstrueren<sup>2</sup>.

In een recent onderzoek uit 2010 is naar de verschillende jager / verzamelaar strategieën en de onderlinge verschillen en overeenkomsten in hun dieet gekeken<sup>3</sup>.

Dit onderzoek onderstreept voor een groot deel de veranderingen in de voeding zoals in fig.2 te zien zijn.

Wanneer we de resultaten van dit onderzoek uitzetten tegen de huidige voedingsinname en adviezen levert dat het volgende schema op.

Fig. 3 Verschil tussen paleolithisch en westers hedendaags dieet en advies, percentages zijn in energieprocenten van de totale voeding

	Paleolithisch dieet*1		Advies huidig westers dieet*2		Gemiddeld geconsumeerd Westers dieet*3	
Proteïne	25-29	%	10-15	%	14,3	%
Koolhydraten	39-40	%	55-60	%	48,2	%
Totaal vet	30-39	%	25-30	%	34,4	%
• Verzadigd	11.4-12	%	10	%	12,9	%
• Mono onverzadigd	5.6-18.5	%	10	%	11,7	%
• Meervoudig onverzadigd	8.6-15.2	%	10	%	6,2	%
SC PUFA n-3 ALA	3.7/4.7	%	1	%	0,6	%
SC PUFA n-6 LA	2.3 – 3.6	%	5- 8	%	5,7	%
ALA/LA ratio	1.12-1.64 g/g		Geen advies		1 / 15 - 1/ 20	*4
Totaal LC-PUFA	4.75-25.8 g/dag					
LC-PUFA n-3	2.26 – 17.0 g dag		450 mg		103 mg	
LC-PUFA n-6	2.54 – 8.84 g/dag					
LC-PUFA n3/n6 ratio	0.84 – 1.92 g/g					

\*1: Estimated macronutrient and fatty acid intakes from an East African Paleolithic diet  
Remko S. Kuipers, Martine F. Luxwolda, D. A. Janneke Dijck-Brouwer, S. Boyd Eaton, Michael A. Crawford, Loren Cordain, Frits A. J. Muskiet

\*2 Advies / richtlijn Nederlands Voedingscentrum voor gezonde 19 tot 30 jarige man zonder overgewicht 2011

\*3 Voedelconsumptie peiling 2003 / 2010 Nederland

\*4The Importance of the Omega-6/Omega-3Fatty Acid Ratio in Cardiovascular Disease and Other Chronic Diseases

Wanneer we via de evolutie biologie en epidemiologie kijken naar deze veranderingen is de volgende hypothese op te stellen:

“Het ontstaan van degeneratieve aandoeningen vindt zijn pathofysiologische oorsprong in de onmogelijkheid van de menselijke genetica /epigenetica om te adapteren aan een te snelle verandering in voeding en levensstijl, dit resulteert in een slecht aangepast fenotype.

Degeneratieve aandoeningen (chronische ziekten) openbaren zich doorgaans na het bereiken van de voortplantingsleeftijd waardoor deze ziekten weinig selectieve druk uitoefenen op de evolutiemechanismen.

De snelheid waarmee chronische ziekten zich eerder openbaren is schrikbarend, zo had een vrouw van 35 in 1988 nog gemiddeld 24,3 gezonde jaren te gaan, twintig jaar later is dat aantal geslonken tot 16,7 jaar<sup>4</sup>.

Inmiddels wordt diabetes type 2, wat ooit als ouderdomsdiabetes is benoemd steeds vaker bij kinderen vastgesteld, er is sinds 2002 ieder jaar een toename van 36 % nieuw gediagnosticeerde kinderen met type2 diabetes<sup>129</sup>

De incidentie van kanker stijgt met 40 procent, naar 123.000 nieuwe kankerpatienten per jaar in 2020<sup>130</sup>

Fig. 4 Een aantal belangrijke gunstige en ongunstige veranderingen in levensstijl / voeding van de hedendaagse levensstijl ten opzichte van vroeg industrieel / landbouw en paleolithisch tijdperk

Gunstig	Ongunstig
↑ Publieke en persoonlijke hygiëne	↓ Lichamelijke activiteit
↓ Hongersnood	↑ Milieu vervuiling
↓ Moord / stammenoorlogen	↓ Slaapuren
↓ Afname kinderinfecties	↓ Blootstelling aan zonlicht
↑ Verbeterde urgentie geneeskunde	↑ NaCl ↓ K
	↑ Glucose ↓ Cellulose
	↑ n-6 ↓ n-3
	↓ Vitamine : A,K,C,E,B11
	↑ Industriële transvetten

De onderzoeksgroep<sup>2</sup> waarvan bovenstaande data (fig.3,4) deels zijn overgenomen heeft tevens een duidelijke uitspraak gedaan over de tekortkomingen in de huidige visie op de relaties die er worden gelegd tussen voeding en (patho) fysiologische processen.

“De criteria voor een optimale nutriënten inname via randomised controlled trials (RCT) met zowel een enkel nutriënt als enkel eindpunt heeft grote tekortkomingen.

Dit soort onderzoek is doorgaands gebaseerd op slecht onderzochte dosis / effect relaties en negeren vaak meerdere nutriënt interacties en metabole interrelaties.

De nutritionele balans waaronder ons genoom is geëvolueerd is praktisch onmogelijk te bepalen wanneer men het heersende paradigma van “evidence-based medicine” hierop toepast.

Nutritioneel onderzoek heeft eerder een organisatorische sjabloon nodig die zich focust op homeostasie.

Een sjabloon als dit kan worden gedestilleerd uit onderzoek en reconstructie van paleolithische diëten.

De compositie van paleolithische diëten kan worden afgeleid uit zeer veel wetenschappelijke disciplines zoals biologie, archeologie, antropologie, vergelijkende anatomie, genetica en humane voedingswetenschappen”

De onderzoeksgroep bestond uit Remco S. Kuipers, Martine F. Luxwolda, D. A. Janneke Dijck-Brouwer, S. Boyd Eaton, Michael A. Crawford, Loren Cordain en Frits A. J. Muskiet (Hoogleraar pathofysiologie, Universiteit Groningen)

De bovenstaande visie laat de tekortkomingen zien in de huidige onderzoeken naar losstaande nutrienten, en de mogelijke voor of nadelen ervan.

Ik denk dat we in de kennis en behandeling bij manuele therapie tegen een zelfde probleem aanlopen, de diagnostiek en behandeling is te breed om te vangen binnen de parameters van de conventionele EBM onderzoeken.

We zouden met een kleine aanpassing van de quote uit het promotie onderzoek van Remco Kuipers<sup>2</sup>, het EBM dilemma binnen de manuele geneeskunde op de volgende wijze kunnen verwoorden.

*“De criteria voor een optimale functie en behandeling van het bewegingsapparaat via randomised controlled trials (RCT) met geïsoleerde structuren en sterk afgebakende interventies kent grote tekortkomingen.*

*Dit soort onderzoek is doorgaands gebaseerd op een reductionistische visie zonder integratie van tensegrity modellen en / of complexe neuro-, immuno- of endocrieno-logische biomechaniek.*

*De biomechanica en behandeling van het parietale systeem is praktisch onmogelijk te bepalen wanneer men het heersende paradigma van “evidence-based medicine” hierop toepast. Dit onderzoek heeft eerder een organisatorische sjabloon nodig die zich focust op homeostasie in bindweefselstructuren in relatie met omgevingsfactoren als voeding en de beweging van het totale lichaam. Een sjabloon als deze kan worden gedestilleerd uit onderzoek en reconstructie van de paleolithische levensstijl.*

*De paleolithische levensstijl kan worden afgeleid uit zeer veel wetenschappelijke disciplines zoals biologie, archeologie, antropologie, vergelijkende anatomie, genetica, fysiologie, en humane voedingswetenschappen, en osteopathie”*

In deze thesis is geprobeerd zo breed mogelijk te kijken naar de gezondheidsimplicaties van een verstoorde essentiële vetzuur balans, bovenstaande visie is daarin meegenomen.

Het promotie onderzoek van Remco Kuipers is geschreven vanuit de evolutionair geneeskundige wetenschap, deze visie op geneeskunde maar dan geextrapoleerd naar de osteopathie wordt ook teruggevonden in enkele nascholings cursussen voor osteopaten.

Het is me opgevallen dat er zeer veel verschil zit in de interesse en de prioriteit die osteopaten geven aan voeding. De verschillen in visie zijn vrijwel net zo sterk als de discussie tussen de “cranials” en de “structuals”, beschreven in de thesis “The one hundred year osteopathic wars” door DO/MD A. Abehsera<sup>161</sup>

Zoals zal blijken is er echter een snel groeiende berg “bewijs” waarin een verstoorde nutritionele balans in relatie gebracht wordt met pathofysiologische processen.

Een osteopaat zal wanneer hij deze processen begrijpt wellicht beter inzien waarom zijn cliënten klachten hebben gekregen en blijven steken in hun genezingsproces.

Een groot deel van de patiënten dat osteopaten bezoekt komt met chronische klachten, het zijn vaak juist deze klachten die een relatie hebben met een verstoorde balans tussen de essentiële vetzuren.



# 1: Indeling van vetten

## 1.1 Inleiding

In voeding en vetweefsel is vet aanwezig als triglyceriden (Triacylglycerol ((TAG)), drie vetzuurmolekulen zijn gekoppeld aan één glycerol molecuul.

Vetzuren zijn koolwaterstof ketens met een methylgroep (-CH<sub>3</sub>) aan de ene kant, en een carboxylgroep (-COOH) aan de andere kant. Ze worden geclassificeerd naar de aanwezigheid en het aantal dubbele bindingen.

Een vetzuur is verzadigd (VZ) als het geen dubbele bindingen bevat en alle koolstofatomen verzadigd zijn met een maximaal aantal waterstofatomen.

Onverzadigde vetzuren bevatten dubbele bindingen en er ontbreken twee waterstofatomen voor elke dubbele binding die aanwezig is in de koolstofketen.

Als vetzuren één dubbele binding hebben heten ze enkelvoudig onverzadigde vetzuren, terwijl vetzuren die twee of meer dubbele bindingen bevatten worden aangeduid als meervoudig onverzadigd (MOV = PUFA)

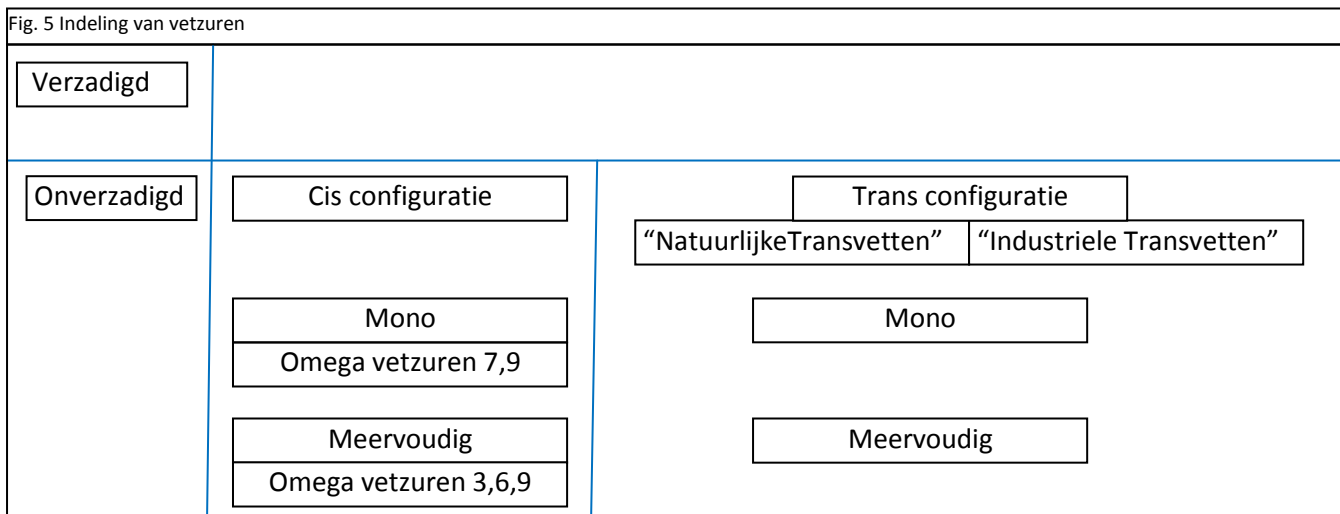
Vetten in voedingsmiddelen zijn vrijwel altijd een mix van zowel onverzadigd als verzadigd vet, met sterk wisselende verhoudingen

### Omega nomenclatuur

Er bestaan twee nomenclatuur systemen die zijn beide gebaseerd op het aantal koolstofatomen en het aantal dubbele bindingen in een meervoudig onverzadigde vetzuur keten, maar ze verschillen met betrekking tot de wijze waarop de locaties van de dubbele bindingen worden aangeduid.

In de delta notatie ( $\delta$ ), zijn de dubbele bindingen gerekend vanaf de carboxyl einde. In de omega ( $\omega$ ) of "n minus" notatie, zijn de dubbele bindingen gerekend vanaf het methyl einde.

Op basis van de omega nomenclatuur kunnen de onverzadigde vetzuren worden onderverdeeld in 4 verschillende vetzuur families: de n-9, n-7, n-6 en n-3 vetzuren



De meeste meervoudig onverzadigde vetzuren zijn de leden van de n-6 of n-3-familie, beiden hebben hun eigen stamvetzuur.

Linolzuur (linoileic acid = LA) is het meervoudig onverzadigde (MOV in het engels PUFA= poly unsaturated fatty acids) stamvetzuur voor de omega 6 groep, alfa-linoleenzuur (alfalinoleic acid = ALA) is ook een MOV en is het stamvetzuur voor de omega 3 groep.

Zowel LA als ALA zijn essentiële vetzuren en moeten uit de voeding worden verkregen, echter de omega 3 groep kent een onderverdeling tussen essentieel en conditioneel essentiële vetzuren.

Onder de conditioneel essentiële vetzuren worden de "visvetzuren" gerekend EPA en DHA die het lichaam zelf kan maken uit alfa-linoleenzuur maar in een onvoldoende mate.

Bij de mens is er geen interconversie (verandering naar andere omega familie) tussen de verschillende vetzuur families mogelijk, wel is reconversie (verandering binnen de groep naar een kortere vetzuurketen) mogelijk binnen dezelfde omega groep op bepaalde plekken in het elongatieproces.

LA en ALA zullen verder in deze thesis onder de SCPUFA (short chain poly unsaturated fatty acids) genoemd worden zoals de internationale nomenclatuur aanduidt of afgekort worden als LA / ALA.

Wanneer LA en ALA verlengd worden spreken we over ICPUFA n-3 of n-6 (Long Chain Poly Unsaturated Fatty Acids)

Wanneer er in de tekst wordt verwezen naar alle vetzuren binnen de omega groep dan zal de n minus notatie worden gebruikt .

### Cis en Trans nomenclatuur

De groep onverzadigde vetzuren is verder onder te verdelen in een Cis of Trans configuratie, waarbij de transvetten een onderverdeling kennen tussen “natuurlijke” en “industriële”.

Bij natuurlijke enkelvoudig of meervoudig onverzadigde vetzuren zijn de verbindingen meestal van het cis-type, de waterstofatomen staan ruimtelijk gezien aan dezelfde kant.

Bij de trans-verbinding in transvetzuren staan de waterstofatomen tegenover elkaar (Fig 6.).

De latijnse term “cis” betekend “aan dezelfde kant” , de latijnse term “trans” betekend “aan de andere kant”. Transvetten komen niet voor in de groep verzadigde vetten aangezien deze geen dubbele bindingen bevatten. Hoewel transvetzuren en onverzadigde vetzuren dezelfde chemische formule kunnen bezitten, zijn de eigenschappen geheel anders.

In de trans configuratie zijn de vetzuurketens rechter en onbeweeglijker maar worden ze door het lichaam wel ingebouwd in de celwandmembraan, wat een cascade aan pathofysiologische reacties veroorzaakt.

Kanker,diabetes,hart en vaatziekten, alzheimer,onvruchtbaarheid<sup>110,111,112,113,114,115,116,117,118,119,120,121,123,124,125,126,127,128,</sup> zijn slechts enkele voorbeelden van de ziekten die mede worden veroorzaakt door transvet.

Elaïdinezuur is hier voornamelijk verantwoordelijk voor als “industriële transvet”, het ontstaat door de partiele verharding van plantaardige olieën (fig.7)

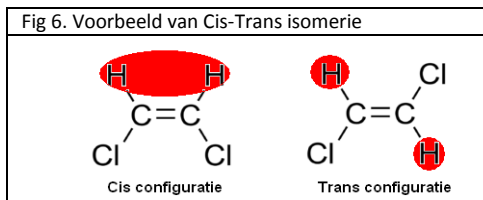
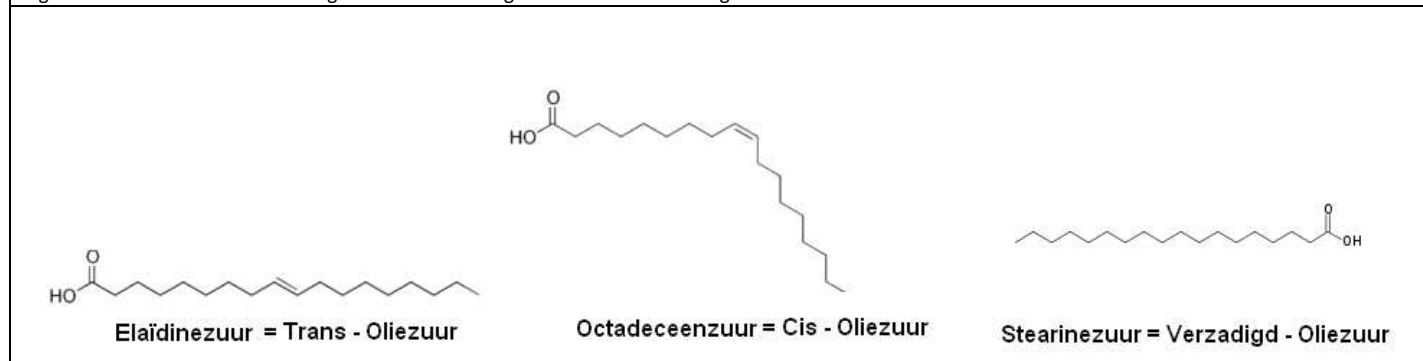


Fig 7. Vetzuren met overeenkomstige koolstofketen lengte in verschillende configuraties



### Natuurlijke en industriële transvetten

De aanduiding “natuurlijk” en “industriële” is gebaseerd op waar deze transvetten het sterkst vertegenwoordigd zijn. De term wordt regelmatig gebruikt maar is soms verwarrend aangezien een “industriële” transvet als elaïdinezuur ook voorkomt in het vet en de melk van herkauwers, maar in zeer kleine mate.

“Natuurlijke” transvetten zijn transvetten die o.a gevormd worden in de magen van herkauwers zoals het trans-vaccenzuur wat ook voorkomt in moedermelk, dit kan het lichaam nog omzetten tot rumenzuur (een isomeer van linolzuur = geconjugeerd linzuur = CLA).

Producten met industriële transvetten bevatten doorgaands voornamelijk hoge concentraties elaïdinezuur , dit transvet is vele malen sterker gerelateerd met het ontstaan van pathofysiologische processen dan vaccenzuur.

## 1.2 Omega vetzuren

Per omega groep zullen de belangrijkste vetzuren uit die groep worden toegelicht, de n 3 en de n 6 familie hebben de nauwste relatie met elkaar omdat zij dezelfde metabole routes delen en allebei essentiële vetzuren bevatten. De vetzuren uit de n 7 en 9 groep kunnen zowel via de voeding als door het lichaam (lever) worden gesynthetiseerd. De meeste vetzuren in de 4 verschillende omega groepen hebben allemaal individuele gezondheidsbevorderende aspecten, maar het gaat te ver om deze allemaal te beschrijven.

Zoals de titel van de thesis beschrijft is het voornamelijk de balans tussen de essentiële vetzuren die fysiologisch en pathofysiologisch de grootste implicaties heeft.

### 1.2.1 Omega 3

Omega 3 vetzuren		
Hexadecatrienoic acid (HTA)	16:3 (n-3)	all-cis-7,10,13-hexadecatrienoic acid
α-Linolenic acid (ALA)	18:3 (n-3)	all-cis-9,12,15-octadecatrienoic acid
Stearidonic acid (SDA)	18:4 (n-3)	all-cis-6,9,12,15-octadecatetraenoic acid
Eicosatrienoic acid (ETE)	20:3 (n-3)	all-cis-11,14,17-eicosatrienoic acid
Eicosatetraenoic acid (ETA)	20:4 (n-3)	all-cis-8,11,14,17-eicosatetraenoic acid
Eicosapentaenoic acid (EPA)	20:5 (n-3)	all-cis-5,8,11,14,17-eicosapentaenoic acid
Heneicosapentaenoic acid (HPA)	21:5 (n-3)	all-cis-6,9,12,15,18-heneicosapentaenoic acid
Docosapentaenoic acid (DPA),	22:5 (n-3)	all-cis-7,10,13,16,19-docosapentaenoic acid
Docosahexaenoic acid (DHA)	22:6 (n-3)	all-cis-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoic acid
Tetracosapentaenoic acid	24:5 (n-3)	all-cis-9,12,15,18,21-tetracosapentaenoic acid
Tetracosahexaenoic acid (Nisinic acid)	24:6 (n-3)	all-cis-6,9,12,15,18,21-tetracosahexaenoic acid

#### Alfa-linoleenzuur (ALA) 18:3 essentieel

Alfa-linoleenzuur komt voor in verschillende noten en zaden van hogere plantensoorten, het is ook aanwezig in groene bladgroenten, algen, plantaardige oliën en is het stamvetzuur van de n 3 familie.

ALA komt ook voor in vlees, eieren en zuivel, maar in kleine mate en sterk afhankelijk van de omstandigheid of dieren gras- of graangevoed zijn.

Graangevoed vee kan een n 6: n 3 ratio hebben van 20:1, terwijl grasgevoed vee een ratio van 1:1 heeft. Het percentage verzadigd vet is ook vele malen hoger bij graangevoede dieren<sup>20,21,22</sup>.

Het percentage ALA in plantaardige oliën kan sterk verschillen (factor 250) waarbij zonnebloemolie het laagste percentage heeft en muntolie het hoogste (fig. 8)

Een tekort aan ALA komt in Nederland vaak voor, vooral doordat de minimale norm van groenten (2 ons per dag) door veel Nederlanders niet wordt gehaald (Fig. 3).

De gemiddelde Nederlander consumeert slechts 124 gram groente per dag volgens de voedselconsumptiepeiling (VCP) uit 1998, uit de VCP van 2003 blijkt dat jongvolwassenen nog minder groenten eten: mannen gemiddeld 114 gram en vrouwen 91 gram.

De groente consumptie van Nederlanders wordt grotendeels bepaald door het aanbod van de supermarkt, en wordt verder beperkt door de gewoonte van het individu.

Het energie percentage ALA lag in de jager verzamelaar tijd rond de 4 %, bekend van deze tijd is dat er ongeveer 200 verschillende soorten groenten werden gegeten<sup>2</sup>.

Soort olie	Chia (Munt)	Lijnzaad	Sacha-inchi	Cannabis	Walnoten	Soya	Rijstolie	Zonnebloem
% ALA	64	55	48	18	10	8	1	0,2

Ook voor alfa-linoleenzuur zijn er verschillende aanbevelingen, doorgaans wordt één energie procent geadviseerd per dag, wat voor een volwassene neerkomt op ongeveer 2 tot 3 gram.

De hoeveelheid geconsumeerde ALA is sinds de opkomst van de landbouw achteruit gegaan doordat granen (graszaad) wel LA bevatten maar amper ALA, terwijl groenten als postelein, broccoli en sla juist veel ALA bevatten en weinig LA. (fig.10)

De verandering in voedselinname naar een dominant granendieet en de implicaties daarvan zijn uitvoerig beschreven in "Cereal Grains: Humanity's Double-Edged Sword" door Loren Cordain.

De onderstaande tekst is een ingekorte vertaling uit de inleiding van dat boek.

"Het aantal plantensoorten dat de mensheid heden ten dagen voed is erg beperkt. De meeste van de 19500 soorten bloeiende planten produceren eetbare delen geschikt voor menselijke consumptie, maar minder dan 0,1% (300 soorten) wordt gebruikt als voedsel.

17 plantensoorten zijn verantwoordelijk voor 90 % van de wereldvoedselverziening...

De top 4 (tarwe, maïs, rijst en gerst) is verantwoordelijk voor meer geconsumeerd tonnage dan de volgende 26 gewassen gecombineerd bij elkaar.

Het is duidelijk dat de mensheid afhankelijk is geworden van granen, zoals Mangelsdorf heeft opgemerkt staan granen letterlijk tussen de mensheid en honger.

Daarom is het essentieel dat we ten volle de gevolgen en effecten van graanconsumptie op gezondheid en welzijn van de mens begrijpen.

De moderne mens is zo afhankelijk van het eten van granen (graszaden) dat ten minste één auteur heeft opgemerkt dat we kanaries zijn geworden"

Fig. 9 Top 30 v/d wereld voedsel inname in miljoen metrische ton (droog gewicht)

1 Tarwe	2 Mais	3 Rijst	4 Gerst	5 Soya	6 suikerriet	7 kafferkoren	8 Aardappel	9 Haver	10 cassave
468	429	330	160	88	67	60	54	43	41
11 Zoete aarappel	12 Suikerbiet	13 Rogge	14 Gierst	15 Koolzaad	16 bonen	17 Pinda	18 Erwt	19 Banaan	20 Druif
35	34	29	26	19	14	13	12	11	11
21 Zonnebloem	22 Wortelknol	23 Appel	24 Kokosnoot	25 Katoenzaadolie	26 Sinnaasappel	27 Tomaat	28 Kool	29 Ui	30 Mango
9.7	6.3	5.5	5.3	4.8	4.4	3.3	3.0	2.6	1.8

\*Harlan JR: Crops and Man. Madison, American Society of Agronomy, 1992

In het paleolitische dieet komen granen niet of nauwelijks voor, waarschijnlijk zijn granen 10000 jaar geleden geïntroduceerd en is de inname geleidelijk aan toegenomen.

Als gevolg van de industriële revolutie is het broodbereidingsproces sterk veranderd door de komst van machinale processen.

Granen bevatten onder andere gluten, lectines en fytinezuur, die discutabel zijn als gezonde voedingsstoffen voor de gezondheid van mensen. Er zijn een aantal pathofysiologische routen die granen suspect maken voor het veroorzaken van welvaartsziekten.

Het gaat echter te ver om in deze thesis in te gaan op bovenstaande mechanismen.

In figuur 10 is goed te zien dat granen een tegenovergesteld vetzuur profiel hebben ten opzichte van sommige groenten.

Fig. 10 Veel geconsumeerde graszaden- groentesoorten en hun essentiële vetzuursamenstelling

Grassoort*1	LA %*2	ALA%*2	LA:ALA ratio*3
Tarwe	56-57	< 3.7	16:1
Mais	35-66	< 3	17:1
Rijst	29-57	< 5	10:1
Bladgroenten*4			
Broccoli	16.9	50.2	1:3
Sla	20.2	59.9	1:3
Rode kool	19.2	29.2	1:1,5

\*1 Grassenfamilie (Gramineae), data geëxtrapoleerd uit Fatty Acids in Food Cereal Grains and Grain Products, Robert Becker ( Fatty Acids in Foods and Their Health Implications 303-313)

\*2 Gemiddelde LA en ALA verhoudingen van de soort. Per ondersoort / seizoen / klimaat kan de hoeveelheid sterk verschillen, uitgedrukt in het percentage van het totaal vet.

\*3 Gemiddeld ratio

\*4 Content of Higher Fatty Acids in Green Vegetables R. Vidri h1\*, S. Filip2 and J. Hri bar1 Department of Food Science and Technology, Biotechnical Faculty, University of Ljubljana.  
Groenten kunnen onderling sterk verschillen in hun LA/ALA verhouding, champignons en wortelen zijn hoog in LA en laag in ALA, pinda's zijn zeer rijk aan LA en deficient aan ALA

## Eicosapentaenzuur (EPA), Docosahexaenzuur (DHA) Conditioneel essentieel

EPA en DHA worden vaak benoemd als visvetzuren maar vinden een groot deel van hun biosynthetische oorsprong in verschillende algensoorten.

De vetzuursamenstelling kan tussen de algen onderling sterk verschillen, algen kunnen zowel eencellige als meercellige organismen zijn en relatief gecompliceerde vormen aannemen zoals zeewier.

Algen hebben geen bladeren, wortels, bloemen of andere organische structuren die de hogere planten typeren. Algen zijn eukaryoten en voeren hun fotosynthese uit met behulp van organellen, genaamd chloroplasten (bladgroenkorrels). Chloroplasten hebben hun eigen DNA en hebben een vergelijkbare structuur met cyanobacteriën (zuurstof producerend).

Afhankelijk van het type chloroplasten worden algen ingedeeld in groepen (groenwieren, roodwieren etc.)

Via de herbivore vissen komen de grote hoeveelheden EPA en DHA van algen in de maritime voedselketen en zullen carnivore vissen hiervan profiteren, zo zal EPA en DHA accumuleren in de voedselketen.

Koudwatervissen verhogen hun celwandmembraan fluiditeit door EPA en DHA in grote hoeveelheden in de celwandmembraan in te bouwen, hiermee compenseren ze het verlies van celmembraan bewegingen door de lage temperatuur.

Vette vissen leven voornamelijk in koude zeën (bijv. makreel, zalm en haring) en zijn bijzonder rijk aan met name DHA.

Fig. 11 Vetzuur compositie van verschillende algensoorten

Table III. Fatty acid composition of Phaeophyta (% of the total FAs): *Analipus japonicus* (1), *Laminaria dentigera* (2), *Hedophyllum sessile* (3), *Macrocystis integrifolia* (whole thallus) (4), *Postelsia palmaeformis* (5), *Alaria marginata* (6), *Egregia menziesii* (7), *Fucus distichus* (8), *Cystoseira osmundacea* (9).

Fatty acid	Algal species								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
14:0	3.9	2.6	5.8	8.0	4.1	3.5	3.8	8.4	3.8
15:0-branch	0.9	0.8	0.2	1.5	0.3	1.1	1.5	0.6	1.1
16:0	19.9	29.6	20.1	16.4	26.1	14.9	20.8	19.6	22.5
16:1n-7	0.7	2.0	1.0	1.4	0.8	0.7	1.0	1.8	2.1
16:1-trans	0.9	0.3	0.2	1.2	0.4	1.1	0.5	0.4	0.5
18:0	0.7	2.4	2.5	1.1	2.2	1.1	1.6	0.8	0.8
18:1n-9	10.9	20.0	40.7	12.2	23.6	11.1	13.6	16.7	11.8
18:2n-6	8.4	5.1	6.5	4.3	9.9	3.7	6.0	7.7	5.8
18:3n-6	0.5	0.6	1.2	1.0	0.6	0.7	0.6	0.4	0.9
18:3n-3	7.6	4.1	2.1	6.5	5.9	8.7	8.7	7.5	9.7
18:4n-3	13.4	8.9	3.6	15.5	7.7	20.3	13.1	6.7	12.5
20:2n-6	0.4	0.9	0.4	1.3	0.1	0.6	0.7	0.6	0.3
20:3n-6	0.7	0.4	0.5	0.5	0.7	0.3	0.4	0.6	0.3
20:4n-6	13.8	9.5	9.6	14.3	7.9	14.2	14.7	14.1	18.6
20:4n-3	1.1	0.3	0.1	0.4	0.3	0.7	0.8	0.6	0.5
20:5n-3	13.2	10.4	3.1	8.7	7.2	15.5	9.9	10.9	5.5
Other*	3.6	2.1	2.4	5.7	2.2	1.8	2.3	2.6	3.3
∑ PUFA(n-3)	35.3	23.7	8.9	31.1	21.1	45.2	32.5	25.7	28.2
∑ PUFA(n-6)	23.8	16.5	18.2	21.4	19.2	19.5	22.4	23.4	25.9

Fatty Acids of Marine Algae from the Pacific Coast of North California S.V. Khotimchenko, V. E. Vaskovsky and T.V. Titlyanova

EPA en DHA komen niet voor in plantensoorten die op het land groeien hierin komt alleen de voorloper alfa-linoleenzuur voor.

Er worden pogingen gedaan om via genetische manipulatie deze hogere plantensoorten ook EPA en DHA te laten produceren door manipulatie van *IgASE1* van *Isochrysis galbana* (algensoort rijk aan EPA en DHA)<sup>16</sup>

Mensen zijn in staat om alfa-linoleenzuur om te zetten in EPA en DHA maar volgens huidige inzichten is dit onvoldoende voor optimale gezondheid, vandaar dat de term *conditioneel* essentieel hiervoor geldt.

Hoe EPA en DHA in de mens gevormd worden en hun bijbehorende functies wordt in het hoofdstuk fysiologie toegelicht.

De aanbeveling van het voedingscentrum voor consumptie van EPA en DHA is 450 mg per dag, dit correspondeert met een visconsumptie van twee keer vis per week (waarvan minstens 1 keer vette vis).

Deze aanbeveling is vele malen lager dan wat in het paleolitische tijdperk werd gegeten, en zelfs deze marginale aanbeveling wordt in voedselpeilingen niet gehaald door het gros van de Nederlanders (fig.3)

Wanneer we uitgaan van het gemiddelde van zowel de paleolitische als de hedendaags westerse inname dan bereikt het verschil een factor 100 (10 Gram vroeger versus 100 mg nu )

Veganisten hebben zoals te verwachten valt lagere spiegels DHA in hun celmembranen, of dit verregaande gezondheidimplicaties heeft is een controversieel punt.

Dit zal, zoals verderop in de thesis zal blijken, afhangen van een groot aantal andere factoren.

## 1.2.2 Omega 6

Omega 6 vetzuren		
Linoleic acid(LA)	18:2 (n-6)	all-cis-9,12-octadecadienoic acid
Gamma-linolenic acid(GLA)	18:3 (n-6)	all-cis-6,9,12-octadecatrienoic acid
Eicosadienoic acid	20:2 (n-6)	all-cis-11,14-eicosadienoic acid
Dihomo-gamma-linolenic acid(DGLA)	20:3 (n-6)	all-cis-8,11,14-eicosatrienoic acid
Arachidonic acid(AA)	20:4 (n-6)	all-cis-5,8,11,14-eicosatetraenoic acid
Docosadienoic acid	22:2 (n-6)	all-cis-13,16-docosadienoic acid
Adrenic acid	22:4 (n-6)	all-cis-7,10,13,16-docosatetraenoic acid
Docosapentaenoic acid	22:5 (n-6)	all-cis-4,7,10,13,16-docosapentaenoic acid
Tetracosatetraenoic acid	24:4 (n-6)	all-cis-9,12,15,18-tetracosatetraenoic acid
Tetracosapentaenoic acid	24:5 (n-6)	all-cis-6,9,12,15,18-tetracosapentaenoic acid
Calendic acid	18:3 (n-6)	8E,10E,12Z-octadecatrienoic acid

### *Linolzuur (LA) , 18:2 essentieel*

Linolzuur komt van nature voor in een groot aantal dier- en plantaardige soorten en afgeleide producten, en is het stamvetzuur van de n 6 groep.

Zowel vlees, eieren,noten,zaden als planten bevatten linolzuur, een linolzuurtekort komt daarom zelden voor behalve bij ernstige opnamestoornissen zoals we die bij cystic fibroses zien.

Linolzuur is per gram product het sterkst vertegenwoordigd in plantaardige oliën ten opzichte van andere voedingsmiddelen, variërend van 2% in kokosnoot olie tot 78% in saffloerolie.

Soort olie	Saffloer	Zonnenbloem	maïs	sojaboon	Walnoot	Pinda	Lijnzaad	olijf	palm	kokosnoot
%LA	78	68	59	51	51	32	15	10	10	2

Binnen de wetenschap woedt een felle discussie over de grens van een gezonde linolzuurinname, met als hoogtepunt de discussie rondom deze meta-analyse:

*“Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention”<sup>131</sup>*

Het advies van bovenstaande commissie was onder andere om de bovengrens voor linolzuur te leggen tussen 5 en 10 energieprocent van de dagelijkse inname.

Dit advies heeft echter een sterke tegenreactie opgewekt van onder andere Dr. C.E. Ramsden van de National Inspection of Health.

Ramsden heeft in een uitgebreide systematische review<sup>132</sup> verschillende misinterpretaties en verkeerde aannames blootgelegd, tevens heeft hij op de laatste ISSFAL conferentie (Maastricht 2010) in een discussie met de auteurs tijdens het diner debat weinig heel gelaten van deze meta-analyse, aldus een aantal aanwezige hoogleraren. Op 5 December 2010 berichtte de Sunday Times daarover: “Heart risk may cancel out benefits of vegetable oils”<sup>133</sup>

Zoals aangeduid met de schema's in de inleiding is te zien dat de mens waarschijnlijk is geëvolueerd onder een percentage van 1 tot 3 energieprocent linolzuur per dag, dit komt bij een volwassene met een energie-inname van 2500 kcal per dag neer op ongeveer 2,5 tot 5 gram.

Er bestaan grote verschillen tussen de aanbevolen percentages linolzuur en een gezonde levensstijl.(Fig.13)

Instantie	Aanbevolen percentage LA
ISSFAL	2 -3 %
Gezondheidsraad	1 - 2 %
Paleolithisch onderzoek	2 -3 %
WHO	5- 8 %
American hearth association <sup>131</sup>	5-10 %

De gezondheidsraad noemt 1 tot 2 % voor het voorkomen van deficiënties, de WHO hanteert een hoger percentage ter voorkoming van chronische ziekten.

De vraag is of percentages hoger dan 5% niet meer chronische ziekten veroorzaken dan dat ze voorkómen.

Deze vraag zal in het hoofdstuk pathofysiologie nader bekeken worden

De ingenomen hoeveelheden linolzuur kunnen sterk verschillen tussen landen maar ook binnen de landsgrenzen zijn de verhouding tussen linolzuur en andere vetten afhankelijk van een groot aantal factoren:

Wanneer een persoon regelmatig kiest om zonnebloemolie te gebruiken als bereidingsolie of als margarine (Becel bestond uit 90% zonnebloemolie) dan komt de verhouding LA / ALA steeds verder uit elkaar te liggen in het voordeel van linolzuur.

Plantaardige oliën met LA/ALA verhoudingen zoals zonnebloem-, mais-, soja- maar ook de notenolieën leveren met kleine hoeveelheden een groot deel of overschot van de aanbevolen hoeveelheid LA.

Zonnebloemolie (fig.14) is sinds 150 jaar op de markt en bevat 69% linolzuur en 0,2% alfa-linoleenzuur, wat het een verhouding geeft van 354:1 (LA/ALA).

Wanneer we de ISSFAL bovenlimiet van 3 energieprocent hanteren dan zijn enkele theelepels al voldoende om het maximum te bereiken (Fig. 15)

Voor het frituren van produkten worden oliën gebruikt op basis van zonnebloemolie, naarmate het sociale milieu lager wordt neemt het frituren toe.

Gefrituurde produkten nemen een aanzienlijk deel op van de olie waarin zij enige minuten drijven.

Een portie frites (150 Gram) bevat na bereiding in vloeibare olie ongeveer 5 gram linolzuur, een portie mayonaise bevat ongeveer hetzelfde.

Een Nederlander eet gemiddeld 80 maal een portie friet per jaar, met alleen deze friet consumptie is de paleolitische daglimiet al ruim overschreden.

Emulsie sausen als bijvoorbeeld mayonaise zijn vrijwel altijd bereid op basis van zonnebloemolie en bevatten zeer veel linolzuur.

Fig.14 vijf liter Zonnebloemolie, genoeg linolzuur voor 1 persoon voor 500 Dagen voor maar€ 2,99



De toename in linolzuurrijke olieën en afgeleide produkten vindt zijn oorsprong in de start van de industriële revolutie en de boterschaarste rond de tijd van Napoleon.

In de vroege industriële tijd at men magere botermelkpap omdat boter voorbehouden was voor het smeren van de weefdraden in de industrie. De spillen van de molens werden gesmeerd met reuzel.

Onze voorvaders brandden talgkaarsen en persten alles wat voorhanden was (raapzaad, beukennoten, druivenpitten, etc) om als verlichting te branden, om leer te bewerken, en om zeep van te maken.

In de negentiende eeuw zijn we van een gemeenschap met gebrek aan vet geëvolueerd naar één met vetoverschotten. Eerst hielpen de koloniën met hun olieplantages (aardnoot, oliepalm) het tekort aan te vullen, later kwam er overproductie. En toen viel de vraag naar vet voor onder andere voor verlichting weg door de plotse opkomst van de aardolie en de elektriciteit, er ontwikkelde zich een overschot aan plantaardige olie.

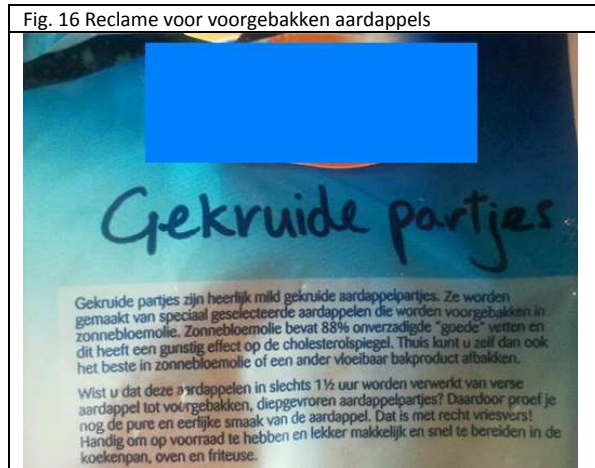
In de 20<sup>e</sup> eeuw zijn er nieuwe toepassingen gevonden voor deze extreem goedkope plantaardige oliën als grondstof voor onder andere margarine en frituurolie.

Anno 2012 wordt zonnebloemolie gezien als een gezond en verantwoord product dat via verschillende campagnes wordt aangeraden.

Om de ISSFAL* boven limiet van 3 energie % 2000kcal (6.7g LA) te bereiken	
Mais	2 theelepels
Zonnebloemolie	2 theelepels
Soya	3 theelepels
Pinda	6 theelepels
Flax	9 theelepels
Olijf	15 theelepels
1 thee­lepel = 5 ml, 5ml=5 gram	
*ISSFAL,31 leden consensus April 1999 bethseda USA	

In een apart kader wordt dit verkeerde denkbild ontkracht.

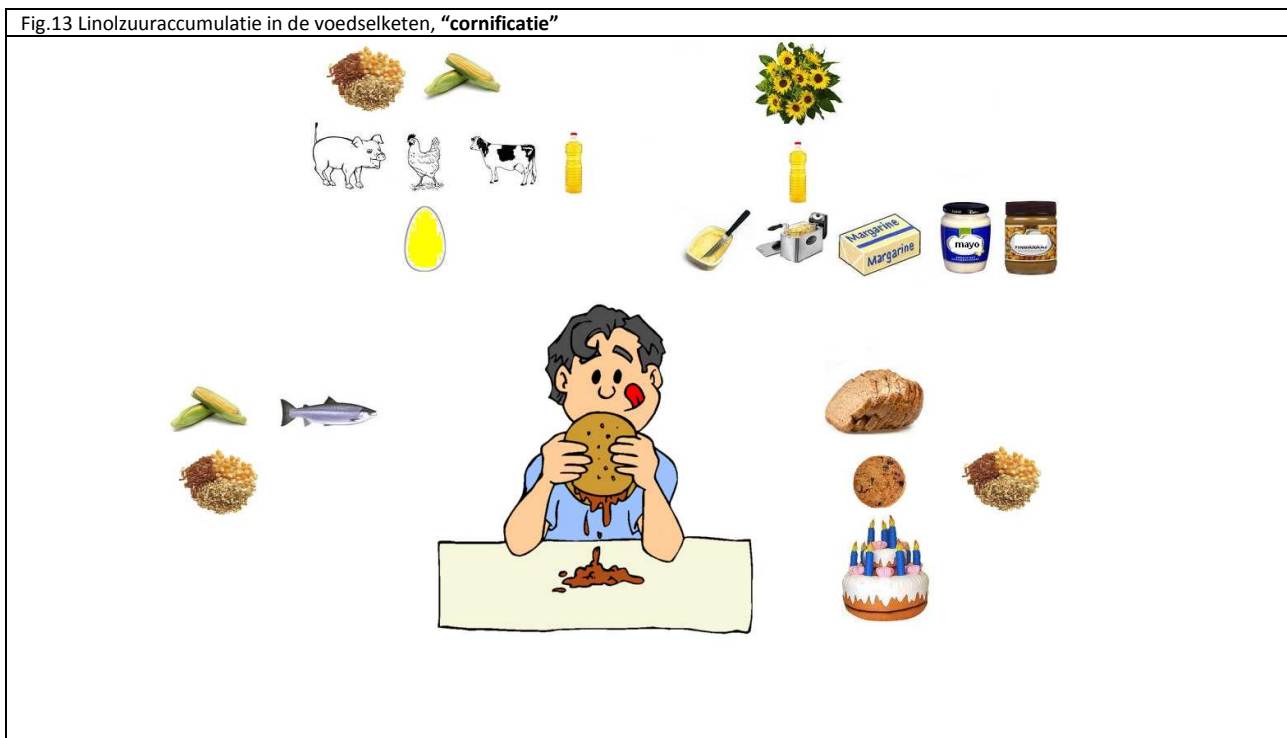
Fig. 16 Reclame voor voorgebakken aardappels



Linolzuur accumuleert in de voedselketen doordat het wordt opgeslagen in het vetweefsel<sup>143,135,136,137,138,139,140</sup>. Doordat ons vee, pluimvee en zelfs kweekvissen steeds meer graangevoed zijn, komt de meeste linolzuur op ons bord terecht.

Granen zijn doorgaans rijk aan linolzuur en deficiënt aan alfa-linoleenzuur<sup>19</sup>.

Fig.13 Linolzuuraccumulatie in de voedselketen, "cornificatie"



Omdat wilde vis steeds schaarser is geworden worden vissen op grote schaal gekweekt, we voeren deze kweekvissen linolzuurrijke voedingsmiddelen zoals maïs.

Zoals te verwachten is, wordt de vetzuursamenstelling van deze gecultiveerde vissen compleet anders dan van vissen in het wild. Waar wilde vissen 5% omega 6 bevatten is dat bij gecultiveerde vissen 14 % en de omega 3 is met 33 % afgenomen in de gekweekte varianten<sup>17</sup>.

De n-6/n-3 ratio's liggen bij gekweekte makreelachtigen rond de 9.8 : 1 terwijl wilde makreelachtigen een ratio van 1 : 1 hebben<sup>18</sup>. Door hun gebrek aan lichaamsbeweging bevatten gekweekte vissen minder proteïnen en meer totaal vet dan wilde vissen. De enorme toename aan maïs en andere graansoorten en daarmee linolzuur wordt soms aangeduid als "cornification".



### *Gamma Linolzuur (GLA), 18:3*

GLA (niet te verwarren met CLA = geconjugeerd linolzuur = achtal verschillende isomeren van linolzuur) is een vetzuur wat voorkomt in plantaardige oliën zoals: teunisbloem olie, zwarte bessen zaad olie, bernagie olie, en hennepzaad olie. GLA wordt ook in aanzienlijke hoeveelheden gevonden in eetbare zaden als hennep en in spirulina(micro-alg = cyanobacterie)

GLA is een isomeer van alfa-linoleenzuur

### *Di homo gamma linoleenzuur (DGLA), 20:3*

DGLA wordt gebiosynthetiseerd uit GLA, er zijn bijna geen voedingsbronnen voor de mens die DGLA bevatten, behalve een zeldzame algensoort<sup>46</sup>

Uit DGLA worden eicosanoiden gevormd (lokale weefselhormonen zie hoofdstuk fysiologie)

### *Arachidonzuur (AA) 20:4*

Arachidonzuur komt vooral voor in dierlijke vetten in vlees en eieren, en is in plantaardige producten niet of nauwelijks terug te vinden.

Arachidonzuur maakt onderdeel uit van de fosfolipiden van onze celmembranen voornamelijk in hersenen (evenveel als DHA), spieren en lever.

Uit Arachidonzuur worden eicosanoiden gevormd (lokale weefselhormonen zie hoofdstuk fysiologie) verder speelt het een belangrijke rol bij spiervorming

## 1.2.3 Omega 7

Omega 7 vetzuren		
Palmitoleic acid	16:1 (n-7)	(Z)-9-hexadecenoic

### *Palmitoleïnezuur 16:1*

Voedingsbronnen van Palmitoleïnezuur omvatten een scala van dierlijke- plantaardige- en mariene oliën. Macadamia olie en duindoorn olie zijn plantaardige bronnen met hoge concentraties, in dieren komt het voornamelijk voor in de lever en vetweefsel.

Het lichaam kan palmitoleïnezuur (mono-onverzadigd vetzuur) biosynthetiseren uit palmitinezuur, een veelvorkomend verzadigd vet in planten en dieren.

## 1.2.4 Omega 9

Omega 9 vetzuren		
oleic acid	18:1 (n-9)	9-octadecenoic acid
eicosenoic acid	20:1 (n-9)	11-eicosenoic acid
mead acid	20:3 (n-9)	5,8,11-eicosatrienoic acid
erucic acid	22:1 (n-9)	13-docosenoic acid
nervonic acid	24:1 (n-9)	15-tetracosenoic acid

### *Oliezuur 18:1*

Oliezuur of oleïne is een veelvoorkomend mono-onverzadigd vetzuur wat o.a voorkomt in olijfolie(55-80%), rijstolie(42,5%), druivenpitolie(15-20%).

Het is zowel aanwezig in planten als in dieren, bij mensen is oliezuur het meest vertegenwoordigd in vetweefsel<sup>5</sup>

## Oude mantra's uit vervlogen tijden ? "Verzadigd vet is fout en onverzadigd is goed"

Anno 2011 is er niet veel meer over van de eens zo vertrouwde lipiden hypothese waarbij verzadigd vet gecoreleerd werd met hart en vaatziekten (HVZ), de eens zo populaire "magere" cultuur waarbij de slechte volvette boter en melk vervangen moesten worden door plantaardige margarines en magere produkten of koolhydraten is langzaam op z'n retour.

Toch zijn paradigma's moeilijk omver te werpen, zo hebben ten tijde van het schrijven van deze thesis het **produktschap** margarine vetten en oliën (voorheen **voorlichtingsbureau** margarine vetten en oliën) en het voedingscentrum op hun website nog steeds de bovenstaande leus staan.

Zoals wetenschaps filosoof T.S Kuhn opmerkte in zijn beroemde werk "The Structure of Scientific Revolutions (1962)" gaat een paradigma wisseling vaak gepaard met verzet uit de gevestigde orde, en wordt het nieuwe paradigma niet aangenomen maar eerder obsoleet omdat er een nieuwe groep wetenschappers opkomt.

De vijf stadia van Kübler-Ross (ontkenning, protest, onderhandelen, depressie, aanvaarding) zijn zeer toepasbaar in de verwerking van overlijden, ook bij een paradigmashift zijn deze fasen zeer herkenbaar onder de gevestigde wetenschappers.

Op het gebied van verzadigd vet en HVZ zijn onlangs wetenschappelijke publicaties uitgekomen die enkele jaren geleden ondenkbaar waren, ze benadrukken de misvatting over en versimplificatie van verzadigd vet in relatie tot HVZ.

### Dietary Fat and Coronary Heart Disease: Summary of Evidence from Prospective and Randomised Controlled Trials

C. Murray Skeaff Jody Miller, Ann Nutr Metab 2009;55:173-201 Cohort

"The available evidence from cohort and randomised controlled trials is **unsatisfactory** and unreliable to make judgement about and substantiate the effects of **dietary fat on risk of CHD**. The null results of the observational studies of dietary lipids and CHD do not negate the importance of the underlying associations, but reflect the combined effects of limitations of dietary assessment methods, inadequate numbers of participants studied and the prolonged follow-up of individuals. Furthermore, the evidence from cohort studies of dietary intake of fats and CHD is mostly unreliable (with a few exceptions) because most studies have ignored the effects of measurement error and regression dilution bias. Few studies attempted to measure the within-person variability or reproducibility of the categorizations of dietary fat when assessing these associations. Hence, the null results are very likely to result from regression dilution bias and confounding of 1 nutrient by another"

### Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease

Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Am J Clin Nutr (January 13, 2010). doi:10.3945/ajcn.2009.27725

A meta-analysis of prospective epidemiologic studies showed that there is **no significant evidence** for concluding that dietary saturated fat is associated with an increased risk of CHD or CVD.

Ver voordat deze recente onderzoeken waren gepubliceerd waren er al wetenschappers die de logica van "verzadigd vet verhoogt cholesterol en dus hart en vaatziekten" in twijfel trokken. Een belangrijke "speler" daarin is arts Uffe Ravnskov tevens schrijver van het boek "de cholesterol leugen", die al veel eerder aanmerkingen had op de "vethetze".

### The questionable role of saturated and polyunsaturated fatty acids in cardiovascular disease.

Ravnskov U. J Clin Epidemiol. 1998 Jun;51(6):443-60.

Among 21 cohort studies of CHD including 28 cohorts, CHD patients had eaten significantly more SFA in three cohorts and significantly less in one cohort than had CHD-free individuals; in 22 cohorts no significant difference was noted. In three cohorts, CHD patients had eaten significantly more PUFA, in 24 cohorts no significant difference was noted. In three of four cohort studies of atherosclerosis, the vascular changes were unassociated with SFA or PUFA; in one study they were inversely related to TF. No significant differences in fat intake were noted in six case-control studies of CVD patients and CVD-free controls; and neither total or CHD mortality were lowered in a meta-analysis of nine controlled, randomized dietary trials with substantial reductions of dietary fats, in six trials combined with addition of PUFA. **The harmful effect of dietary SFA and the protective effect of dietary PUFA on atherosclerosis and CVD are questioned.**

De data die verzadigd vet met hart en vaatziekten moeten verbinden zijn al sinds de start van deze onderzoeken (7 landen studie) zeer inconsequent, soms is verzadigd vet juist een beschermende factor tegen HVZ.

Wat blijft er dan over ?

- Veel verzadigd vet + **iets (waarschijnlijk koolhydraten)** = minder goed voor hart en bloedvaten dan een gezonde balans tussen vetten waarbij een klein deel van die verzadigde vetten wordt vervangen door LCPUFA n-3 en n6, terwijl verzadigd vet vervangen door koolhydraten juist slechter is dan verzadigd vet blijven eten, en het vervangen van verzadigd vet door extra linolzuur al helemaal niet onderbouwd gezonder is.

Van alle onderzoeken naar HVZ en verzadigd vet die ik de laatste jaren heb gelezen springt onderstaand "verhaal" er wat mij betreft uit qua relevantie <sup>41,42,43,44,45</sup>

De Masai een nomadisch volk uit Oost-Afrika halen 2/3 van hun calorieën uit melkvet waarvan de helft uit verzadigd vet bestaat, ze hebben goede lipidenwaarden in hun bloed en kennen amper HVZ.

Als verzadigd vet "slecht" zou zijn en een groot onderdeel zou zijn in de etiologie van HVZ dan waren de masai al vele jaren geleden uitgestorven.

Verzadigd vet zal ergens in de etiologie van HVZ een rol spelen maar is lang niet zo groot en duidelijk aanwijsbaar als wetenschappers en industrie ons decennia lang hebben laten geloven.

Verzadigd vet is in westerse landen nadat dit slecht bleek te zijn massaal vervangen voor margarine (transvetten + LA overschot) en heeft via andere routes HVZ veroorzaakt.

De grootste winst tussen dieet factoren en HVZ is te halen uit het elimineren van industriële transvetten en het normaliseren van LA/ALA en de LCPUFA n3/n6 verhoudingen.

Het zal een uitdaging worden voor instanties om het "publiek" om te scholen van aandacht op "verzadigd vet is fout" naar aandacht op "de dysbalans in onverzadigd vet is fout".

## 2: Fysiologie van essentiële vetzuren

### 2.1 Opname en verwerking

Onze dagelijkse vetopname bestaat vooral uit triglyceriden. Daarnaast is er opname van fosfolipiden, cholesterinesters en in vet oplosbare vitamines (A,D,E en K).

In de regel worden vetten in de voeding zeer efficiënt geabsorbeerd uit het maagdarkanaal, een onderzoek uit 2006 van Burdge et al. vindt absorptieniveaus van 96% of meer.

De triglyceriden structuur wordt vanaf de start van de vertering in de mond afgebroken tot monoglyceriden en uiteindelijk tot vrije vetzuren en glycerol, om vervolgens te worden opgenomen als onderdeel van micellen in de dunne darm

Er zijn inmiddels een 11 tal verschillende lipasen terug gevonden in het menselijk lichaam.

#### Mond lipase:

Mond lipase wordt geproduceerd in de sereuze klieren en heeft door zijn structuur een aantal unieke eigenschappen:

Het lipase- enzym is ook zonder galzouten actief en werkt door in de maag door ondanks de lage Ph ter plekke<sup>53</sup>. Tot 30 % van de ingenomen vetten wordt binnen 1 tot 20 minuten door mond en maaglipase tot diglyceriden gesplits (hydrolyse) <sup>54</sup>

De produktie van mondlipase kan toenemen wanneer andere lipasen minder worden geproduceerd of onwerkzaam zijn (bij cystic fibrosis)

#### Maag lipase

In de mucosa van de fundus van de maag liggen de hoofdcellen, deze produceren buiten pepsinogeen ook een lipase met een Ph optimum van 3 tot 6.

Deze lipase wordt samen met mondlipase tot de "zure lipasen" gerekend en heeft als limiterende factor dat het maar één vetzuur kan splitsen van een tryglyceride.

Maaglipase heeft een groter aandeel in de vetvertering dan mondlipase maar is wel minder potent dan de alkalische pancreaslipase.

#### Pancreas lipase

Het pancreas lipase wordt geactiveerd door co-lipase dat op zijn beurt pas wordt geactiveerd door trypsine in het darmlumen.

Na emulgatie door de galzure zouten vindt het grootste deel van de vetvertering plaats onder invloed van het geactiveerde pancreaslipase. Lipasen uit het pancreassap werken optimaal bij pH 7-8

Het afgeven van pancreassap en galzuren/zouten staat onder invloed van in het duodenum vrijgekomen CCK, secretine en enterogastronen. Deze hormonen komen vrij zodra vetten in het duodenum terecht komen. De triglyceriden worden door de lipasen gesplitst in monoglyceriden en vrije vetzuren en glycerol.

Onder invloed van de amfifatische galzouten vormen zich micellen, die via de darmwand worden opgenomen.

De micellen worden verpakt en na transcellulair transport als chilomicronen aan het portale bloed afgegeven.

Korte vetzuurketens zijn relatief polair en zijn voor hun opname minder afhankelijk van de micelvorming, linolzuur lijkt ook niet afhankelijk te zijn van de hoeveelheid fosfatidylcholine die aanwezig is als belangrijkste fosfolipide in de gal<sup>55</sup>.

Er zijn verschillende mogelijke vervolprocessen voor de omega 3 en 6 vetzuren die in de bloedbaan komen.

- Opslag in vetweefsel
- Productie van energie d.m.v  $\beta$ -oxidatie in mitochondria/ peroxisomen tot Acetyl-CoA (citroenzuurcyclus)
- Synthese tot niet-essentiële verzadigde of enkelvoudig onverzadigde vetzuren,
- Conversie van SCPUFA tot LCPUFA door elongatie en desaturase enzymcomplex
- Gebiosynthetiseerd worden tot:
  - Eicosanoiden (inflammatie, vasoconstrictie, trombocytenuitstrooming, etc.)
  - Endocannabinoiden (gemoedstoestand,gedrag, inflammatie)
  - n-6 tot lipoxines en n-3 tot resolvines (beide anti-inflammatoir)
  - Neurofluranen, isoprostanen, hepoxillines, epoxyeicosatrienoic acids (EETs), neuroprotectines
  - N-acyl ethanolamines (NAEs)
    - Arachididonzuur tot anandamide ( neurotransmitter)
    - Eicosapentaen zuur (EPA) tot eicosapentaenoyl ethanolamine (anti-inflammatoir)<sup>155</sup>
    - Docosahexaen zuur(DHA) tot docosahexaenoyl ethanolamine (anti-inflammatoir)<sup>155</sup>
- Het vormen "lipid rafts" in het celmembraan (celcommunicatie)
- Het werken als modulatoren in genexpressie , door het activeren of inhiberen van transcriptiefactoren

ALA en LA zijn stamvetzuren van hun eigen omega-groep maar hebben een nauwe relatie met elkaar omdat ze voor hun opname dezelfde enzymencomplexen gebruiken om verder geïncorporeerd te worden.

Dit enzymcomplex bevat zowel elongase- (verlengende) als desaturase- (verhogen de mate van onverzadigdheid) enzymen (zie Fig. 9).

Verlenging en desaturatie zijn belangrijke processen om de juiste vetzuren in de cellen en de celmembranen te krijgen.

Het elongase-enzym verlengt de koolstofketen met twee koolstofatomen. Het desaturase enzym maakt een dubbele koolstofbinding in de verlengde vetzuurketen.

Beide enzymen zijn specifiek werkzaam voor koolstofatomen op een bepaalde afstand van de carboxylgroep. De omzetting van LA en ALA is afhankelijk van de balans waarin het lichaam ze krijgt aangeboden, er is een duidelijke competitieve opname inhibitie<sup>23,24,25</sup>

De SCPUFA en de LCPUFA concurreren niet alleen in het elongatie / desaturaseproces maar ook in vele andere routes, zoals bèta-oxidatie, opname in lipiden, release van lipiden, de omzetting in actieve metabolieten, en de binding aan receptoren.

ALA en LA zijn daarmee geen uitzondering, er zijn zeer veel nutriënten die een interactie met elkaar hebben in opname, omzetting of uitscheiding.

Het advies voor de optimale verhouding tussen LA en ALA varieert net zoals het advies voor de hoeveelheid in te nemen LA, ALA, DHA en EPA. (Fig. 18)

Twee en een half miljoen jaar lang zal de verhouding LA : ALA tussen de 1:1 tot 4:1 gelegen hebben, huidige verhoudingen variëren van 10:1 tot 20:1.

In de meest recente onderzoeken blijken de verhoudingen die in het paleolitische tijdperk werden geconsumeerd te correleren met gunstige fysiologische reacties in opname en verwerking van SC- en LC PUFA.

Wanneer we meerdere onderzoeken stapsgewijs doornemen wordt duidelijk waar de grootste knelpunten zitten in het elongatie en desaturaseproces

1. De vorming van EPA en DHA is het hoogst in levercellen bij een ratio van LA/ALA van 1.1<sup>6</sup>
2. De conversie van ALA naar EPA is 9% (man) tot 20 % (vrouw) en 0.5 (man) tot 4% (vrouw) naar DHA, vrouwen kunnen tot 2,5 maal beter de conversie maken naar EPA en DHA<sup>8,14</sup>
3. Punt 2 gaat niet op wanneer het dieet rijk is aan LA (<5en%), conversie van ALA naar EPA en DHA gaat achteruit met 40 tot 50%<sup>8</sup>
4. Hoe hoger de inname van LA hoe slechter reeds gevormde EPA wordt ingebouwt in celmembranen<sup>9</sup>

Fig.18 Verschillende adviezen in de verhouding alfa-linoleenzuur / linolzuur		
Bron	ALA	LA
Japan Society for Lipid Nutrition	1	4
Udo Erasmus 'Vitale vetten, fatale vetten'	1	3
Lyon diet hearth studie	1	3 - 5
Atkins 'Anti-aging diet revolution'	1	2
Paleolithisch dieet	1	2
A. Simopoulos	1	4
Hoge Gezondheidsraad van België	1	4 tot 6
WHO	1	4 tot 8

5. Mensen met chronische ziekten als hypertensie kunnen zowel LA als ALA slechter verlenen dan gezonde mensen<sup>10</sup>
6. Wanneer de intake hoeveelheid ALA hoger is dan LA inhibeert dit ook de verlenging van EPA naar DHA<sup>11</sup>
7. Conversie van ALA naar EPA en DHA wordt gehinibeert wanneer veel EPA en DHA direct uit de voeding wordt opgenomen<sup>12</sup>
8. Van arachidonzuur afgeleide fosfolipiden nemen af door EPA en DHA maar niet door ALA
9. Arachidonzuur is onder normale metabole condities (lage LA intake) zowel inflammatoir als anti-inflammatoir en slechts een klein deel LA wordt omgezet naar AA<sup>50</sup>, echter in een LA en AA rijk dieet wordt het netto resultaat meer trombocytenaggregatie en vasoconstrictie<sup>47,48,49</sup>.
10. Grote hoeveelheden arachidonzuur blokkeren niet de omzetting van ALA naar EPA en DHA, maar LA doet dit wel. Het Delta-6-desaturase enzym is de limiterende factor in de omzetting van LA en ALA naar hun langere varianten. Het Delta-6-desaturase enzym wordt (waarschijnlijk) twee maal gebruikt in het verlengings proces van ALA naar DHA<sup>14</sup>
11. Delta-6-desaturase wordt verder gehinibeerd door transvetten<sup>29</sup>, leeftijd<sup>30</sup>, vitamine B6 deficiencie<sup>31</sup>, eritadenine<sup>32</sup>, lage spiegels zink, ijzer, magnesium, ascorbinezuur, melatonine<sup>33,34,35</sup>

De conclusie die ik uit deze stapsgewijze analyse trek is:

Het heeft meer zin om LA intake te reduceren tot paleolitische intake hoeveelheden van 2 tot 3 energieprocent (in ieder geval onder de 5 energieprocent) met een evenredig hoge intake van ALA (verhouding LA/ALA = 1:1 – 1:2), dan ALA te verhogen bij een te hoge LA inname.

Extra EPA en DHA toevoegen bij een dieet hoog in LA zal onvoldoende effect hebben wanneer LA niet verlaagd wordt.

Wanneer LA hoeveelheden kleiner zijn dan 5 energieprocent dan zal AA in normale innamehoeveelheden geen oorzaak zijn in een te grote inflamtaie respons.

De optimale hoeveelheid EPA en DHA die uit voeding of supplementen binnen moet komen is sterk afhankelijk per individu, zeer veel factoren spelen een inhiberende rol.

Buiten de verhouding LA/ALA die geconsumeerd wordt spelen ook andere factoren een rol die het succesvol verlenen van vetzuren beïnvloeden.

- **Geslacht**

Vrouwen hebben door de aanwezigheid van hogere oestrogenspiegels een efficiëntere conversie van ALA naar EPA en DHA, oestrogeen geeft een verhoging van delta-6-desaturase activiteit waardoor conversie toe kan nemen<sup>7</sup>.

Deze interactie is tijdens de ontwikkeling van het embryo erg nuttig omdat de ontwikkeling van het zenuwstelsel van de snel groeiende foetus veel EPA en met name DHA vergt. Een eventueel tekort in het aanbod van EPA en DHA kan dan gecompenseerd worden met een efficiëntere elongase en desaturase van alfa-Linoleenzuur.

DHA wordt zeer efficiënt via de placenta gedoneerd van moeder naar embryo, met name tijdens het derde trimester van de zwangerschap waarin het brein van het kind in omvang sterk toeneemt wordt veel DHA gevraagd van de moeder<sup>26</sup>.

Ook tijdens de borstvoeding is er een "verlies" aan DHA van de moeder ten gunste van het kind, de samenstelling van de melk wordt constant gehouden zelfs als de moeder een tekort heeft<sup>27</sup>.

Een zwangere vrouw kan tijdens de zwangerschap 3% aan hersenmassa verliezen door dit shunt effect.

Vrouwen gebruiken een kleiner deel van hun ALA voor Beta oxidatie waardoor een groter deel overblijft om verlengd te worden tot EPA.

- **Genotype**

Een polymorfisme is een verschil in de nucleotidencode voor een bepaald gen bij een deel van de populatie, dit resulteert in verschillende fenotype's.

Volgens de definitie komen polymorfismen bij meer dan 1% van de populatie voor. In geval van meer zeldzame genveranderingen (voorkomen minder dan 1%) wordt van mutaties gesproken.

Polymorfismen blijven in een populatie in stand en kunnen zich zelfs uitbreiden, juist doordat ze geen nadeel opleveren voor de vruchtbaarheid van het organisme, dat dit polymorfisme hierdoor door kan geven aan het nageslacht.

Het door het polymorfisme veranderde gen produceert enzymen met een lagere bindingscapaciteit voor haar co-enzym, de lagere bindingscapaciteit heeft als gevolg dat de biologische activiteit van zo'n enzym (sterk) daalt.

Inmiddels hebben verschillende studies melding gemaakt van een relatie tussen polymorfismen in de twee desaturase- coderende genen vetzuren- desaturase- 1 (FADS1, dat codeert voor Delta-5-desaturase) en vetzuren- desaturase- 2 (FADS2, dat codeert voor Delta-6-desaturase) en bloedspiegels van omega-3 vetzuren<sup>36, 37,15</sup>. Achttien polymorfismen zijn gevonden in het FADS1, FADS2-gen-cluster, dat is gelegen op chromosoom 11<sup>38</sup>. Aangezien delta -5-desaturase en delta-6-desaturase de belangrijkste enzymen zijn in de omega-3/6 route hebben deze polymorfismen een aanzienlijke invloed op de vetstofwisseling. Op basis van deze genetische variatie, kunnen noodzakelijke hoeveelheden omega 3 en 6 om dezelfde biologische beschikbaarheid te bereiken per persoon sterk verschillen.

- **Epigenetica**

De genesequentie van het DNA is redelijk vastgelegd, en verandert slechts bij schatting 0,5% per miljoen jaar<sup>1,28</sup>. Los van dit "vastgelegde" systeem is er ook nog de epigenetica

Een epigenetisch mechanisme, dat genomische afstempeling wordt genoemd, heeft te maken met de mogelijkheid voor het DNA om een gen "aan" of "uit" te zetten.

Uiteraard ondergaat de verdere ontwikkeling van een nieuwgeboren organisme de beperkingen of bepalingen die door het aan- of uitpatroon worden meegegeven. Rekening houdend met het gegeven dat er zo'n 30.000 genen in het menselijk genoom zitten, biedt dit een gigantische hoeveelheid aan mogelijke profielen.

Behalve een unieke genetische structuur bezitten we dus ook een unieke epigenetische structuur, die de werking van alle fysiologische processen specifiek maakt per individu.

Er zullen dus per persoon grote verschillen kunnen zitten in de mogelijkheid om LA en ALA te metaboliseren tot de verschillende LCPUFA.

In het totale traject van inname van vetzuren tot eindproduct (bijvoorbeeld eicosanoiden of celmembraan) spelen een eindeloze rits aan fysiologische processen een rol.

## 2.2 Functies

### 2.2.1 Endocrien: eicosanoïden

De wetenschap van eicosanoiden is begonnen in 1936 met de ontdekking van prostaglandines door von Eeler en benoemt naar de vindplaats (mannelijk ejaculaat).

Met de komst van meer geavanceerde instrumenten 40 jaar later zijn deze verbindingen steeds verder bestudeerd. Onderzoekers ontdekten dat de oorspronkelijke prostaglandinen slechts één van een hele familie van verbindingen waren (eicosanoiden), prostaglandinen zijn terug te vinden in elke cel van het lichaam en worden gevonden in het dierenrijk, ook in soorten als insecten, schelpdieren en koralen.

Naar alle waarschijnlijkheid zijn het de eerste hormonen die 550 miljoen jaar geleden door organismen werden gevormd. Er bestaat geen aparte eicosanoiden klier, alle 60 triljoen cellen hebben de mogelijkheid om eicosanoiden te synthetiseren, er zijn al meer dan 100 verschillende eicosanoïden gedetermineerd en het einde is nog niet in zicht.

Omega 3 en 6 vetzuren zijn de voorlopers van deze eicosanoïden, een verzameling hormonen met autocrienen en paracriene eigenschappen die zeer veel verschillende functies vervullen van bloedstolling, ontstekingsprocessen tot immuniteit. De lijst van biologische functies waarbij eicosanoiden zijn betrokken wordt alleen beperkt door onze onwetendheid van hun effecten.

Eicosanoïden zijn benoemd naar het Griekse woord voor 20 (eicosa) en staat voor het aantal koolstofatomen in de keten, het zijn lipidenhormonen met een korte levensduur (minuten tot seconden) en een lokale werking. Tot deze groep behoren de prostaglandines (PG), tromboxanen (TX), prostacyclines (PGI), leukotriënen (LK), ze zijn op hun beurt onderverdeelt in enkele subklassen.

PG, PGI en TX worden vaak prostanoiden genoemd, verder is er nog een onderverdeling tussen klassieke en niet-klassieke eicosanoiden.

Onder de klassieke eicosanoïden vallen de PG, PGI, TX en LK de rest valt onder de niet-klassieke eicosanoïden, voorbeelden hiervan zijn hepxilines, resolvines, isofuranen, isoprostanen, lipoxines, epi-lipoxines.

Docosanoiden zijn in de indeling een vreemde eend in de bijt, ze bevatten 22 (docosa) koolstofatomen maar sommige resolvines vallen hier ook onder.

De werking van eicosanoïden en hun onderlinge relaties zijn één van de meest complexe processen in de fysiologie van de mens.

Eicosanoïden worden niet opgeslagen maar worden gemaakt en geactiveerd na een stimulus, dit kan variëren van een extern trauma tot een reactie van een andere eicosanoid uit nabijgelegen cellen, de signaalroutes zijn complex en soms slecht begrepen.

De eerste stap in de biosynthese van eicosanoïden is het direct vrijmaken van in de celmembraan gebonden vetzuren via het enzym fosfolipase A2. Daarnaast kunnen ze ook indirect worden gesynthetiseerd uit membraan gebonden vetzuren via fosfolipase C.

Daarna kunnen de vetzuren via drie verschillende enzymen worden omgezet, cyclo-oxygenase (COX1,2,3), 5-lipoxygenase of via het enzymcomplex cytochrome 450 tot eicosanoiden.

De eicosanoïden zijn betrokken in een verscheidenheid van soms tegengestelde functies zoals gladde spiercontractie, inductie van koorts, vergroting van de vasculaire permeabiliteit, pijn, vasodilatatie (PGE2), vasoconstrictie en plaatjesaggregatie (TXA2), vasodilatatie en remming bloedplaatjesaggregatie (PGI2), contractie van gladde spieren in de luchtwegen en de darmen, leukocyten chemotaxis, toegenomen vasculaire permeabiliteit, verbetering van de lokale doorbloeding, en het vrijkomen van lysosomale enzymen<sup>39</sup>.

Fig. 19 Enkele eicosa- docosanoiden (klassiek en niet-klassiek) en hun functie

Naam	Afgeleid van	Functie
Resolvines	EPA en DHA	Anti inflammatoir
TXA2	Arachidonzuur	Trombocytenaggregatie, vasoconstrictie
PGD2	Arachidonzuur	Opwekken van slaap
PGF2 $\alpha$	Arachidonzuur	Uterus contractie
Neuroprotectine D1	DHA	Anti inflammatoir / voorkomt celdood
Isoprostanen	Arachidonzuur (grotendeels)	Inflamatie, augmentatie van pijnperceptie

Fig. 20 Fysiologie essentiële vetzuren en vorming eicosanoiden

### Indeling eicosanoiden

#### Klassieke

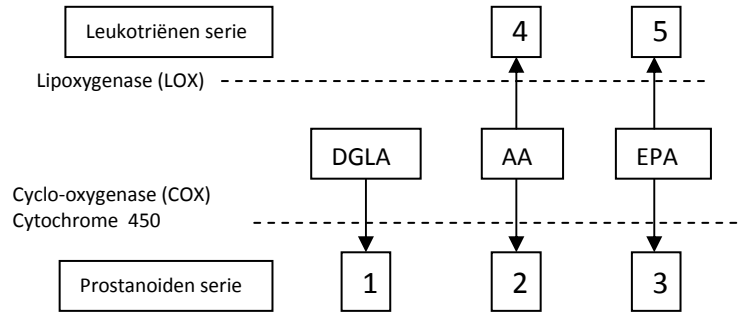
- Prostanoiden: PG, PGI, TX
- Leukotriënen: LT

#### Niet klassieke

- Isoprostanen, resolvines, lipoxines etc.

### Nomenclatuur eicosanoiden

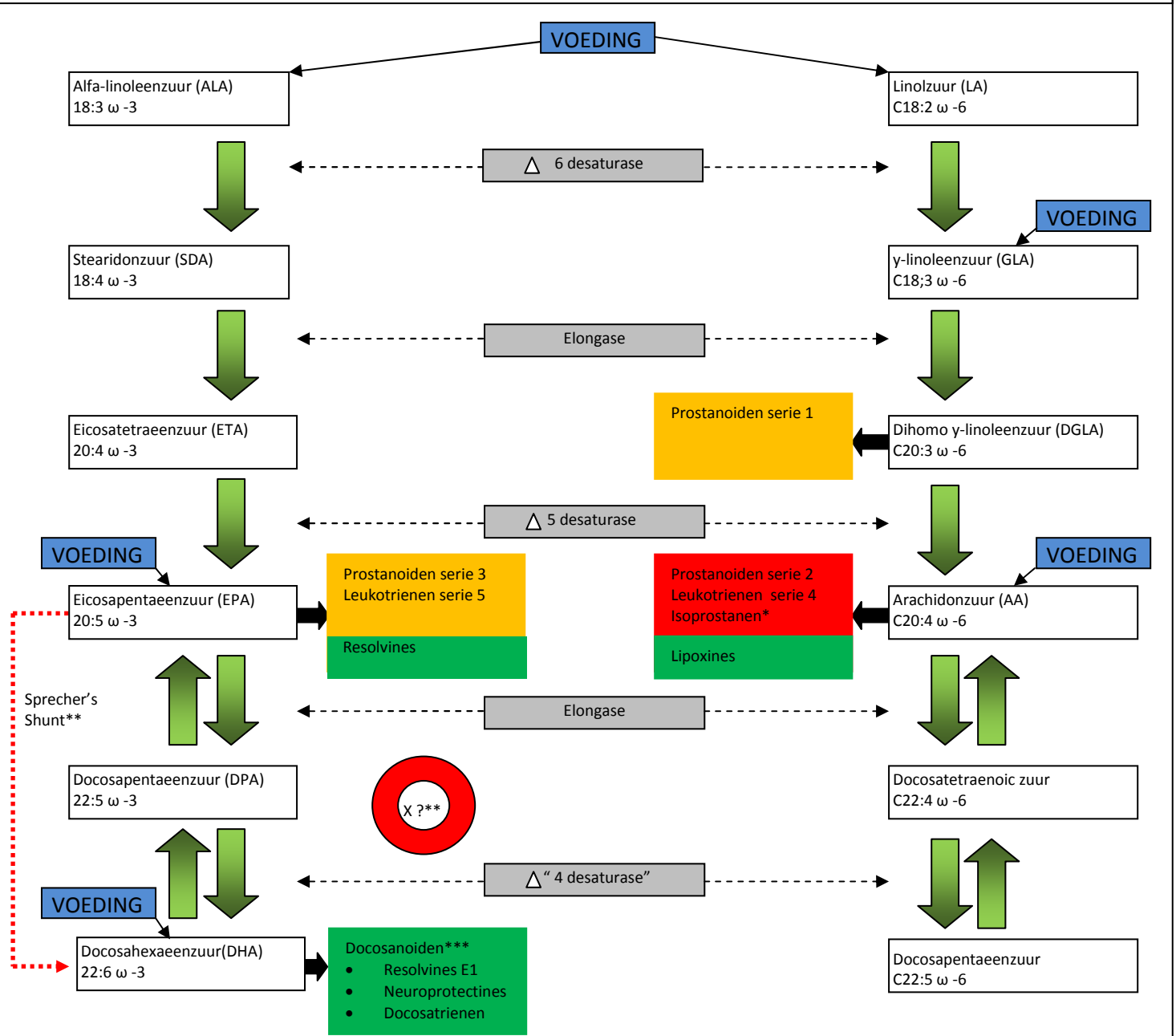
- 1) afkorting
- 2) A-B-C....., afhankelijk van positie dubbele binding
- 3) Subscript nummer afhankelijk van aantal dubbele bindingen
- 4) Eventuele stereochemie is aangegeven met Griekse letter



GEEL: Licht inflammatoir

ROOD: Sterk inflammatoir

GROEN: Ontstekingsremmend



\*Isoprostanen vinden ook hun oorsprong binnen de omega 3 familie maar in zeer kleine mate, het overgrote deel is afgeleid van arachidonzuur en sterk inflammatoir, resolvines zijn sterk anti-inflammatoir en zijn voorbehouden aan de n-3 familie.

\*\* In het menselijke lichaam is DHA aanwezig via voeding of afgeleid van eicosapentaëenzuur (EPA, 20:5, ω-3) met docosapentaëenzuur (DPA, 22:5 ω-3) als tussenstap. Er werd gedacht dat dit plaatsvond door elongatie gevolgd door de actie van Δ4-desaturase. Het is nu waarschijnlijker dat DHA gebiosynthetiseerd wordt via een intermediair (C24), gevolgd door bèta-oxidatie in peroxisomen. Zo is EPA tweemaal verlengd, waardoor 24:5 ω-3, dan via Delta6 desaturase naar 24:6 ω-3, dan ingekort tot DHA (22:6 ω-3) via beta oxidatie. Deze route staat bekend als Sprecher's shunt.5,6 (er is nog geen wetenschappelijke consensus over de omzetting van EPA naar DHA)

\*\*\* Docosanoiden zijn sterk anti-inflammatoir en hebben neuroprotectieve eigenschappen, ze kunnen o.a de prostanoiden synthese remmen



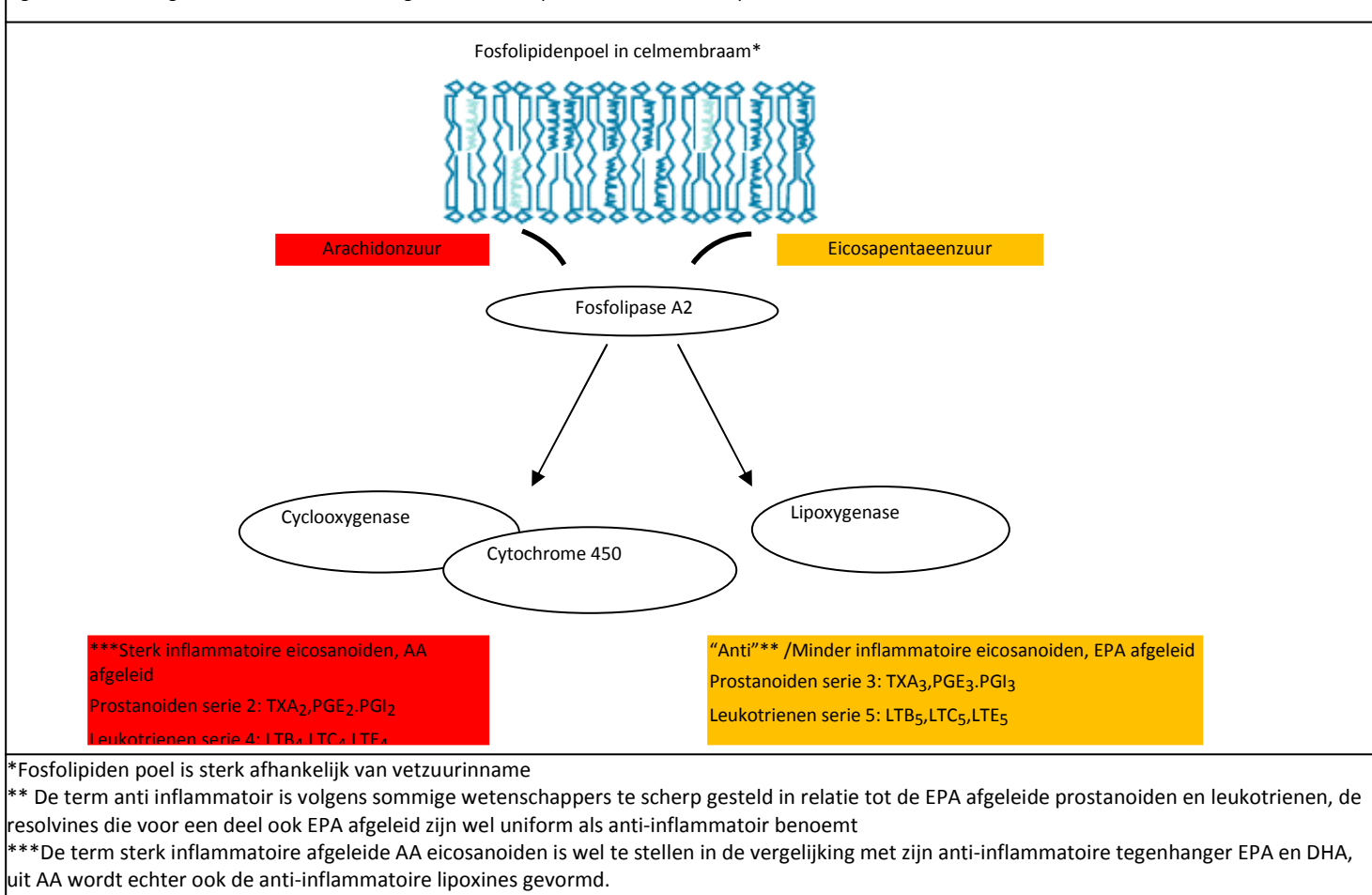
Arachidonzuur (AA, 20:4  $\omega$ -6) staat aan het hoofd van de 'arachidonzuur cascade' met meer dan twintig verschillende eicosanoiden "wegen" vervullen ze een heel scala aan cellulaire functies, met name de regulering van ontsteking, immuniteit ook in het centraal zenuwstelsel<sup>40</sup>

In de synthese van inflammatie gerelateerde AA-eicosanoiden zijn er twee andere LCPUFA die parallel lopen en concurreren met de arachidonzuur cascade.

EPA (20:5  $\omega$ -3) is de belangrijkste concurrerende cascade. DGLA (20:3  $\omega$ -6) zorgt voor een derde, minder prominente cascade. Deze twee parallelle cascades verzachten de inflammatoire effecten van AA en haar producten. Lage inname van deze minder-inflammatoire essentiële vetzuren, met name de  $\omega$ -3 vetzuren, is gekoppeld aan verschillende inflammatie-gerelateerde ziekten, en verschillende geestesziekten.

De mechanismen zullen in het hoofdstuk pathofysiologie per ziekte aanbod komen

Fig.21 Vereenvoudigde schematische voorstelling van AA en EPA parallele eicosanoiden synthese



Resveratrol is een antioxidant (bioflavonoid) die voorkomt in onder andere de schil van blauwe druiven maar ook vertegenwoordigd is in andere plantensoorten, het heeft de eigenschap om de onstekingsbevorderende eicosanoiden synthese te remmen.

Fig. 22 Verschillendefarmaceutische toepassingen van eicosanoiden

Naam	Soort eicosanoid	Toepassing
Latanoprost	PG	Galaucoom, oculaire hypertensie
Misoprostol	PGE1	Maagzweren, Inleiding van bevalling, abortus
Montelukast	LT receptorantagonist	Asthma, seizoensallergien
Treprostinil	PGI	Pulmonaire hypertensie
Zafirlukast	LT receptorantagonist	Asthma
Alprostadil	PGE1	Erectie dysfuncties, openhouden ductus arteriosus

## 2.2.2 Structuur: Celmembraan

De LCPUFA van de omega 3 en 6 familie zijn noodzakelijke nutriënten voor zoogdieren ze worden geïntegreerd als onderdeel van membraan fosfolipiden.

Fosfolipiden als Phosphatidylcholine en Sphingomyeline (met name neuronen) koppelen de LCPUFA aan hun eigen structuur en vormen daarmee de fosfolipidenpoel.

In het celwandmembraan spelen de LCPUFA een integrale rol bij het optimaal functioneren van de celhomeostasie, in het bijzonder in gespecialiseerde cellen en weefsels, zoals hersenen, retina, testes, hart, lever en nieren.

De aanwezigheid van LCPUFA in het bilipiden-celmembraan is mede verantwoordelijk voor de fluiditeit en integriteit van de cel.

De mogelijkheid van het celmembraan om te bewegen is één van de belangrijkste eigenschappen waardoor cellen succesvol adapteren aan intra- en extra cellulaire veranderingen.

De functie van de cel is sterk afhankelijk van de ingebouwde vetzuren (transvetten, verzadigde vetten, EPA, DHA etc) Hierbij geldt dat hoe meer EPA en DHA is geïntegreerd in de celmembraan des te "soepeler" de celmembraan is.

Koudwater vissen maar ook de inuit zijn mede door dit mechanisme beter aangepast tegen het verlies van celmembraanbewegingen door de intense kou.

Naarmate een vetzuur meer dubbele bindingen bevat ( hogere mate van onverzadigheid) wordt hij flexibeler.

De omega 3 familie is in het complete elongatie proces altijd 1 onverzadigde binding rijker dan de omega 6 familie, met een dieet hoog in omega 6 en arm in omega 3 leveren we flexibiliteit in van onze celmembranen.

Het is voor osteopaten interessant om zich te buigen over de consequenties van dit verlies aan flexibiliteit voor het veneuze- lymfatische- liquordrainage systeem.

Hypothetisch kunnen de volgende ongunstige processen starten wanneer de hoeveelheid ingebouwde EPA in het celmembraan afneemt ( zie hoofdstuk pathofysiologie, hart en vaatziekten voor AA/EPA kwantifikatie).

- Toename AA/EPA ratio
  - Vasoconstrictie in het arteriele systeem
  - Verlies van celmembraanbewegingen
  - Weerstandsverhoging voor het veno-lymfatische systeem
  - Toename LGI (low grade inflammation) waardoor afname elastine en toename collageen in de bindweefselmatrix
  - Afname zelfregenererend vermogen, ontstekingsprocessen zullen doorgaans langer duren en vaker ontregeld raken bij een hogere AA/EPA ratio

### *Hersenen*

De essentiële vetzuren, en dan met name DHA en arachidonzuur, zijn de belangrijkste bouwstenen van de membraan van de hersencellen (waar het in de fosfolipiden wordt ingebouwd) en van de myelineschede rondom de zenuwen. Deze essentiële vetzuren verhogen in deze cellen de vloeibaarheid van de membraan, wat de prikkelgeleiding, de synaptische signaaloverdracht en zo de informatieverwerking, bevordert. In de membraan zijn ook receptoren aanwezig voor onder meer serotonine en dopamine. Bij onvoldoende vloeibaarheid van de membraan kunnen verstoringen ontstaan in de receptorfunctie. Bovendien kunnen hersencellen met soepele membranen gemakkelijker verbindingen vormen met andere hersencellen, wat natuurlijk een belangrijke component is van het leerproces. Het ligt daarom voor de hand dat een tekort aan DHA negatieve gevolgen heeft voor de hersenfunctie.

### *Huid*

LA heeft een duidelijke eigen structurele celmembraanfunctie als bouwsteen van ceramiden in onze huid, LA draagt bij aan de barrièrefunctie van de huid om transepidermaal waterverlies tegen te gaan.

Ceramiden behoren tot een groep van lipide moleculen en zijn opgebouwd uit sfingosine met een vetzuur.

Ceramiden worden in hoge concentraties gevonden in het celmembraan (met name de hoornlaag)

## 2.2.3 Reserve: vetopslag

De samenstelling van het onderhuidse en viscerale vet is afhankelijk van de vetten die via de voeding worden aangeboden.

De vetsamenstelling kan sterk variëren per land en per persoon, in het begin van de industriële revolutie bestond het onderhuids en visceraal vet bij de meeste mensen voor 10% uit linolzuur, na een dieetverandering en door de opkomst van plantaardige oliën schoot dit door naar 25%. (fig.23)

Linolzuur heeft een halwaardetijd van 680 dagen binnen vetweefsel en vervangt daar o.a. oliezuur.

Oliezuur is in bij een LA/ALA balans van 1:1 het meest vertegenwoordigde vetzuur in vetweefsel

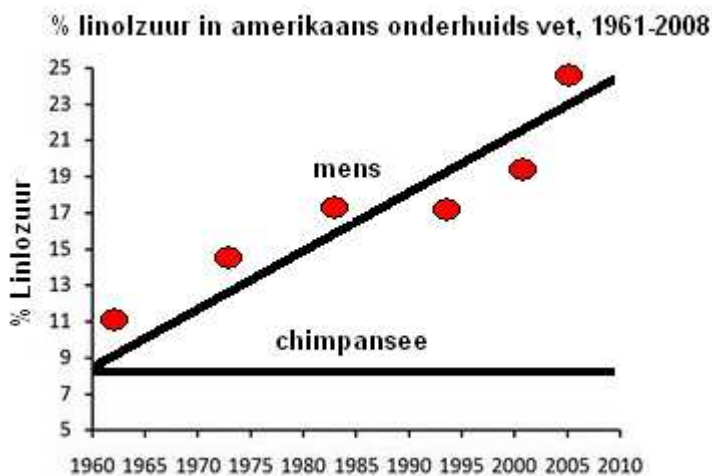
Wanneer linolzuur oxideert metaboliseert een deel in 9-HODE wat regelrecht de TRPV-1 receptor activeert, deze receptor speelt een belangrijke rol in het ontstaan van allodinie en hyperalgesie.

Dit komt in het hoofdstuk pathofysiologie nader aanbod.

De term “linolzuurbom” geeft de kern van het probleem aan: wij bevatten tegenwoordig zoveel linolzuur dat er sprake is van een gevaarlijk explosieve “gezondheids” situatie.

doordat we laatste zijn in de voedselketen bouwen wij de meeste linolzuur op in het vetweefsel.

Fig. 23 Toename van het percentage linolzuur in menselijk vetweefsel



Data geëxtrapoleerd uit onderstaande studie's en uitgezet in de grafiek in rood.

134) Animal fats. 5. The component acids of chimpanzee fat\*

F. D. Gunstone Chemistry Department, University of Glasgow

135) Recommended dietary allowance for vitamin E: relation to dietary, erythrocyte and adipose tissue linoleate.

Witting LA, Lee L. Am J Clin Nutr. 1975 Jun;28(6):577-83.

136) The relationship of dietary fat to plasma lipid levels as studied by factor analysis of adipose tissue fatty acid composition in a free-living population of middle-aged American men.

Berry EM, Hirsch J, Most J, McNamara DJ, Thornton J. Am J Clin Nutr. 1986 Aug;44(2):220-31.

137) Fatty acid composition of subcutaneous adipose tissue and diet in postmenopausal US women.

London SJ, Sacks FM, Caesar J, Stampfer MJ, Siguel E, Willett WC. Am J Clin Nutr. 1991 Aug;54(2):340-5.

138) The relation between dietary intake and adipose tissue composition of selected fatty acids in US women.

Garland M, Sacks FM, Colditz GA, Rimm EB, Sampson LA, Willett WC, Hunter DJ. Am J Clin Nutr. 1998 Jan;67(1):25-30

139) Comparison of adipose tissue fatty acids with dietary fatty acids as measured by 24-hour recall and food frequency questionnaire in Black and White Adventists: the Adventist Health Study.

Knutsen SF, Fraser GE, Beeson WL, Lindsted KD, Shavlik DJ. Ann Epidemiol. 2003 Feb;13(2):119-27.

140) Composition of adipose tissue and marrow fat in humans by 1H NMR at 7 Tesla\*

Jimin Ren,\*† Ivan Dimitrov,\*§§ A. Dean Sherry,\*††† and Craig R. Malloy1\*†§††

## 2.2.4 Gen-expressie

De term gen-expressie behelst de mate waarin het DNA van een gen gekopieerd wordt tot RNA, of van RNA naar een specifieke aminozuursequentie.

De mate van gen-expressie kan worden gehinibeerd door zogeheten “repressors of silencers” of juist worden geaugmenteerd door “enhancers”, activatoren en of co-activatoren.

Intracellulaire vetzuren en hun metabolieten activeren o.a. de transcriptie tijdens de differentiatie van adipocyten, en de ontwikkeling van de retina en het zenuwstelsel<sup>141</sup> en beïnvloeden dus de aanmaak van de voor deze cellen benodigde eiwitten.

## Melchior Meijer (wetenschapsjournalist) "linolzuur goed voor hart en bloedvaten"?"

Het artikel "linolzuur goed voor hart en bloedvaten" over de mogelijk averechtse gezondheidseffecten van 'hartvriendelijke' margarines met veel linolzuur werd in het voorjaar van 2004 geschreven in opdracht van een groot Nederlands tijdschrift. De auteur stuurde de tekst zoals het hoort naar zijn bronnen bij margarineproducent Unilever, om hen de mogelijkheid te geven citaten te corrigeren. Hij hoorde niets meer. In plaats daarvan werd de redactie van betreffend tijdschrift door Unilever en de Nederlandse Hartstichting benaderd met het 'dringende advies' het artikel niet te plaatsen. De redactie werd ook gebeld door het Voedingscentrum. Ook zij drongen er op aan 'het artikel van Meijer' niet te plaatsen, omdat de inhoud niet zou kloppen. Het Voedingscentrum is tijdens de research nooit benaderd en de auteur heeft zijn tekst nooit naar het Voedingscentrum gestuurd.

Het artikel is uiteindelijk niet gepubliceerd. Door de auteur benaderde Kamerleden reageerden niet, waarschijnlijk omdat de materie voor hen te ingewikkeld was.

Het artikel is wetenschappelijk nauwelijks te weerleggen omdat veel vetzuurexperts ter wereld aan bod komen en alle uitspraken met recente onderzoeken zijn te onderbouwen.

Het artikel is op verschillende websites terug te vinden en is uitvoerig bediscussieerd, Melchior Meijer is tot op de dag van vandaag gefrustreerd over het uitblijven van serieuze media die dit verhaal naar buiten brengt, en met hem vele anderen.

Waar andere landen regelmatig een kritische linolzuurartikel plaatst blijft Nederland sterk achter, het verhaal achter het niet plaatsen van het artikel van Melchior Meijer is een voorbeeld van zuivere propaganda.

### Korte samenvatting van het artikel:

**Veertig jaar propaganda ten spijt is nooit wetenschappelijk aangetoond dat verzadigd vet atherosclerose en hart- en vaatziekten veroorzaakt.**

**Margarinefabrikant Unilever houdt ons sinds midden jaren '60 voor dat we verzadigd vet zoveel mogelijk moeten vervangen door onverzadigd vet, vooral door het cholesterolverlagende linolzuur. Hierdoor zou het risico op hart- en vaatziekten worden verminderd. Bij het verspreiden van deze boodschap wordt de industrie geholpen door de Nederlandse Hartstichting en het Voedingscentrum.**

**Wetenschappelijk onderzoek wijst sinds midden jaren '80 uit dat de westerse bevolking juist te véél linolzuur binnenkrijgt en dat dit leidt tot een cascade van ongunstige fysiologische reacties. Daardoor ontstaat ondermeer een verhoogd risico op juist hartinfarcten. Amerikaanse, Franse en Japanse experts waarschuwen daarom voor het gebruik van extra linolzuur.**

**Unilever – producent van het linolzuurrijke Becel – noemt deze autoriteiten bij monde van een woordvoerder 'hittepetitten'. Ook de Nederlandse Hartstichting, promotor van Becelproducten, doet het onderzoek van deze experts af als 'niet relevant'.**

**Linolzuur concurreert in het lichaam met een ander vetzuur: alfa linoleenzuur. Van alfa linoleenzuur is onomstotelijk aangetoond dat het fatale hartinfarcten voorkomt. De meeste mensen krijgen te weinig alfa linoleenzuur. Door veel linolzuur te consumeren, wordt hun relatieve gebrek aan alfa linoleenzuur nog groter.**

**Unilever lijkt een Nederlandse studie naar het beschermende effect van alfa linoleenzuur te hebben gemanipuleerd. Het bedrijf weigerde Groningse onderzoekers een margarine met weinig linolzuur te verschaffen. Op die manier bleef het schadelijke effect van extra linolzuur – dat in buitenlandse studies reeds was aangetoond – onder de radar.**

Geïnspireerd door Melchior Meijer en andere wetenschappelijke publicaties heb ik in 2010 een klacht tegen Unilever ingediend bij de Reclame Code Commissie. De inzet was een verbod op de reclameleus "Becel al 50 jaar goed voor hart en bloedvaten". In 2011 besloot de RRC in mijn voordeel en is de zaak afgerond en gearchiveerd als "dossier 2010/00672".

Ondanks dat Unilever hierdoor een landelijke campagne moest herzien en de leus niet meer mocht gebruiken is er niks over gepubliceerd.

Er heerst in Nederland een angstvallige stilte rondom het onderwerp "teveel linolzuur is niet goed", het heilige imago van een plantaardig essentieel vetzuur is praktisch onmogelijk aan te tasten.

Michel de Lorgeril is een Franse Cardioloog die onderzoek deed naar de gunstige eigenschappen van een dieet hoog in ALA en laag in LA. Hij toonde duidelijk aan dat ALA enorm gunstige eigenschappen heeft bij het voorkomen van meer HVZ.

Ik sluit me geheel aan bij zijn onderstaande quote

**"Nu steeds duidelijker wordt dat het huidige advies (verminder de inname van verzadigd vet, maar gebruik meer linolzuur om de cholesterol te verlagen) een averechts effect heeft, is dat natuurlijk ontzettend pijnlijk voor veel mensen. Er zijn deftige carrières op gebouwd. Veel instanties doen dan ook net of hun neus bloedt. De burger wordt niet ingelicht over het onschatbare belang van voldoende alfa-linoleenzuur en de schadelijke effecten van veel linolzuur. Enorme economische machten houden de boodschap doelbewust tegen. Dat kost levens. Iedere dag."**

Michel de Lorgeril, Cardioloog en leider van de Lyon diet hearth study

## Hoofdstuk 3: Pathofysiologie

In dit hoofdstuk zal ik per ziektebeeld kort toelichten hoe de dysbalans tussen n-3 en n-6 een rol speelt in de etiologie van ziekten.

De behandelde ziektebeelden zijn multifactorieel en hebben zelden één duidelijk aanwijsbare oorzaak, maar voor alle onderstaande ziekten / symptomen staat vast dat de dysbalans van deze vetzuren er een belangrijke rol bij speelt.

Gezien de grote hoeveelheid onderzoeken die er over deze materie voorhanden zijn (op mijn zoektocht kwam ik al 9 onderzoeken tegen die specifiek alleen keken naar het toevoegen van extra n-3 bij chronische gewrichtspijn bij reumatoïde artritis) heb ik noodgedwongen een selectie moeten maken.

Omdat de SC en LCPUFA betrokken zijn bij de meest elementaire processen van de fysiologie is het scala aan ziektebeelden zo groot, dat het zeker niet ondenkbaar is dat de lijst in de toekomst nog in omvang toeneemt.

Onderzoek naar voeding is extreem lastig, gezien de vele nutrient- interacties en metabole interrelaties.

Onderzoek naar suppletie van extra EPA en DHA heeft bijvoorbeeld alleen zin als de LA inname verlaagd wordt tot een niveau kleiner dan 5%, anders wordt extra toegevoegde n-3 niet geïncorporeerd en is er geen effect.

Verder ligt de grootste kracht in het effect van de correctie van de n-3 / n-6 dysbalans in de preventie van tekorten en niet het aanvullen van tekorten bij reeds bestaande ziekten / symptomen.

De basis van de pathofysiologische processen die zich afspelen wanneer er een dysbalans is in de essentiële vetten is hieronder kort en versimpeld weergegeven.

1) Het lichaam bestaat uit 10 tot 100 triljoen cellen (schattingen variëren)

2) Iedere cel heeft een celmembraan die uit o.a. vetzuren bestaat, de celmembraan is een projectie van de ingenomen vetzuren

3) Iedere cel kan eicosanoiden synthetiseren, alle eicosanoiden worden gesynthetiseerd uit de omega 3 of 6 groep.

4) De functies van eicosanoiden uit de twee groepen zijn vaak tegengesteld aan elkaar, eicosanoiden zijn betrokken bij alle fysiologische processen in het lichaam

5) De mens evolueerde op een 1:1 verhouding (zowel voeding als celmembraan), anno 2012 is dat 1:20 (of slechter)

6) Dit zet 10 tot 100 triljoen cellen in een suboptimale werking, er is constant over- onderproductie van eicosanoiden waardoor homeostase verminderd.

De autocriene en paracriene hormonale processen ontsporen, er is teveel inflammatie, vasoconstrictie, trombocyttenagregatie en pijnaugmentatie

7) Het lichaam komt in een constante status van cellulair inflammatie.

### 3.1

## Hart en vaatziekten

### Inleiding

De term Hart en vaatziekten (HVZ) omvat een groot deel verschillende ziektebeelden van embolie tot aneurisma en congenitale afwijkingen

Een groot deel van de HVZ heeft een relatie met arteriosclerose, dit is de onderliggende oorzaak van 50 procent van alle sterfgevallen in de ontwikkelde landen<sup>65</sup>

In 2008 stierven er voor het eerst minder mensen aan HVZ dan aan kanker, aan HVZ overlijden dagelijks 108 mensen per dag in Nederland<sup>56</sup>.

HVZ zijn typische welvaarts gerelateerde ziekte en zijn al jaren het strijdtoneel van compleet tegenstrijdige adviezen. Begin jaren negentig was het advies om na een hartaanval 6 weken lang bedrust te nemen, inmiddels weten we dat dit een compleet tegenstrijdig effect heeft op de genezing.

Zo is het ook met de voedingsadviezen, we hebben decennia lang omega 6 aangeraden om cholesterol te verlagen en daarmee HVZ proberen te voorkomen, maar de onderzoeken laten nu het omgekeerde zien.

In het ontstaan van de eerste tekenen van HVZ speelt schade aan de binnenwand van het bloedvat een cruciale rol. De dysbalans tussen n-3 en n-6 speelt bij het veroorzaken van deze schade een hoofdrol.

### Onderzoek

#### Inflammatie:

Ferrucci et al.<sup>57</sup> onderzocht de relatie van plasma PUFA met circulerende inflammatoire markers in 1123 personen in de leeftijd van 20-98 jaar.

Omega-3 vetzuren werden geassocieerd met lagere niveaus van pro-inflammatoire markers [IL-6, IL-1ra, tumor necrose factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), CRP], en hogere anti-inflammatoire markers [oplosbare IL-6R, IL-10, transforming growth factor- $\alpha$  (TGF $\alpha$ )].

Conclusie van de auteurs:

"Omega-3 vetzuren hebben een gunstig effect bij patiënten die getroffen zijn door ziekten gekenmerkt door actieve ontsteking."

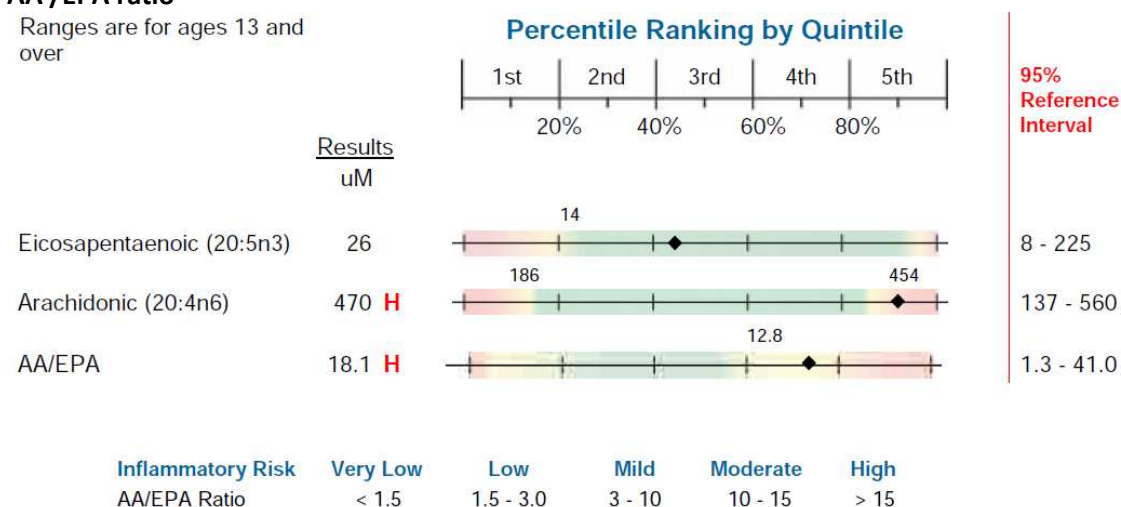
Liou et al.<sup>58</sup> / Zamplas et al.<sup>59</sup> concludeerden uit hun onderzoek dat wanneer je de inname van linolzuur verlaagd met een constante inname van alfa-Linoleenzuur in de voeding, EPA verhoogt in de fosfolipidenpoel (celmembraan) bij gezonde mannen.

Wanneer je de Omega 3/6 balans tot 1:1 verlaagt dan daalt het C-reactief proteïne (CRP).

Het CRP is een acute fase eiwit wat door de lever wordt geproduceerd en een duidelijke marker is voor inflammatie.

#### AA/EPA ratio

Ranges are for ages 13 and over



De bovenstaande AA/EPA ratio kan via bloedonderzoek worden bepaald en geeft de mate van "stille" ontsteking weer, ook wel al low grade inflammation genoemd.

De bloedtest wordt nog weinig toegepast maar geeft volgens wetenschappers die deze theorie aanhouden een beter

beeld van het risico op het ontwikkelen van HVZ dan het bepalen van het cholestrol.

Een AA/EPA ratio van 1.5 -3.0 in de celmembraan kan niet / zeer moeilijk worden bereikt met onze huidige vetzuurinname.

**Trombocytenaggregatie:**

Freese et al. vond een relatie tussen de mate van trombocytenaggregatie en de omega-6/ omega-3 balans

Hoe hoger de verhouding linolzuur in de omega-6/omega-3 fosfolipidenpoel in trombocyten, hoe hoger het sterftcijfer aan hart-en vaatziekten<sup>60</sup>.

**Geoxideerd LDL / plaque vorming**

LDL kan de vaatwand passeren om zo in de intima te komen, dit is een fysiologische proces wat bij een normale omega 3/6 ratio niet resulteert in pathofysiologie (dus in de vorming van atherosclerose / fatty streak)

Een dieet rijk aan linolzuur verhoogt de linolzuurconcentratie van LDL. Daardoor wordt het vatbaarder voor oxidatieve processen. Geoxideerd LDL<sup>61,62,63,64</sup> is de aanzet tot de cascade die leidt tot de vorming van een fatty streak in de vaatwand ( leukocyten – macrofagen – schuimcellen etc.)

## 3.2

### Kanker

#### Inleiding

De etiologie van kanker is complex en vaak multifactorieel; de reden waarom normale celdeling ontspoord tot invasieve ingroei en metastase op afstand is een zeer breed onderzoeksgebied.

Omega 3 speelt een belangrijke rol in het remmen van carcinogene processen, terwijl een hoge intake van omega 6 soms gezien wordt als carcinogeen<sup>66, 67, 68</sup>.

In het onderzoek naar vetzuurintake en kanker zijn veel tegenstrijdigheden te vinden; zo liet een analyse uit 2006 van 38 studies zien dat extra omega 3 niet leidt tot een kleinere incidentie van kanker.

#### Onderzoek

##### **Anti carcinogene eigenschappen van n-3:**

Er is een toename in het bewijs rondom de chemopreventieve effecten van n-3 vetzuren op carcinogenese.

Er zijn inmiddels meerdere routes gevonden waarin n-3 vetzuren gerelateerd worden aan een afname van progressieve stadia van carcinogenese.<sup>69</sup>

Deze mechanismen zijn

- 1) onderdrukking van arachidonzuur en de daarvan afgeleide eicosanoïde- biosynthese, wat resulteert in een veranderde immuunrespons tegen kankercellen en modulatie van de celproliferatie, apoptose, metastase en angiogenese.
- 2) beïnvloeding van de transcriptiefactor- activiteit, genexpressie en signaaltransductie, wat leidt tot verandering in het metabolisme, de celgroei en differentiatie.
- 3) aanpassing van oestrogenmetabolisme wat leidt tot minder oestrogen- gestimuleerde celgroei.
- 4) verhoogde of verlaagde productie van vrije radicalen en reactieve zuurstof
- 5) verandering in de insuline gevoeligheid en membraanfluiditeit.



### 3.3

IBS (irritable bowel syndrome) = PDS prikkelbare darm syndroom

Collitis ulcerose (CU)

Morbus Crohn (CD)

#### Inleiding

Hoewel de bovenstaande aandoeningen onderling verschillen in behandeling en etiologie hebben ze binnen het onderzoek naar de correlatie tussen vetzuren en gastro-intestinale aandoeningen zeer veel raakvlakken, en zijn ze om deze reden hier gegroepeerd.

Zowel bij CU, CD en PDS zijn er veranderingen in vetzuren meetbaar in het bloed<sup>74</sup>

Het ontstaan van darmklachten die samengevat zijn onder de noemer PDS kent vele oorzaken.

PDS is omschreven als een fluctuerende aandoening van het gastro-intestinale systeem waarbij chronische buikpijn en verandering in stoelgang de belangrijkste symptomen zijn.

Bij PDS is er een verandering in paracellulaire permeabiliteit, er treden veranderingen op in de tight junction waardoor transepitheliale weerstand afneemt (transepithelial resistance = TER)<sup>71</sup>

Zowel PDS, CU als CD hebben mede als onderliggende oorzaak een "overdreven" inflammatoirespons van het gastro-intestinale systeem, de sterkst inflammatoire eicosanoiden zijn van n-6 oorsprong terwijl de sterkst anti-inflammatoire van n-3 afkomstig zijn.

#### Onderzoek

##### **IBS en een tekort aan n-3 en een overschot aan linolzuur**

Bij patiënten met IBS is er een aangetoond tekort in voornamelijk de LC PUFA n-3 (EPA + DHA)<sup>70</sup> in het serum

##### **Chrohn gaat vaker in remissie bij een omega 3/6 ratio van 1 : 0,5**

Een dieet zeer rijk aan omega 3 en dan voornamelijk de LC PUFA n-3 halveert binnen een jaar tijd de exacerbaties bij mensen met Chrohn<sup>72,73</sup>.

##### **Collitus ulcerosa compleet in remissie**

Patiënten met UC hebben verhoogde spiegels leukotriene B<sub>4</sub> (van arachidonzuur afgeleide eicosanoid)<sup>75</sup>

Leukotriene B<sub>4</sub> wordt geproduceerd door leukocyten als reactie op onstekingsmediatoren en is in staat om de hechting en de activering van leukocyten aan het endotheel te induceren. Het heeft een belangrijke functie als chemoattractant in het onstekingsproces<sup>76</sup>.

Omega 3 vetzuren hebben de eigenschap om leukotrienensynthese te remmen.

Met 2.7 gram EPA en 1.8 gram DHA gaat UC in 72% van de gevallen compleet in remissie en kunnen anti-inflammatoire corticosteroiden worden afgebouwd.<sup>75,77</sup>

### 3.4

## NAFLD (non alcoholic fatty liver disease), NASH (Niet-alcoholische steatohepatitis) / PCOS (polycystic ovary syndrome)

### Inleiding

In 1980 werd de toen nieuwe diagnose NAFLD voor het eerst omschreven. NAFLD kan leiden tot NASH wat uiteindelijk kan eindigen in levercirrose.

Het lichaam reageert op een overschot aan suiker<sup>80</sup> en linolzuur<sup>81</sup> met vetweefselopslag en inflammatie in de lever, de langdurige LGI (low grade inflammation) leidt uiteindelijk tot verbindweefseling en functieverlies.

NAFLD wordt gezien als de levercomponent binnen het ontstaan van het metabole syndroom.

Uit bevolkingsonderzoek in Amerika komen alarmerende cijfers binnen, zo heeft inmiddels 1/3 van de populatie in Dallas een vette lever<sup>78</sup>.

Geschat wordt dat 20 tot 30 % van de ontwikkelde volwassen wereldbevolking de criteria voor NAFLD haalt<sup>89</sup>.

Een autopsie van 238 kinderen in de leeftijd van 9 tot 19 in regio van San Diego liet zien dat 17% van deze kinderen de criteria haalt voor NAFLD<sup>79</sup>.

Een hoge of lage intake van verzadigd vet heeft geen invloed op het ontstaan van NAFLD<sup>90</sup>.

NAFLD als PCOS hebben veel raakvlakken en zijn ook beide sterk verbonden met het risico op HVZ<sup>87</sup>

### Onderzoek

#### **Beschermend effect van omega 3**

Onderzoekers van de universiteit van Tokyo in Japan onderzochten 792 mannen en vrouwen die voor een algemeen gezondheidsonderzoek kwamen. De mannen en vrouwen waren van middelbare leeftijd, waren ogenschijnlijk gezond en dronken geen alcohol.

Een vervette lever werd opgespoord door middel van echografie. 45 Procent van de 296 mannen en 18 procent van de 496 vrouwen bleek een vervette lever te hebben.

Via een voedselvragenlijst werd de inname van omega-3 vetzuren (EPA en DHA) nagegaan. Vervolgens werd deze inname in drie groepen verdeeld, laag, middel en hoog. Mannen die in het derde tertiel vielen (hoog) hadden een 52 procent kleiner risico op een niet-alcoholische leververvetting (NAFLD), vergeleken met mannen die in het eerste tertiel (laag) vielen.

Specifiek voor EPA werd een 55 procent lager risico gevonden bij mannen die in het derde tertiel vielen vergeleken met mannen die in het eerste tertiel vielen<sup>86</sup>.

De omega-3 vetzuren EPA en DHA blijken bij Japanse mannen een preventief effect te hebben bij NAFLD

#### **Omega 3 zorgt voor verbetering bij NAFLD en PCOS**

Na een omega 3 verrijkt dieet van 8 weken nam de hoeveelheid vet in de lever aanzienlijk af, er was een duidelijke daling van de systolische en diastolische bloeddruk.

Omega 3 heeft een effect op de gen expressie van levercellen<sup>88</sup>, het zet de lever aan tot verbranding van vetten in plaats van opslag.

## 3.5

### Astma / COPD

#### Inleiding

Astma is de meest voorkomende chronische aandoening in de kindertijd.

De leukotriënen en prostaglandines zijn betrokken bij de inflammatoire cascade die optreedt bij astmatische problematiek.

Zelfs bij nieuw gediagnosticeerde astma-patiënten is binnen twee tot twaalf maanden na de eerste symptomen inflammatie aantoonbaar<sup>85</sup>.

Cellen die betrokken zijn bij astma zijn o.a. mestcellen, macrofagen, eosinofielen en lymfocyten.

De ontstekingsmediatoren zijn onder andere de cytokines en peptide mediators, evenals de van AA afgeleide eicosanoiden. Leukotriënen en prostaglandines lijken de grootste relevantie voor de pathogenese van astma te hebben.

De leukotriënen zijn krachtige inductoren van bronchospasme, oedeem in de luchtwegen, slijmafscheiding en inflammatoire celmigratie, die allemaal belangrijk zijn voor de astmatische symptomen.

#### Onderzoek

##### **Astma bij kinderen en symptoomreductie**

Een Australisch onderzoek uit 2004 liet zien dat astma vaker voorkomt onder kinderen met een slechte omega 3/6 verhouding.<sup>82</sup>

##### **Astma bij baby's**

Babys met Astma hebben minder gezondheidsklachten en doktersbezoeken wanneer hun omega 3 intake hoog is.<sup>83</sup>

##### **Inspanningsgerlateerde bronchoconstrictie (ib)**

Na 3 weken suppletie van omega 3 nam het gebruik van bronchodilatoren sterk af, de inspanningsgerlateerde bronchoconstrictie daalde in de omega 3 groep zelfs beneden de drempelwaarde.

Concentraties van LTC<sub>4</sub>-LTE<sub>4</sub>, PGD<sub>2</sub>, IL-1beta, en TNF-alpha waren lager dan in de placebo groep. Er was tevens een duidelijke verlaging van LTB<sub>4</sub> en een toename van LTB<sub>5</sub>.<sup>84</sup>

## Agressie / Depressie / Postnatale depressie / Schizofrenie

### Inleiding

Wanneer we de hersenfysiologie / hersenpathologie bekijken vanuit een biopsychiatrische bril zijn meer van de bovenstaande symptomen / ziektebeelden te verbinden met een omega 3 deficiente inname / verwerking. Er zijn aanwijzingen dat schizofrenie geassocieerd kan worden met een afwijkend metabolisme van onverzadigde vetzuren, deze groep mensen heeft tevens extreem lage spiegels EPA en DHA en AA in hun celmembranen<sup>95</sup>. In alle grote studies naar depressie wordt als constante factor een significante afname van omega 3 geconstateerd en/ of een verstoorde balans tussen n3/n6 in plasma en celmembraan<sup>92</sup>. De incidentie van depressie is de laatste 50 jaar sterk toegenomen. Wereldwijd worden meer werkdagen verzuimd door depressie dan door welk ander ziekte beeld ook. De huidige generatie heeft 2 maal meer kans een depressieve stoornis te ontwikkelen dan de vorige generatie. Postnatale depressie (PD) is in meerdere onderzoeken verbonden met een verandering in serumlipiden, DHA is duidelijk verlaagd bij zowel depressie als postnatale depressie<sup>93,94</sup>. DHA wordt zeer efficiënt via de placenta gedoneerd van moeder naar embryo. Met name tijdens het derde trimester waarin het brein in omvang sterk toeneemt wordt veel DHA gevraagd van de moeder<sup>26</sup>. Een zwangere vrouw kan hierdoor tijdens de zwangerschap 3% aan hersenmassa verliezen. Ook tijdens de borstvoeding is er een "verlies" aan DHA van de moeder ten gunste van het kind, zelfs als de moeder een tekort heeft wordt de samenstelling van de melk constant gehouden<sup>27</sup>.

### Onderzoek

#### **Agressie en depressie**

Suppletie van EPA en DHA is effectief bevonden in het behandelen van depressie, zelfmoordneigingen en agressie, er is een duidelijke afname van symptomen.<sup>95</sup>

#### **Depressie bij kinderen**

Depressie bij kinderen neemt na vier weken suppletie met visolie af, er is een klachtenreductie van 50% bij 70% van de kinderen.<sup>96</sup>

#### **Suicide en depressie**

Bij een inname van 2 maal per week is er 37% minder kans op depressie en 43% minder kans op suicidaal gedrag in vergelijking met een lagere visiname.<sup>97</sup>

#### **Postnatale depressie**

Het toevoegen van kleine hoeveelheden n-3 (0.5 gram p/dag extra) hielp postnatale depressieve vrouwen van hun klachten af.<sup>98</sup>

#### **Schizofrenie genezen met EPA**

In dit casusverslag geneest een patiënt na 10 jaar van Schizofrenie door het gebruik van extra EPA.<sup>99</sup>

#### **Artsen mogen geen visolie meer afraden aan hun schizofrenie patiënten**

Een verslag in de prestigieuze Cochrane library laat zien dat visolie nuttig is bij schizofrenie en dat artsen dit niet meer moeten afraden.<sup>100</sup>

### 3.7

## Reumatoïde arthritis (RA)

### Inleiding

RA is geclassificeerd als systemische auto immuunziekte die ongeveer 1% tot 2% van de totale wereldbevolking treft, het komt drie keer zo vaak voor bij vrouwen als bij mannen.

Een ontstekingsziekte als RA treft voornamelijk de synoviale gewrichten maar ook de longen of pleura, het pericard en de sclera van het oog kunnen zijn aangedaan.

Er treed een progressieve degeneratie op in het gewricht waardoor pijn, zwelling, koorts en uiteindelijk functieverlies optreedt (ankylose)

De klachten worden veroorzaakt door de vorming van lysosomale enzymen die ter plekke worden geproduceerd door cellen van het immuunsysteem, waarschijnlijk betreft het hier een type IV overgevoeligheidsreactie vanwege de betrokkenheid van CD4 T-cellen (TH1 en TH2 cellen) en die van CD8 cytotoxische T-cellen.

Er is voldoende bewijs om te concluderen dat RA samen gaat met oxidatieve stress en een overmatige productie van inflammatoire tumor necrosis factor-alpha en interleukine-1beta<sup>107</sup>

RA is een complex ziektebeeld met een evenredig complex verloop en behandeling.

Een constante factor is dat patiënten met RA minder EPA en DHA in hun synoviale gewrichten hebben, terwijl het bloedplasma soms normaal is<sup>105</sup>

### Onderzoek

#### **Visolie reduceert risico op hartziekte bij RA patiënten**

In een langetermijn onderzoek naar de effecten van visolie bij RA blijkt dat visoliesuppletie zinvol is.

Het reduceert het gebruik van NSAIDS en verlaagd het serum thromboxane B2 met 35%, wat een risicofactor is voor HVZ.<sup>106</sup>

#### **Verlichting van RA symptomen door EPA en DHA, toename van symptomen door omega 6**

EPA en DHA verlagen het verhoogde interleukine-1beta waardoor ochtend stijfheid en pijnlijke gewichten afnemen, er treed een exacerbatie op van de symptomen bij het gebruik van omega 6 rijke olien en margarine<sup>107</sup>.

#### **Visolie als standaard behandeling bij RA**

Na 15 weken behandeling met visolie treedt er een sterke verbetering op van de klachten, er wordt aangeraden om de ratio omega 3 / 6 zo laag mogelijk te houden.<sup>108</sup> Het succes van de EPA en DHA aanvulling valt of staat met elimineren van zoveel mogelijk omega 6 rijke voedingbronnen<sup>109</sup>.

## Chronische pijn

### Inleiding

Chronische pijn is gedefinieerd als pijn die langer aanwezig is dan 3 tot 6 maanden; de onderliggende etiologie kan zowel van nociceptieve, neuropatische of gemengde aard zijn.

De pijn wordt divers omschreven en gaat vaak gepaard met allodinie en hyperalgesie, onafhankelijk van de oorspronkelijke oorzaak is er altijd perifere en/ of centrale sensitisatie aantoonbaar.

Chronische pijn is een zeer complex ziektebeeld met een grote diversiteit aan mogelijke oorzaken;

- Viraal : herpes zoster
- Vasculair / neurologisch: CVA , ischaemie
- Inactiviteit: Spasme, bedlegerigheid, stoelgebonden door dwarslaesie
- Trauma: fractuur, overrekking van plexus
- Iatrogen: operatie, medicatie, bestraling
- Langdurige nociceptieve pijn: Verwaarloosde pijn
- Neoplasmata: benigne en maligne tumoren
- Inflammatie / degeneratie: reumatoïde artritis, chronische ontstekingen

Chronische pijn kent de laatste decennia een enorme toename die niet alleen is toe te schrijven aan betere diagnostische middelen; inmiddels heeft 20% van de volwassen Nederlanders een vorm van chronische pijn<sup>102</sup>.

In een artikel uit 2009 door Slegers et.al in het NTVG wordt onder meer duidelijk dat bepaalde operatieve ingrepen zoals een laterale thoracotomie een hoge incidentie hebben in het ontwikkelen van chronische postoperatieve pijn (56%). De leeftijd waarop men chronische klachten ontwikkelt is sterk verlaagd<sup>4</sup>, een aantal van deze chronische aandoening zoals diabetes mellitus heeft een hoge incidentie van neuropatische pijn in een later stadium.

Er bestaan zeer weinig onderzoeken of lesboeken die het thema vetzuren en pijn überhaupt aanstippen.

Voor mij liggen lesboeken van verschillende auteurs:

- "Pijn vanuit een neurowetenschappelijk perspectief" van Dr. Ben van Cranenburgh, de herziene druk uit 2009,"
- "Textbook of pain" van Wall en Melzac. de vijfde editie
- "Painmanagement" van Waldman, de tweede editie

Dit zijn allemaal zeer uitgebreid en vaak geraadpleegde naslagwerken met een indrukwekkende literatuurlijst en bronverwijzing.

De volgende termen zijn echter niet te vinden in het register: eicosanoiden , fosfolipidenpoel, omega vetzuur, voeding, linolzuur, alfa-linoleenzuur, EPA, DHA.

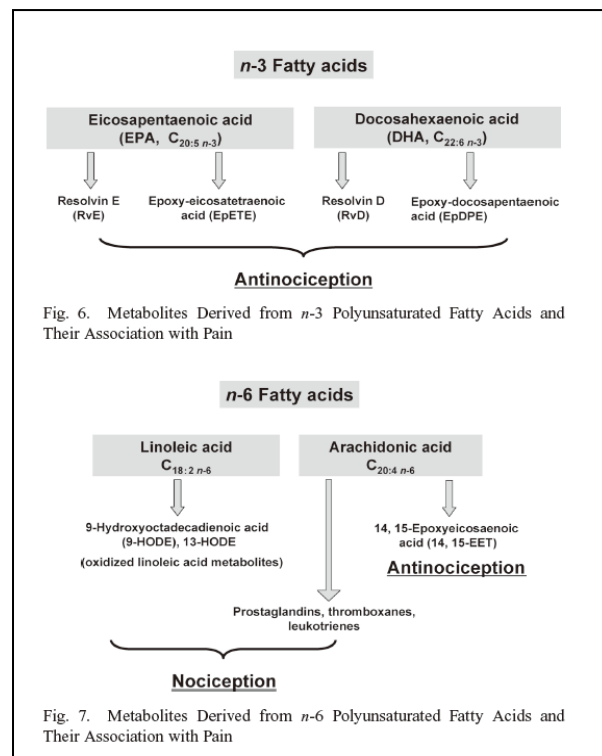
Toch zijn de volgende onderstaande fysiologische reacties al decenia lang bekend. Zodra de inname van linolzuur boven de 5 energieprocent uitkomt, wordt de conversie van ALA naar EPA en DHA geremd met 40 tot 50%.<sup>8</sup>

De omega 3 afgeleide eicosanoiden zijn het sterkst anti-inflammatoir, terwijl de afgeleide omega 6 eicosanoiden o.a via de isoprostanen juist verantwoordelijk zijn voor inflammatie en augmentatie van pijnperceptie.

Wanneer de fosfolipidenpoel in de celmembranen een lage omega 3 Index heeft, is de verwachting dat inflammatie en augmentatie van pijnperceptie de boventoon zullen voeren.

Het LA overschot in onze voeding heeft in 60 jaar tijd een LA stijging in het vetweefsel veroorzaakt van 120%.

9-hydroxyoctadecadienoic acid (9-HODE) is een geoxideerd afbraakproduct van linolzuur wat vrijkomt na depolarisatie in het ruggenmerg, en die vervolgens een agonistisch effect heeft op de TRPV1 receptor. Deze receptor speelt een duidelijke rol in het ontstaan van allodynia en hyperalgesie<sup>101</sup>. Linolzuur vervangt bij een hoge inname de plaats van oliezuur in het vetweefsel, de afbraakproducten van oliezuur zijn niet stimulerend voor de TRPV1 receptor, maar die van linolzuur wel.

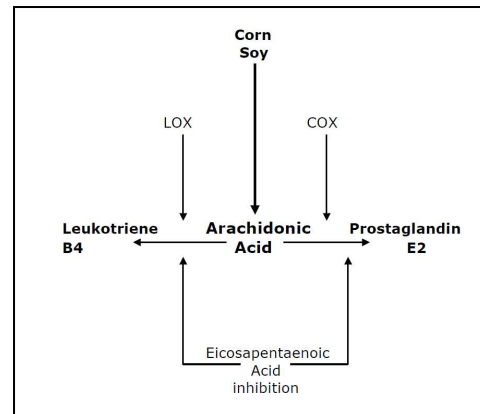


### EPA en DHA effectief bij chronische pijn

In dit case report waarin interventie met hoog gedoseerde visolie preparaten (2400-7200 mg/dag) wordt beschreven nam de pijn sterk af bij een groep met verschillende soorten neuropatische pijn.

Dit onderzoek dateert uit 2010 en is het eerste onderzoek (case verslag) dat dit onderwerp behandelt.<sup>103</sup>

Het mogelijke werkingsmechanisme achter de pijnafname bij het gebruik van een hoge dosering omega 3 ligt in de onderdrukking van pro-inflammatoire en pro-nociceptieve eigenschappen van PGE<sub>2</sub> en LTBB<sub>4</sub> door EPA



### Chronische gewrichtspijn bij reumatoide artritis

In een uitgebreide meta-analyse uit 2006 blijkt dat suppletie van EPA en DHA zeer zinvol is bij chronische gewrichtspijn, het verlaagt het NSAID gebruik aanzienlijk.<sup>104</sup>

## Osteopathische dysfuncties

### Inleiding

We spreken van een osteopathische dysfunctie wanneer een osteopaat door middel van een totaal integratief manueel onderzoek, bewegingsbeperkingen in het bindweefsel constateert die dirigerend werken op het systeem. Binnen de osteopathische filosofie worden de symptomen van de patient gekoppeld aan de gevonden dysfuncties. Het bewegingsverlies is mede de oorzaak van het in stand blijven van de klacht en het "tekort schieten" van het zelfgenezend vermogen.

De nauwe onderlinge relaties tussen het parietale, viscerale en craniale systeem is de basis voor de analyse van klacht en behandeling.

De communicatie tussen deze systemen en hun vitaliteit en regeneratiemogelijkheden hangt sterk af van de homeostasie in het bindweefsel.

Ontsteking versus onstekingsremming, pijn versus pijnstilling, vasoconstricte versus vasodilatatie, trombocytenuaggregatie versus antistolling, het zijn slechts enkele voorbeelden van de door eicosanoiden gemedieerde effecten, Daar eicosanoiden op hun beurt zijn afgeleid van de LC-SC PUFA is de verhouding waarin deze vetzuren in het lichaam voorkomen essentieel voor gezond en pijnloos functioneren.

Vrijwel alles onstaat bij de gratie van de mogelijkheid tot communicatie, of het nu een mooie symphonie is of een complexe eiwitstructuur.

Door het linolzuuroverschot en de daardoor beperkte bioconversie van alfa-linoleenzuur gaan we naar een fysiologische status die bekend staat als LGI (low grade inflammation) en chronische pijn.

Door het verlies aan EPA en DHA in de celmembraan verliezen we letterlijk celfluiditeit in elke cel van het lichaam en daarmee celcommunicatie.

Zowel chronische pijn als ontsteking zijn twee zaken waarmee een osteopaat dagelijks in zijn praktijk te maken krijgt.

Er zijn veel causale relaties te leggen tussen de afname van het zelfgenezende vermogen en de sub optimale fysiologische staat waarin we verkeren met ons huidige vetzuur inname profiel.

In plaats van een onderzoek geef ik een casus weer van een patient die ik in mijn praktijk heb behandeld.

### Casus

Dhr Ozes, 45 Jaar getrouwd, geen kinderen

Reden voor consultatie: Moeheid, overgewicht, darmklachten, depressie (meerdere perioden), pijn in knieën beiderzijds, denkt aan fibromyalgie (niet gediagnosticeerd), vaak ook pijn op andere plaatsen (ribbenkast, midthoracaal, laag lumbaal)

Dhr komt op het inloopsprek uur voor een kort consult om voor zichzelf te beoordelen of osteopathie iets voor hem kan betekenen,

Medicatie: Pantoprozol 40 mg, Tramadol 50 mg

Operaties: Geen

Sociaal: Is filiaalmanager van een telecomzaak, momenteel 4 maanden arbeidsongeschikt in verband met ernstige buikpijn.

Alcohol: 1 a 2 glazen p/week Roken: Nee Koffie: 1 a 2 p/dag Melkproducten: Weinig

Sport: momenteel geen

Hobby's: Film kijken, lekker eten met vrienden.

Familiaire aandoeningen: Vader; hoge bloeddruk Moeder; diabetes

Anamnese: Het overgewicht is een probleem wat zich na de pubertijd heeft geopenbaard, de darmklachten en de depressie begonnen kort hierna.

De darmklachten zijn sinds twee jaar toegenomen, er is dan pijn in de onderbuik (zowel links als rechts) en recentelijk ook pijn ter hoogte van de onderrand van de lever.

Dhr heeft van de MDL arts te horen gekregen dat de colonscopie diverticulose liet zien, er lijkt momenteel geen sprake van een diverticulitis beeld volgens de behandeld arts, toch zouden de pijnklachten hier wel door veroorzaakt kunnen worden aldus dhr.

Bij navraag blijkt dhr. een echo gehad te hebben, hierbij had de echografist gezegd dat er leververvetting te zien was De knieën doen alleen pijn aan het eind van de dag, de pijn zit dan lateraal beiderzijds.



### **Eerste consult: 15 minuten**

Inspectie:

Het abdomen is erg gespannen en zo pijnlijk bij aanraken dat het onmogelijk is dit goed te onderzoeken.

De tensie in het abdomen zorgt voor een hoogstand van het diafragma en een outflare van de onderste ribben, de liezen zijn beiderzijds pijnlijk.

De benen hebben de neiging tot genu vara stand, de musculatuur ter hoogte van de lumbale lordose is hypertoon.

Het overgewicht is voornamelijk terug te zien in het abdomen, de armen en benen zijn relatief slank.

Behandeling: geen, een voorzichtige grand manoeuvre abdominaal is al pijnlijk, zowel zitten als liggen is niet mogelijk voor langere tijd.

Behandelplan: Over twee weken terug komen, eerst strikt eliminatie dieet.

Geen granen, geen melkproducten, omega 3 (900 gram EPA /600 gram DHA), omega 6 beperkend dieet (zie bijlage).

Er is overleg met de natuurgeneeskundige therapeut over de preparaten, dhr. start na overleg tevens met een probioticum

### **Tweede consult: 1 uur**

Anamnese: Dhr is 2 kilo afgevallen, de buik is niet meer pijnlijk en niet meer zo gespannen.

Het abdomen is nu te onderzoeken en dhr. kan weer zitten langer dan 1 uur zonder lies / buikpijn te krijgen.

Dhr is gestart met de visolie capsules en met de levensstijlverandering is dhr. al actief begonnen.

Inspectie:

Geen verschil met het eerste consult behalve dat dhr. makkelijker staat en verplaatst zonder pijn.

*Onderzoek:*

Pariëtaal: Knieën beiderzijds abductie dysfunctie, re proximale fibula in posterior dysfunctie, thorax inspiratie dysfunctie met een hoog diafragma en veel spanning, extensie dysfunctie sternum, art. scapulothoracica elevatie en laterorotatie. BTA gesloten anterior/ posterior, hypertone quadratus lumborum bdz, hypertone erector t.h.v lumbaal tot laag thoracaal.

Visceraal: Lever zeer sterke IR dysfunctie, Tensie abdomen hoog, Maag ER dysfunctie, Drukpijn t.h.v pylorus regio, spanning op PPI / lig inguinale.

Craniaal: Myofasciale spanning vanaf centraal richting sacrum, flexie dysfunctie SSB.

Inhibitie: Lever sterk dirigerend over cranium en meeste pariëtale dysfuncties.

Behandeling: Grand manoeuvre abdominaal, myofasciaal diafragma's ontspannen, BTA openen, lever indirect (Sutherland).

Behandelplan / advies: Volgende behandeling over 1 maand daarna behandelfrequentie van 1 maal per 3 maanden.

### **Derde consult: 1 uur**

Anamnese: Dhr is 5 kilo afgevallen, hij is bijna volledig over op een omega 3 rijk en granen arm dieet, het abdomen is volgens dhr. erg soepel en er is geen pijn meer geweest.

Dhr geeft aan voor het eerst het gevoel te hebben op de "goede" weg te zitten wat betreft voeding, hij begrijpt zijn lichaam beter.

Dhr is nog niet aan het werk maar de meeste dagelijkse taken kan dhr goed uitvoeren, hij kan langer dan twee uur lang zitten zonder klachten

Inspectie: Dhr is zichtbaar afgevallen, de thorax staat minder in outflare stand

Onderzoek:

Pariëtaal: Knieën en re fibula onveranderd, thorax inspiratie dysfunctie, minder spanning op diafragma, extensie dysfunctie sternum, art. scapulothoracica elevatie en laterorotatie. BTA gesloten anterior/ posterior, minder hypertone rugmusculatuur.

Visceraal: Lever zeer IR dysfunctie (wel minder), Drukpijn t.h.v pylorus regio.

Craniaal: Myofasciale spanning vanaf centraal naar sacrum, flexie dysfunctie SSB.

Inhibitie: Lever sterk dirigerend over cranium en pariëtale dysfuncties.

Behandeling: Diafragma abdominalis ontspannen myofasciaal, BTA openen, lever direct, cranium SSB,

Behandelplan / advies: De volgende behandeling is over 3 maanden, de verlengde tijd tussen de consulten is

gekozen om het Dhr meer de tijd te geven om zelf aan de slag te gaan met de veranderingen.

Het proces van afvallen en de verandering van de linolzuurpercentages in het weefsel is een proces dat tijd nodig heeft, linolzuur heeft een lange halfwaarde tijd en afvallen kan het best met een aantal kilo's per maand.

De ondersteuning vanuit de osteopathie om het lichaam te begeleiden in dit proces kan beter 6 keer in anderhalf jaar dan 6 keer in een half jaar.

Dhr mailt zijn veranderingen 1 maal per maand door, een patiënt is mijn inziens beter geholpen wanneer je bij dit soort problematiek meer de tijd geeft en de consulten verder uit elkaar legt.

Hoewel er bij deze patiënt meerdere dingen zijn ingezet( probiotica, osteopathie, etc) ligt het voor de hand te veronderstellen dat de verandering in vetzuurbalans van grote invloed is op zijn herstel. Deze patiënt heeft een aantal problemen zoals eerder beschreven in het hoofdstuk "pathologie", die allemaal kunnen voortkomen uit een verstoorde balans. Met het herstellen van deze balans pak je al die problemen tegelijk aan.

Bovendien liet een korte voedingsintake al zien dat dhr. een liefhebber is (was) van brood en pasta

Zolang er nog een groot overschot aan linolzuur in de celmembranen aanwezig is kan een osteopathische behandeling zelfs ontstekings- en pijnbevorderend zijn. Bij een osteopathische behandeling maak je weefsels actief die vaak al jaren vrij inactief zijn geweest. Daardoor komt er beweging in de celmembranen met als gevolg het vrijkomen van linolzuur en het induceren van ontsteking en meer pijn.

Mijn aanbeveling is dan ook om patiënten zoals boven beschreven minder frequent te behandelen, omdat er in de eerste plaats tijd nodig is om linolzuur uit de celmembraan te verwijderen en te vervangen door omega 3, en in de tweede plaats zodat er meer tijd is voor afvoer van door de behandeling vrijgekomen ontstekingsmediatoren.

## Hoofdstuk 4: Samenvatting en discussie

In de wetenschapsfilosofie en bij het opstellen van hypothesen en theorieën word soms gesproken over de term "Ockhams scheermes". Deze term is een principe uit de kennistheorie en wordt toegeschreven aan de 14e eeuwse Engelse filosoof Willem van Ockham, een franciscaner monnik.

Ockham omschreef het in zijn werk als: "*Entia non sunt praeter necessitatem multiplicanda*": "Men moet de zijnden (gepostuleerde objecten binnen een hypothese) niet zonder noodzaak verveelvoudigen".

Door dit principe worden onnodig complexe aannames van de theorie losgehaald en blijft er een zo concreet mogelijke (vraag)stelling over.

Ik zie hierin een parallel naar de gezondheidszorg zoals hij nu is vormgegeven, het is eindeloos complex en we zitten deels op het verkeerde spoor.

We geven in Nederland naar schatting ruim € 59,5 miljard uit aan de zorg via collectieve financiering.

Een gezin met twee modaal verdienende ouders en twee kinderen onder de 18 draagt inmiddels ruim € 14.000,- per jaar af aan zorgpremies. Dat is ongeveer 22% van het totale bruto gezinsinkomen.

Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) voorspelt dat de zorguitgaven tot 2040 elk jaar met 4 à 5% groeien. Met dergelijke groeicijfers maken de zorguitgaven in 2040 ongeveer 30% uit van het bbp.<sup>142</sup>

De zorg kost ons steeds meer en er worden ook steeds meer mensen ziek, dit komt lang niet alleen door de toenemende vergrijzing maar ook doordat het aantal gezonde jaren steeds verder af neemt<sup>4</sup>.

Meer geld erin en steeds minder succes in het voorkomen van ziekten, dat is een erg slecht rendement, met de geleverde energie en gelden wordt geen positief resultaat geboekt.

Dat is frustrerend maar het zou ons moeten aanzetten tot het veranderen van strategie

### ***We gaan doorgaands niet beter worden omdat iemand ons geneest, maar omdat we ophouden onszelf ziek te maken***

We eten gemiddeld een omega 3/6 verhouding van 1:20 terwijl optimale celfysiologie plaatsvindt bij 1:1, we maken reclame voor producten met een percentage van 1:356 en via overheidscampagnes voorzien we ze van een gezondheidsimago.

We trekken ons niets aan van de reconstructie van 2 ½ miljoen jaar paleolithisch dieet met een 1:1 ratio, maar construeren via de EBM methode een ratio van 1:20.

Ondertussen luisteren instanties praktisch niet naar klokkenluiders als Michel de Lorgeril.

***"Nu steeds duidelijker wordt dat het huidige advies (verminder de inname van verzadigd vet, maar gebruik meer linolzuur om de cholesterol te verlagen) een averechts effect heeft, is dat natuurlijk ontzettend pijnlijk voor veel mensen. Er zijn deftige carrières op gebouwd.***

***Veel instanties doen dan ook net of hun neus bloedt. De burger wordt niet ingelicht over het onschatbare belang van voldoende alfa-linoleenzuur en de schadelijke effecten van veel linolzuur.***

***Enorme economische machten houden de boodschap doelbewust tegen.***

***Dat kost levens. Iedere dag."***

***Michel de Lorgeril, Cardioloog leider van de Lyon diet hearth study***

We kunnen er als osteopaten niet omheen, het gros van de mensen die zich melden bij onze praktijken met chronische klachten zal een probleem hebben op het gebied van de intake van n-3 en n-6.

Zowel voor de korte termijn (pijnstilling en ontstekingsremming) als voor de lange termijn (betere celfluiditeit, celcommunicatie) kan een correctie het behandelproces ondersteunen.

Hoe kunnen we immers vanuit een anatomische insteek en structurele aanpak een sterk verstoorde fysiologie corrigeren?

Het tekort aan n-3 afgeleide eicosa- docosanoiden zet ons in een fysiologische status van vasoconstrictie, inflammatie, pijnogenmuntatie, tumorgenese en een afname aan celfluiditeit / celcommunicatie.

Voor de patient is de benodigde voedingsaanpassing niet duur. De osteopaat heeft geen verregaande kennis nodig om de patient hierover te informeren. Deze kennis is dus vrij gemakkelijk in te passen binnen het curriculum en door de osteopaat aan de patient over te brengen.

LC-PUFA n-3 zijn tot extreem hoge hoeveelheden veilig toegediend zonder bijwerkingen (4000 tot 7000 mg), bovendien hebben ze geen ongunstige invloed op de stolling<sup>144</sup>

Met een korte uitleg en een leefstijladvies (zie bijlage ) kom je al een heel eind om de patient op weg te helpen naar een beter en langduriger herstel. Het leefstijladvies in de vorm van een folder wordt ondersteund door een website ([www.omegabalans.nl](http://www.omegabalans.nl)) die in een later stadium zal worden geraliseerd, op deze website wordt verdere verdieping en onderbouwing gegeven

### Zonnebloemolie en Becel onterecht een zonnig gezond imago,

De olie van zonnebloemzaden werd voor het eerst in Rusland in 1835 gemaakt, door de komst van nieuwe machines werd dit proces verfijnt. Zonnebloemolie is pas zeer kort voor de mens beschikbaar in het licht van de totale ontwikkeling van de mens.

De samenstelling van zonnebloemolie is niet gunstig voor de menselijke fysiologie: het bevat 69 % linolzuur (afhankelijk van het soort) en 0,2 % alfa-linoleenzuur, dit resulteert in een LA/ALA verhouding van 354:1.

Slechts 2 theelepels zijn genoeg om de dagdosering linolzuur binnen te krijgen, hierdoor is de verhouding zo scheef dat de verlenging van alfa-linoleenzuur in het gedrang komt.

Becel wat vanaf de jaren '60 op de markt is, bevatte 90% zonnebloemolie en stond bekend als een gezond alternatief voor boter en reuzel.

Bij het gebruik van 20 Gram Becel (5 gram per boterham) krijgt een persoon 12 gram linolzuur per dag binnen, Dit correspondeert met 5 % energieprocent van de totale voeding. 5 energie procent is volgens de ISSFAL (International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids) al een overschrijding van de door hun gestelde grens van 3%.

Wat een overschot aan linolzuur veroorzaakt is in het hoofdstuk pathofysiologie uitvoerig beschreven per ziektebeeld, toch heeft anno 2012 zonnebloemolie een "ik kies bewust" logo van het voedingscentrum / industrie.

Zonnebloemolie bevat een overschot aan essentiële vetzuren en heeft daarmee dezelfde potentie als bijvoorbeeld zuurstof om pathofysiologische processen te starten, een zuurstofpercentage in de lucht van 20% is "gezond" langdurige blootstelling aan 60% is ongezond.

Zonnebloemolie is niet de enige olie hoog in linolzuur die sinds de start van de industriële revolutie massaal is geconsumeerd, ook soja,mais en pinda olie zijn veelgebruikte oliën.

Onze omega-3 consumptie is tussen 1960 en 2000 met ongeveer 40% verminderd, terwijl dat van omega-6 met 250% is gestegen.

Het onevenwicht bereikt een percentage van 1 omega-3 tegenover 15 omega-6 en zelfs 1/40 voor sommigen onder ons.

Zonnebloemolie is een vaak gebruikt frituurvet wat gepromoot wordt via de "verantwoord frituren" campagne van het voedingscentrum.

Gefrituurde producten nemen tijdens het bakproces een deel van de olie op in hun product, verder zijn emulsie sausen als mayonaise vrijwel altijd op basis van zonnebloemolie

Twee uitspraken van wetenschappers over zonnebloemolie omschrijven in mijn ogen wat het imago werkelijk zou mogen zijn.

### In het laboratorium gebruiken we zonnebloemolie om dieren experimenteel omega-3 deficiënt te maken.

Frits Muskiet, Universiteit Groningen, Hoogleraar pathofysiologie

### Zonnebloemolie is nog een poos met succes toegepast bij transplantatiepatiënten. Door het immuunsysteem te verzwakken, worden afstotingsverschijnselen onderdrukt. Helaas verhoogt het ook het risico op een aantal vormen van kanker".

Mary Enig, Universiteit van Maryland, Vetspecialist

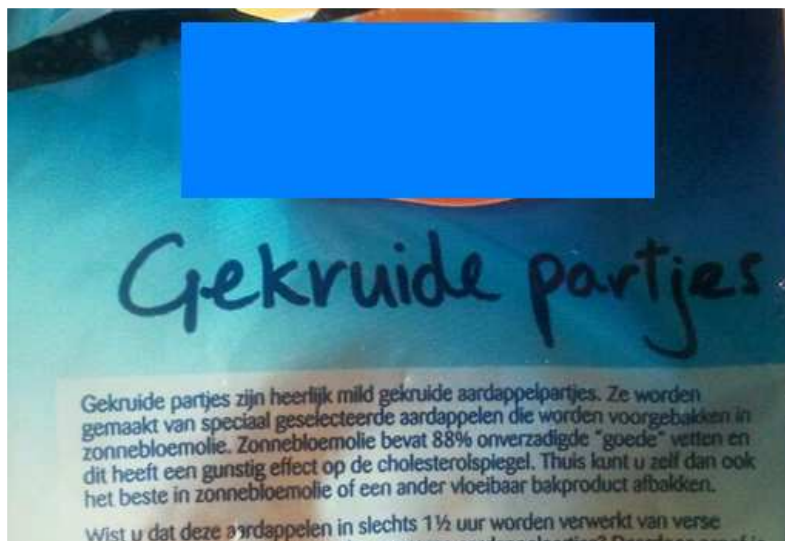
Daar zou ik graag zelf ook nog een quote aan willen toevoegen

### Zonnebloemolie is een afgekeurd medicijn wat via minuscule hoeveelheden onze meest essentiële fysiologische processen kan laten ontsporen, het is een zonnige duivel in een flesje

Robert de Vos, Osteopaat en zonnebloemhater

Het zal niet ondenkbaar zijn dat wanneer het heersende paradigma van "Linolzuur is gezond voor je, dus neem er maar lekker veel van" omslaat naar "pas op voor olie hoog in linolzuur"

Wellicht zal er in plaats van een "ik kies bewust" logo een waarschuwingsticker komen op o.a een fles zonnebloemolie, donkere wolken pakken zich samen boven de eens zo zonnige toekomst van zonnebloemolie.....



## Dankwoord

Deze thesis zou niet tot stand gekomen zijn zonder de onderstaande personen.

Rob Muts: Bedankt voor de inspirerende lessen tijdens de opleiding en de constructieve kritiek die je gaf als promotor

Harry Schoot: Bedankt voor de leidraad die je me gaf tijdens het beginproces van de thesis

Tamara Bosch: Bedankt voor je luisterende oor en de ruimte die je me gaf om de thesis te schrijven, je maakt me enorm gellukig.

Anneke Stap: Mam, bedankt voor je kritische blik en het redigeren

Jantina van der Waal: Mam, bedankt voor alle inhoudelijke aanvullingen

Frits Muskiet: Bedankt voor je inspiratie, ik had alleen medicijnen willen studeren als ik zeker had geweten dat ik les zou krijgen van hoogleraren met uw visie.

## Bronnen:

### 1: The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases.

Simonopoulos, *Exp Biol Med* (Maywood). 2008 Jun;233(6):674-88. [PMID: 18408140](#)

### 2: Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications.

Eaton SB, Konner M. *New Engl J Med* 312:283-289, 1985

### 2A: Paleolithic nutrition revisited: A twelve-year retrospective on its nature and implications

SB Eaton, MJ Konner, Department of Anthropology, Emory University; Department of Radiology, Department of Psychiatry, Emory University School of Medicine; Department of Education, Marshall University [PMID: 9104571](#)

### 3: Estimated macronutrient and fatty acid intakes from an East African Paleolithic diet

Remko S. Kuipers, Martine F. Luxwolda, D. A. Janneke Dijk-Brouwer, S. Boyd Eaton, Michael A. Crawford, Loren Cordain, Frits A. J. Muskiet  
2010 Dec;104(11):1666-87. [PMID: 20860883](#)

### 4: Cijfers van Centraal bureau voor statistiek 2010

[Online;16-01-12] <http://www.voedingnu.nl/nederlanders-krijgen-eerder-chronische-aandoening.135405.lynxk>

"Had een vrouw van 35 in 1988 nog gemiddeld 24,3 gezonde jaren te gaan, twintig jaar later was dat aantal geslonken tot 16,7 jaar" Marjolein Visser, hoogleraar gezond ouder VUMC

### 5: n-3 Fatty acids and the inflammatory response — biological background

R.de Caterina, and G.Basta, (June 2001). *Eur Heart J Supplements* 2001; 3 (Suppl D): D42-D49

### 6: "The metabolism of 7,10,13,16,19-docosapentaenoic acid to 4,7,10,13,16,19-docosahexaenoic acid in rat liver is independent of a 4-desaturase"

Voss, M Reinhart, S Sankarappa and H Sprecher (October 1991). [PMID: 1834642](#)

### 6A: Quantitation of alpha-linolenic acid elongation to eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid as affected by the ratio of n6/n3 fatty acids

Kerstin Harnack, Gaby Andersen and Veronika Somoza [PMID: 19228394](#)

### 7: Long-chain n-3 PUFA: plant v. marine sources.

Williams CM, Burdge G. *Proc Nutr Soc.* 2006 Feb;65(1):42-50. [PMID: 16441943](#)

### 8: Can adults adequately convert alpha-linolenic acid (18:3n-3) to eicosapentaenoic acid (20:5n-3) and docosahexaenoic acid (22:6n-3)?

Gerster H. *Int J Vitam Nutr Res.* 1998;68(3):159-73. [PMID: 9637947](#)

### 9: Conversion of linoleic acid and alpha-linolenic acid to long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFAs), with a focus on pregnancy, lactation and the first 2 years of life

Robert A. Gibson\*†, Bevil Muhlhauser† and Maria Makrides\* *Matern Child Nutr.* 2011 Apr;7 Suppl 2:17-26. [PMID: 21366864](#)

### 10: Defective desaturation and elongation of n-6 and n-3 fatty acids in hypertensive patients.

Singer P, Jaeger W, Voigt S, Thiel H. *Prostaglandins Leukot Med.* 1984 Aug;15(2):159-65. [PMID: 6387718](#)

### 11: High-ALA diets inhibit further conversion of ALA to DHA

Tu et al. 2010

### 12: Effect of altered dietary n-3 fatty acid intake upon plasma lipid fatty acid composition, conversion of [13C]alpha-linolenic acid to longer-chain fatty acids and partitioning towards beta-oxidation in older men.

Burdge GC, Finnegan YE, Minihane AM, Williams CM, Wootton SA. *Br J Nutr.* 2003 Aug;90(2):311-21. [PMID: 12908891](#)

### 13: alpha-LINOLENIC ACID METABOLISM IN HUMANS: Compartmental modeling dietary modulation and effects on serum lipids

PETRA LYDIA LOUISA GO YENS

[Online;16-01-12] <http://arno.unimaas.nl/show.cgi?fid=21603>

### 14: Update on Alpha linolenic acid (ALA)

Aliza H Stark, Michael A Crawford, and Ram Reifen *Nutr Rev.* 2008 Jun;66(6):326-32. [PMID: 18522621](#)

### 15: Moderation of breastfeeding effects on the IQ by genetic variation in fatty acid metabolism.

Caspi A, Williams B, Kim-Cohen J, et al. (2007) *Proc Natl Acad Sci U S A* 104,18860-18865. [PMID: 17984066](#)

### 16: Functional Annotation of the Arabidopsis Genome

*Plant Physiology* 135:599-600 (2004) Peter V. Minorsky

### 17: Fatty acid composition in wild and cultivated pacu and pintado fish

Augusto Tanamati1, Flávia Braidotti Stevanato1, Jeane Eliete Laguilha Visentainer2, Makoto Matsushita1, Nilson Evelázio de Souza1, Jesuí Vergílio Visentainer1,\*  
*A European Journal of Lipid Science and Technology* Volume 111, Issue 2, pages 183-187, No. 2 February 2009

### 18: Fatty Acids in Cultivated and Wild Fish

By Joyce A. Nettleton, DSc, Elmhurst, IL

[Online;16-01-12] <http://oregonstate.edu/dept/iifet/2000/papers/nettleton2.pdf>

### 19: Cereal Grains: Humanity's Double-Edged Sword

Loren Cordain Department of Exercise and Sport Science, Colorado State University, Fort Collins, Colo., USA

[Online;16-01-12] <http://www.direct-ms.org/pdf/EvolutionPaleolithic/Cereal%20Sword.pdf>

**20:Human Health Effects of Fatty Acids in Beef**

1Marcela S. Whetsell, WVU Division of Plant Science Edward B. Rayburn and John D. Lozier, WVU Extension Service August 2003  
[Online;16-01-12] <http://www.caf.wvu.edu/~forage/humanhealth.pdf>

**21:Fatty acid composition, including conjugated linoleic acid, of intramuscular fat from steers offered grazed grass, grass silage, or concentrate-based diets.**

French, C. Stanton, F. Lawless, E. G. O'Riordan, F. J. Monahan, P. J. Caffrey and A. P. 22 20:1<sup>1</sup>-- J. Anim. Sci. 2000. 78:2849-2855 [PMID: 11063308](#)

**23:Decreasing linoleic acid with constant alpha-linolenic acid in dietary fats increases (n-3) eicosapentaenoic acid in plasma phospholipids in healthy men.**

Liou YA, King DJ, Zibrik D, Innis SM. [PMID: 17374659](#)

**24:Dietary linoleic acid has no effect on arachidonic acid, but increases n-6 eicosadienoic acid, and lowers dihomo-gamma-linolenic and eicosapentaenoic acid in plasma of adult men.**

Angela Liou Y, Innis SM. Nutrition Research Program, Child and Family Research Institute, Department of Paediatrics, University of BC [PMID: 19356914](#)

**25:Linoleic acid is associated with lower long-chain n-6 and n-3 fatty acids in red blood cell lipids of Canadian pregnant women.**

Friesen RW, Innis SM. Nutrition and Metabolism Program, Child and Family Research Institute, Department of Paediatrics, Faculty of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, Canada. [PMID: 19923368](#)

**26:Placental transfer of fatty acids and fetal implications.**

Larqué E, Demmelmair H, Gil-Sánchez A, Prieto-Sánchez MT, Blanco JE, Pagán A, Faber FL, Zamora S, Parrilla JJ, Koletzko B. Source Department of Physiology, School of Biology, University of Murcia, Murcia, Spain, Service of Gynecology and Obstetrics, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain. Am J Clin Nutr. 2011 May 11. [PMID: 21562082](#)

**27:The composition of polyunsaturated fatty acids in erythrocytes of lactating mothers and their infants.**

Jørgensen MH, Nielsen PK, Michaelsen KF, Lund P, Lauritzen L. Source Department of Pediatrics, University Hospital of Copenhagen Blegdamsvej 3, 2100 Copenhagen, Denmark. [PMID: 16881912](#)

**28:Mitochondrial genome variation and the origin of modern humans.**

Nature. 2000;408:708-713 Ingman M, Kaessmann H, Paabo S, Gyllensten U. [PMID: 11130070](#)

**29:Effect of dietary trans fatty acids on the delta 5, delta 6 and delta 9 desaturases of rat liver microsomes in vivo.**

Mahfouz M. Acta Biol Med Ger. 1981;40(12):1699-1705. [PMID: 7345825](#)

**30:Aging influence on delta-6-desaturase activity and fatty acid composition of rat liver microsomes.**

Bordoni A, Biagi PL, Turchetto E, Hrelia S. Source Centro Ricerche sulla Nutrizione-Dip. Biochimica, Bologna, Italy. Biochem Int. 1988 Dec;17(6):1001-9. [PMID: 3245835](#)

**31: Dual influence of aging and vitamin B6 deficiency on delta-6-desaturation of essential fatty acids in rat liver microsomes**

A. Bordoni, S. Hrelia, A. Lorenzini, R. Bergami, L. Cabrini, P. L. Biagi and B. Tolomelli Dipartimento di Biochimica 'G. Moruzzi', Via Imerio 48, 40126, Bologna, Italy [PMID: 10189072](#)

**32:Effects of Dietary Eritadenine on .DELTA.6-Desaturase Activity and Fatty Acid Profiles of Several Lipids in Rats Fed Different Fats.**

SHIMADA Y (Shizuoka Univ., Shizuoka, Jpn) MORITA T (Shizuoka Univ., Shizuoka, Jpn) SUGIYAMA K (Shizuoka Univ., Shizuoka, Jpn) [PMID: 12224653](#)

**33:Loss of delta-6-desaturase activity as a key factor in aging.**

Horrobin DF. Med Hypotheses. 1981 Sep;7(9):1211-20. [PMID: 6270521.](#)

**34:Polyunsaturated Fatty Acid Plasma Content in Groups of General Population with lowvitamin B6 or low iron serum levels.**

Krajcovicová-Kudláčková M, et al. Ann Nutr Metab. 2004;48(2):118-21. [PMID: 14988642.](#)

**35:Changes of linoleic acid metabolism and cellular phospholipid fatty acid composition in LLC-PK cells cultured at low magnesium concentrations.**

Mahfouz MM, et al. Biochim Biophys Acta. 1989 Nov 6;1006(1):70-4. [PMID: 2804072.](#)

**36:FADS gene cluster polymorphisms: important modulators of fatty acid levels and their impact on atopic diseases.**

Lattka E, et al. J Nutrigenet Nutrigenomics. 2009;2(3):119-28. [PMID: 19776639.](#)

**37:Role of FADS1 and FADS2 polymorphisms in polyunsaturated fatty acid metabolism**

Glaser C, Heinrich J, Koletzko B.. Metabolism. 2009 Dec 30. [PMID: 20045144.](#)

**38:Common genetic variants of the FADS1 FADS2 gene cluster and their reconstructed haplotypes are associated with the fatty acid composition in phospholipids.**

chaeffer L, et al. Hum Mol Genet. 2006 Jun 1;15(11):1745-56. [PMID: 16670158.](#)

**39:N-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases.**

Calder PC. Am J Clin Nutr. 2006;83:1505S-1519S. [PMID: 16841861](#)

**40:"Arachidonic Acid". Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress.**

Piomelli, Daniele (2000).  
[Online;16-01-12] <http://www.acnp.org/g4/GN401000059/Default.htm>.

**41:The Masai of East Africa: some unique biological characteristics.**

Ho KJ, Biss K, Mikkelsen B, Lewis LA, Taylor CB. Arch Pathol. 1971 May;91(5):387-410 [PMID: 4103135](#)



**42: Atherosclerosis and lipid metabolism in the Masai of East Africa.**

Biss K, Taylor CB, Lewis LA, Mikkelsen B, Ho KJ. *PMID: 5122605*

**43: Studies on the Masai.**

Am J Clin Nutr. 1971 Nov;24(11):1291-3 Taylor CB, Ho KJ. *PMID: 5116471*

**44: Milk, serum cholesterol, and the Maasai. A hypothesis.**

Gibney MJ, Burstyn PG. *Atherosclerosis*. 1980 Mar;35(3):339-43. *PMID: 6987994*

**45: More masai: Blog van Stephan Guyenet**

[Online;16-01-12] <http://wholehealthsource.blogspot.com/2008/06/more-masai.html>

**46: Algae Strain Identified to Reduce Cholesterol, Blood Pressure and Inflammation**

BEER-SHEVA, ISRAEL, May 3, 2010 – Ben-Gurion University

[Online;16-01-12] <http://www.aabgu.org/media-center/news-releases/algae-strain-identified.html>

**47: Arachidonic Acid Enhances the Synthesis of Vasoactive Eicosanoids in Humans.**

Ferretti A, Nelson GJ, Schmidt PC, Kelley DS, Bartolini G, and Flanagan VP. *Increased Dietary* 435–439. *Lipids*, 1997; 32, *PMID: 9113633*

**48: Mechanisms of disease Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease.**

Hansson, G. *New England Journal of Medicine*. 2005;352:1685-95.

**49: Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers**

Ferrucci L, Cherubini A, Bandinelli S, Bartali B, Corsi A, Lauretani F, Martin A, Andres-Lacueva C, Senin U, and Guralnik JM. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91 (2006) 439–446. *PMID: 16234304*

**50: Long-chain conversion of [13C]linoleic acid and alpha-linolenic acid in response to marked changes in their dietary intake in men.**

Hussein N, Ah-Sing E, Wilkinson P, Leach C, Griffin BA, Millward DJ. *J Lipid Res*. 2005;46:269-280. *PMID: 15576848*

**51: Arachidonic acid cytochrome P450 epoxygenase pathway.**

Spector AA. *J Lipid Res* 2009;50Suppl:S52-S56. *PMID: 18952572*

**52: "Fatty acid composition of human adipose tissue from two anatomical sites in a biracial community".**

MG Kokatnur, MC Oalmann, WD Johnson, GT Malcom and JP Strong. *American Journal of Clinical Nutrition* 32 (11): 2198–205. *PMID 495536*.

**53: "Lingual lipase and its role in the digestion of dietary lipid"**

Hamosh M, Scow RO (January 1973).. *J. Clin. Invest.* 52 (1): 88–95. doi:10.1172/JCI107177. PMC 302230. *PMID 4682389*

**54: Cystic fibrosis: nutritional and intestinal disorders.**

Cleghorn, Geoffrey J.; Shepherd, Ross W. (1989). Boca Raton: CRC Press. ISBN 0-8493-6954-1.

55: [Online;16-01-12] <http://dissertations.ub.rug.nl/FILES/faculties/medicine/1999/d.m.minich/samenvat.pdf>

**56: "Elke dag 108 doden door hart en vaatziekten"**

[Online;16-01-12] [http://www.hartstichting.nl/actueel/nieuwsoverzicht/elke\\_dag\\_108\\_doden\\_door\\_hart\\_en\\_vaatziekten/](http://www.hartstichting.nl/actueel/nieuwsoverzicht/elke_dag_108_doden_door_hart_en_vaatziekten/)

[Online;16-01-12] [http://www.hartstichting.nl/9800/13333/13368/infographic\\_108\\_per\\_dag](http://www.hartstichting.nl/9800/13333/13368/infographic_108_per_dag)

**57: Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers.**

Ferruci L, Cherubini A, Bandinelli S, Bartali B, Corsi A, Lauretani F, Martin A, Andres-Lacueva C, Senin U, Guralnik JM. *J Clin Endocrinol Metab* 91:439–446, 2006.

[Online;16-01-12] <http://jcem.endojournals.org/content/91/2/439>

**58: Decreasing linoleic acid with constant alpha-linolenic acid in dietary fats increases (n-3) eicosapentaenoic acid in plasma phospholipids in healthy men.**

Liou YA, King J, Zibrik D, Innis SM. *J Nutr* 137:945–952, 2007. *PMID: 17374659*

**59: Linoleic acid to alpha-linolenic acid ratio. From clinical trials to inflammatory markers of coronary artery disease.**

*World Rev Nutr Diet* 92:92–108, 2003. *PMID: 14579686*

**60: Comparison of the effects of two diets rich in monounsaturated fatty acids differing in their linoleic/alpha-linolenic acid ratio on platelet aggregation.**

*Thromb Haemost* 71:73–77, 1994 Freese R, Mutanen M, Valsta LM, Salminen I. *PMID: 7909389*

**61: D. Low density lipoprotein rich in oleic acid is protected against oxidative modification: implications for dietary prevention of atherosclerosis.**

*Proc Natl Acad Sci USA* 87:3894–3898, 1990. *PMID: 2339129*

**62: Feasibility of using an oleate-rich diet to reduce the susceptibility of low density lipoprotein to oxidative modification in humans.**

Reaven P, Parthasarathy S, Grasse BJ, Miller E, Almazan F, Mattson FH, Khoo JC, Steinberg D, Witztum JL. *Am J Clin Nutr* 54:701–706, 1991. *PMID: 1897476*

**63: Effects of linoleate-enriched and oleate-enriched diets in combination with alpha-tocopherol on the susceptibility of LDL and LDL subfractions to oxidative modification in humans.**

Reaven PD, Grasse BJ, Tribble DL. *Arterioscler Thromb* 14:557–566, 1994. *PMID: 8148354*

64:**Linoleic acid intake and susceptibility of very-lowdensity and low-density lipoproteins to oxidation in men.**

Louheranta AM, Porkkala-Sarataho EK, Nyyssonen MK, Salonen RM, Salonen JT. Am J Clin Nutr 63:698-703, 1996. [PMID: 8615351](#)

65:**Atherosclerosis.**

Lusis AJ Nature. 2000;407:233. [PMID:11001066](#)

66:**Dietary fatty acids and cancer.**

Am J Clin Nutr. 1997 Oct;66(4 Suppl):998S-1003S

67:**Incidence of cancer in men on a diet high in PUFA.**

Lancet March 1971 Perace MI & Darton S.

[Online;16-01-12] <http://www.health-heart.org/poster.gif>

68:**Diet and disease--the Israeli paradox: possible dangers of a high omega-6 polyunsaturated fatty acid diet.**

Isr J Med Sci. 1996 Nov;32(11):1134-43. [PMID:8960090](#)

69:**Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms**

Susanna C Larsson, Maria Kumlin, Magnus Ingelman-Sundberg and Alicja Wolk American Journal of Clinical Nutrition, Vol. 79, No. 6, 935-945, June 2004

[PMID:15159222](#)

70:**Serum fatty acid profile in subjects with irritable bowel syndrome.**

Solakivi T, Kaukinen K, Kunnas T, Lehtimäki T, Mäki M, Nikkari ST. Source Department of Medical Biochemistry, University of Tampere, Finland.

Scand J Gastroenterol. 2011 Mar;46(3):299-303. Epub 2010 Nov 15.

[PMID:21073373](#)

71:**Neurogastroenterology Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators**

Piche T, Barbara G, Aubert P, Bruley des Varannes S, Dainese R, Nano JL, Cremon C, Stanghellini V, De Giorgio R, Galmiche JP, Neunlist M.

Gut. 2009 Feb;58(2):196-201. Epub 2008 Sep 29 [PMID:18824556](#)

72:**importance of n-3 fatty acid-rich diet and nutritional education for the maintenance of remission in Crohn's disease.**

Tsujikawa T, Satoh J, Uda K, Ihara T, Okamoto T, Araki Y, Sasaki M, Fujiyama Y, Bamba T. Journal of Gastroenterology, Vol. 35, Clinical 2000, pp. 99-104 [PMID:10680664](#)

[10680664](#)

73:**Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease.**

Belluzzi, Andrea, et al. The New England Journal of Medicine, Vol. 334, No. 24, June 13, 1996, pp. 1557-60 [PMID: 8628335](#)

74:**Prevalence of essential fatty acid deficiency in patients with chronic gastrointestinal disorders.**

Siguel, Edward N. and Lerman, Robert H. Metabolism, Vol. 45, January 1996, pp. 12-23 [PMID: 8544768](#)

75:**Fish oil fatty acid supplementation in active ulcerative colitis: A double-blind, placebo-controlled, crossover study.**

Aslan, Alex and Triadafilopoulos, George. American Journal of Gastroenterology, Vol. 87, April 1992, pp. 432-37 [PMID: 1553930](#)

76:**Pathologic Basis of Disease.** Philadelphia: W.B Saunders Company. Cotran; Kumar, Collins. Robbins

[Online;16-01-12] [http://en.wikipedia.org/wiki/Leukotriene\\_B4](http://en.wikipedia.org/wiki/Leukotriene_B4)

77:**Treatment of ulcerative colitis with fish oil n-3-omega fatty acid: an open trial.**

Salomon, Peter, et al. Journal of Clinical Gastroenterology, Vol. 12, No. 2, 1990, pp. 157-61 [PMID:2109004](#)

78:**Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population**

Lidia S. Szczepaniak, Pamela Nurenberg, et al. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2005 Feb;288(2):E462-8. Epub 2004 Aug 31. [PMID: 15339742](#)

79:[Online;16-01-12] Weblog: **Foie gras, cest moi** 7. July 2005, 0:22 Uh

<http://www.proteinpower.com/drmike/saturated-fat/foie-gras-cest-moi/>

"Jeffrey Schwimmer, MD, a pediatrician and director of the fatty liver clinic at Children's Hospital and Health Center in San Diego presented data at a Digestive Disease meeting in New Orleans earlier this year that is truly frightening. In an autopsy study of 238 children ages 9-19 from the San Diego area, 17% were found to have fatty livers. Among obese children, the statistics were even more dreadful: 45% had NAFLD. As Dr. Schwimmer noted, based on those statistics and with an estimated 9 million obese children in the US today, "that's a lot of kids walking around with liver disease that no one knows about.""

80:**Fructose-Induced Fatty Liver Disease**

Hepatic Effects of Blood Pressure and Plasma Triglyceride Reduction

Zvi Ackerman, Mor Oron-Herman, Maria Grozovski, Talma Rosenthal, Orit Pappo, Gabriela Link, Ben-Ami Sela

81:**Increased Apoptosis in High-Fat Diet-Induced Nonalcoholic Steatohepatitis in Rats Is Associated with c-Jun NH2-Terminal Kinase Activation and Elevated Proapoptotic Bax1,2**

Yan Wang, Lynne M. Ausman, Robert M. Russell, Andrew S. Greenberg, and Xiang-Dong Wang, Biochemical, Molecular, and Genetic Mechanisms

[PMID: 18806094](#)

82:**Ratio of omega-6 to omega-3 fatty acids and childhood asthma.**

Oddy WH, de Klerk NH, Kendall GE, Mihalshahi S, Peat JK. Source Department of Nutrition, Dietetics and Food Science, Curtin University of Technology, Perth, Western Australia, .uwa.edu.au J Asthma. 2004;41(3):319-26.

[PMID: 15260465](#)

83:**Effect of omega-3 fatty acid concentrations in plasma on symptoms of asthma at 18 months of age**

Seema Mihalshahi1, Jennifer K. Peat, Karen Webb, Wendy Oddy, Guy B. Marks, Craig M. Mellis, the CAPS Team1 Article first published online: 20 DEC 2004

[PMID: 15610365](#)

- 84:**Protective effect of fish oil supplementation on exercise-induced bronchoconstriction in asthma.**  
Mickleborough TD, Lindley MR, Ionescu AA, Fly AD. *Chest*. 2006 Jan;129(1):39-49. [PMID: 16424411](#)
- 85:**Airway mucosal inflammation even in patients with newly diagnosed asthma.**  
Laitinen LA, Laitinen A, Haahetela T. *Am Rev Respir Dis* 147 :697– 704,1993 [PMID: 8442607](#)
- 86:**Intake of n-3 polyunsaturated fatty acids and non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study in Japanese men and women.**  
*Oya J, Nakagami T, Sasaki S, et al. Eur J Clin Nutr. 2010 Aug 4.*
- 87:**Omega-3 Fatty Acid Supplementation Decreases Liver Fat Content in Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Controlled Trial Employing Proton Magnetic**  
Andrea J.; Watts, Gerald F.; Mori, Trevor A.; Stuckey, Bronwyn G. A. *Resonance Spectroscopy* *Cussons*, [PMID: 19622617](#)
- 88:**Omega-3 fatty acids -- a promising novel therapy for non-alcoholic fatty liver disease.** Masterton G. S., Plevris J.N., Hayes P.C. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Jul;32(2):303-4. [PMID: 20415840](#)
- 89:**Non-alcoholic fatty liver disease: an overview of prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment considerations.**  
Preiss D, Sattar N. *Clin Sci (Lond)*. 2008 Sep;115(5):141-50. [PMID: 18662168](#)
- 90:**Long term highly saturated fat diet does not induce NASH in Wistar rats**  
Caroline Romestaing, Marie-Astrid Piquet, Elodie Bedu, Vincent Rouleau, Marianne Dautresme, Isabelle Hourmand-Ollivier, Céline Filippi, Claude Duchamp, and Brigitte Sibille [PMID: 17313679](#)
- 91:**Omega-3 fatty acid deficiencies in neurodevelopment, aggression and autonomic dysregulation: Opportunities for intervention**  
Hibbeln JR, Ferguson TA, Blasbalg TL. *Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, Bethesda, USA International Review of Psychiatry*, April 2006; 18(2): 107–118 [PMID: 16777665](#)
- 92:**Lipids, depression and suicide.**  
Colin A, Reggers J, Castronovo V, Anseau M *English Abstract, Journal Article, Review Encephale 2003 Jan-Feb; 29(1):49-58.*
- 93:**Lowered serum n-3 polyunsaturated fatty acid (PUFA) levels predict the occurrence of postpartum depression: further evidence that lowered n-PUFAs are related to major depression.** De Vriese, SR, et al. *Life Sciences*, Vol. 73, 2003, pp. 3181-87 [PMID: 14561523](#)
- 94:**Increased risk of postpartum depressive symptoms is associated with slower normalization after pregnancy of the functional docosahexaenoic acid status.**  
Otto, SJ, et al. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, Vol. 69, 2003, pp. 237-43 [PMID: 12907133](#)
- 95:**Red cell and plasma fatty acid changes accompanying symptom remission in a patient with schizophrenia treated with eicosapentaenoic acid.**  
Richardson, A.J., et al. *European Neuropsychopharmacology*, Vol. 10, 2000, pp. 189-93 [PMID: 12907133](#)
- 96:**Omega-3 treatment of childhood depression.**  
Nemets, Hanah, et al. *American Journal of Psychiatry*, Vol. 163, June 2006, pp. 1098-1100
- 97 **Fish consumption, depression, and suicidality in a general population.**  
Tanskanen, Antti, et al. *Archives of General Psychiatry*, Vol. 58, May 2001, pp. 512-13 [PMID: 11343534](#)
- 98 **Randomized dose-ranging pilot trial of omega-3 fatty acids for postpartum depression.**  
Freeman, MP, et al. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, Vol. 113, January 2006, pp. 31-35 [PMID: 16390366](#)
- 99**Red cell and plasma fatty acid changes accompanying symptom remission in a patient with schizophrenia treated with eicosapentaenoic acid.**  
Richardson, A.J., et al. *European Neuropsychopharmacology*, Vol. 10, 2000, pp. 189-93 [PMID: 10793321](#)
- 100:**Polyunsaturated fatty acid (fish or evening primrose oil) for schizophrenia.**  
Joy, CB, et al. *The Cochrane Library*, Issue 4, 2000 [PMID: 10796622](#)
- 101:**Activation of TRPV1 in the spinal cord by oxidized linoleic acid metabolites contributes to inflammatory hyperalgesia**  
Amol M. Patwardhana, Phoebe E. Scotlandb, Armen N. Akopiana and Kenneth M. Hargreavesa, [PMID:19843694](#)
- 102:**Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment.**  
BreivikH, et al, *Eur J Pain* 2006 [PMID:16095934](#)
- 103:**Omega-3 fatty acids for neuropathic pain: case series.**  
Ko GD, Nowacki NB, Arseneau L, Eitel M, Hum A. *Clin J Pain*. 2010 Feb;26(2):168-72. [PMID:20090445](#)
- 104:**A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain**  
Robert J. Goldberg a,c, Joel Katz [PMID:17335973](#)
- 105:**Abnormal fatty acid pattern in rheumatoid arthritis - A rationale for treatment with marine and botanical lipids.**  
Navarro, Elisabet, et al. February 2000, pp. 298-303 *Journal of Rheumatology*, Vol. 27 [PMID:10685788](#)

**106:Reduction of cardiovascular risk factors with longterm fish oil treatment in early rheumatoid arthritis.**

Cleland, LG, et al. Journal of Rheumatology, published online August 1, 2006 [PMID:16881100](#)

**107:Antioxidants and fatty acids in the amelioration of rheumatoid arthritis and related disorders.**

Darlington, L. Gail and Stone, Trevor W. British Journal of Nutrition, Vol. 85, March 2001, pp. 251-69 [PMID:11299072](#)

**108:Efficacy of fish oil concentrate in the treatment of rheumatoid arthritis.**

Volker, Dianne, et al. Journal of Rheumatology, Vol. 27, October 2000, pp. 2343-46 [PMID:11036827](#)

**108A:Fish oil and rheumatoid arthritis: antiinflammatory and collateral health benefits.**

Cleland, Leslie G. and James, Michael J. Journal of Rheumatology, Vol. 27, October 2000, pp. 2305-06 (editorial) [PMID:11036821](#)

**109:Linoleate inhibits EPA incorporation from dietary fish-oil supplements in human subjects.**

Cleland, Leslie G., et al. American Journal of Clinical Nutrition, Vol. 55, February 1992, pp. 395-99 [PMID:1310374](#)

**110:Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease.**

Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Aggarwal N, Schneider J, Wilson RS (February 2003). Arch Neurol 60 (2): 194–200. doi:10.1001/archneur.60.2.194. [PMID 12580703](#).

**111: High dietary consumption of trans fatty acids decreases brain docosahexaenoic acid but does not alter amyloid-beta and tau pathologies in the 3xTg-AD model of Alzheimer's disease.**

Phivilay A, Julien C, Tremblay C, Berthiaume L, Julien P, Giguere Y, Calon, F (2009). Neuroscience 159 (1): 296–307. doi:10.1016/j.neuroscience.2008.12.006. [PMID 19135506](#).

**112:Effects of a Saturated Fat and High Cholesterol Diet on Memory and Hippocampal Morphology in the Middle-Aged Rat**

Ann-Charlotte Granholm, Heather A. Bimonte-Nelson, Alfred B. Moore, Matthew E. Nelson, Linnea R. Freeman and Kumar Sambamurti (June 2008).. Journal of Alzheimer's Disease 14 (2): 133-145. [PMID:18560126](#)

**113:American Cancer Society. "Common questions about diet and cancer.**

[Online;16-01-12] [http://www.cancer.org/docroot/ped/content/ped\\_3\\_2x\\_common\\_questions\\_about\\_diet\\_and\\_cancer.asp](http://www.cancer.org/docroot/ped/content/ped_3_2x_common_questions_about_diet_and_cancer.asp).

**114: A prospective study of blood trans fatty acid levels and risk of prostate cancer.**

Jorge, Chavarro; Meir Stampfer, Hannia Campos, Tobias Kurth, Walter Willett & Jing Ma (April 1, 2006). Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. (American Association for Cancer Research) 47 (1): 943. [PMID:18199715](#)

**115:Serum Phospholipid Fatty Acids and Prostate Cancer Risk: Results From the Prostate Cancer Prevention Trial.**

Brasky TM, Till C, et al. Aje.oxfordjournals.org. 2011-04-24. [PMID:21518693](#)

**116:**Hu FB, van Dam RM, Liu S (2001). 2008 Apr 23;4(154):1066, [PMID:18557537](#)

**117:Association between serum trans-monounsaturated fatty acids and breast cancer risk in the E3N-EPIC Study.**

Chajès V, A. Thiébaud CM, et al.(2008). Am. J. Epidemiol 167 (11): 1312–20. doi:10.1093/aje/kwn069. [PMID 18390841](#).

**118:Diet and risk of Type II diabetes: the role of types of fat and carbohydrate.**

Hu FB, van Dam RM, Liu S (2001). Diabetologia 44 (7): 805–817. doi:10.1007/s001250100547. [PMID 11508264](#).

**119:Dietary fat and meat intake in relation to risk of type 2 diabetes in men.** Diabetes care 25 (3): van Dam RM, Stampfer M, Willett WC, Hu FB, Rimm EB

(2002). 417–424. doi:10.2337/diacare.25.3.417. [PMID 11874924](#).

**120: Why fast foods are bad, even in moderation**

Gosline, Anna (2006-06-12). New Scientist.

**121:Six years of fast-food fats supersedes monkeys.**

New Scientist (2556): 21. 2006-06-17.

**122:Trans fat diet induces abdominal obesity and changes in insulin sensitivity in monkeys.**

A.b Kavanagh, K; Jones, et al. Obesity (Silver Spring). 15 (7): 1675–84. doi:10.1038/oby.2007.200. [PMID 17636085](#).

**123:Trans Fat Press Conference.**

e.g. Thompson Tommy G <http://www.hhs.gov/news/speech/2003/030709.html>. , US Secretary of health and human services

**124:Effect of dietary trans fatty acids on the delta 5, delta 6 and delta 9 desaturases of rat liver microsomes in vivo.**

Mahfouz M (1981). Acta biologica et medica germanica 40 (12): 1699–1705. [PMID 7345825](#).

**125:Dietary fatty acid intakes and the risk of ovulatory infertility.**

Chavarro Jorge E, Rich-Edwards Janet W et al. American Journal of Clinical Nutrition 85 (1): 231–237. [PMID 17209201](#).

**126:Trans fats and saturated fats could contribute to depression.**

Roan, Shari (28 January 2011). Sydney Morning Herald.

[Online;16-01-12] <http://www.smh.com.au/lifestyle/wellbeing/food-with-bad-fats-linked-to-depression-study-finds-20110127-1a6vy.html>

**127: High dietary consumption of trans fatty acids decreases brain docosahexaenoic acid but does not alter amyloid-β and tau pathologies in the 3xTg-AD model of Alzheimer's disease.**Phivilay, A.; Julien, C., Tremblay, Berthiaume, L. (March 2009. Journal of Neuroscience 159 (1): 296-307.

[PMID19135506](#)

- 128: **Selective Deficits in the Omega-3 Fatty Acid Docosahexaenoic Acid in the Postmortem Orbitofrontal Cortex of Patients with Major Depressive Disorder.** McNamara, Robert, K.; Chang-Gyu Han et al. (2007). *Biological Psychiatry* 62 (1): 17-24. [PMID:17188654](#)
- 129: **Results from the audit year 2002 London:** Diabetes UK Diabetes UK in collaboration with Royal College of Nursing, Royal College of Paediatrics and Child Health & British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes (2004) *The National Paediatric Diabetes Audit*:
- 130: [Online;16-01-12] <http://nos.nl/artikel/270350-veel-meer-kankerpatienten-in-2020.html>
- 131: **Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention.** *Circulation*. 2009 Feb 17; 119(6): 902-907. Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E, Kris-Etherton P, Rudel LL, Appel LJ, Engler MM, Engler MB, Sacks F. [PMID: 19171857](#)
- 132: **n-6 Fatty acid-specific and mixed polyunsaturate dietary interventions have different effects on CHD risk: a meta-analysis of randomised controlled trials** Christopher E. Ramsden et al. *Br J Nutr*. 2010 Dec;104(11):1586-600 [PMID:21118617](#)
- 133: **Heart risk may cancel out benefits of vegetable oils** [Online;16-01-12] [http://www.foodlog.nl/images/uploads/UK\\_Article-Heart\\_risk\\_may\\_cancel\\_out\\_benefits\\_of\\_vegetable\\_oil\\_Ramsden-2.pdf](http://www.foodlog.nl/images/uploads/UK_Article-Heart_risk_may_cancel_out_benefits_of_vegetable_oil_Ramsden-2.pdf) Jonathan Leake Published: 5 December 2010
- 134: **Animal fats. 5. The component acids of chimpanzee fat** F. D Gunstone Chemistry Department, University of Glasgow
- 135: **Recommended dietary allowance for vitamin E: relation to dietary, erythrocyte and adipose tissue linoleate.** Witting LA, Lee L. *Am J Clin Nutr*. 1975 Jun;28(6):577-83.
- 136: **The relationship of dietary fat to plasma lipid levels as studied by factor analysis of adipose tissue fatty acid composition in a free-living population of middle-aged American men.** Berry EM, Hirsch J, Most J, McNamara DJ, Thornton J. *Am J Clin Nutr*. 1986 Aug;44(2):220-31.
- 137: **Fatty acid composition of subcutaneous adipose tissue and diet in postmenopausal US women.** London SJ, Sacks FM, Caesar J, Stampfer MJ, Siguel E, Willett WC. *Am J Clin Nutr*. 1991 Aug;54(2):340-5.
- 138: **The relation between dietary intake and adipose tissue composition of selected fatty acids in US women.** Garland M, Sacks FM, Colditz GA, Rimm EB, Sampson LA, Willett WC, Hunter DJ. *Am J Clin Nutr*. 1998 Jan;67(1):25-30
- 139: **Comparison of adipose tissue fatty acids with dietary fatty acids as measured by 24-hour recall and food frequency questionnaire in Black and White Adventists: the Adventist Health Study.** Knutsen SF, Fraser GE, Beeson WL, Lindsted KD, Shavlik DJ. *Ann Epidemiol*. 2003 Feb;13(2):119-27.
- 140) **Composition of adipose tissue and marrow fat in humans** Jimin Ren,\*† Ivan Dimitrov,\*§§ A. Dean Sherry,\*††† and Craig R. Malloy1\*†§††
- 141: **Essential fatty acids in early life: structural and functional role.** Uauy R, Mena P, Rojas C. *Retina Foundation of the Southwest, Dallas, TX, USA*. 2000 Feb;59(1):3-15.
- 142: [Online;16-01-12] [http://www.nza.nl/104107/141620/Stand\\_van\\_de\\_zorgmarkten\\_2011.pdf](http://www.nza.nl/104107/141620/Stand_van_de_zorgmarkten_2011.pdf) Pag 28
- 143: [Online;16-01-12] [http://nl.wikipedia.org/wiki/Koopt\\_heden\\_Blue\\_Band\\_versch\\_gekarnd](http://nl.wikipedia.org/wiki/Koopt_heden_Blue_Band_versch_gekarnd)
- 144 **Safety Considerations with Omega-3 Fatty Acid Therapy** Harold E. Bays, MD *The American Journal of Cardiology* (www.AJConline.org) Vol 99 (6A) March 19, 2007
- 155 **Docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid are converted by 3T3-L1 adipocytes to N-acyl ethanolamines with anti-inflammatory properties.** Balvers MG, Verhoeckx KC, Plastina P, Wortelboer HM, Meijerink J, Witkamp RF. *Biochim Biophys Acta*. 2010 Oct;1801(10):1107-14. Epub 2010 Jun 27.
- 156 **Resolvins RvE1 and RvD1 attenuate inflammatory pain via central and peripheral actions** Zhen-Zhong Xu Ling Zhang Tong Liu Jong Yeon Park Temugin Berta Rong Yang Charles N Serhan & Ru-Rong Ji *Nature Medicine* aop, (2010)
- 157 **Identification of hepoxilin A3 in inflammatory events: A required role in neutrophil migration across intestinal epithelia** Randall J. Mrsny, Andrew T. Gewirtz, Dario Siccardi, Tor Savidge, Bryan P. Hurley, James L. Madara, and Beth A. McCormick (2004). [PMID 15123795](#).
- 158 **Isoprostanes, novel eicosanoids that produce nociception and sensitize rat sensory neurons** Evans AR, Junger H, Southall MD, et al. (2000). *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 293 (3): 912-20. [PMID 10869392](#).
- 159 **Epoxyeicosatrienoic acids (EETs): metabolism and biochemical function** Spector AA, Fang X, Snyder GD, Weintraub NL (January 2004) *Prog Lipid Res* 43 (1): 55-90. doi:10.1016/S0163-7827(03)00049-3. [PMID 14636671](#).
- 160 [Online;16-01-12] <http://nl.wikipedia.org/wiki/Mesolithicum>
- 161 [Online;16-01-12] **The One Hundred Year Osteopathic Wars** [http://www.connective.org/sites/default/files/Burning brain.pdf](http://www.connective.org/sites/default/files/Burning%20brain.pdf)

## Verklarende woordenlijst

*Competitieve opname inhibitie:* Twee nutriënten ( of meerdere), die afhankelijk zijn van dezelfde enzymen / opname routes kunnen elkaars opname proces negatief beïnvloeden wanneer er een grote dysbalans bestaat in de inname tussen die twee nutriënten

*Energieprocent:* Het percentage van de calorieën van het nutriënt berekend over de totaal ingenomen calorieën. Bijvoorbeeld: 10 energieprocent verzadigd vet betekent dat 10% van de calorieën afkomstig is uit verzadigd vet.

*Eicosanoïden:* Een verzamelnaam voor een veelvoud aan verschillende hormoonachtige stoffen met een zeer complexe en tevens korte levensduur.

De processen die worden gemedieerd door eicosanoïden zijn het best samen te vatten als; "het bewaken van de celhomeostasie"

Onder de groep eicosanoïden vallen onder andere

*Resolvines,* Voorbeeld: ResolvinD2 remt cellulaire inflammatie<sup>156</sup>

*Leukotrienen,* Voorbeeld: LTA<sup>4</sup>, LTB<sup>4</sup> veroorzaakt bronchoconstrictie

*Tromboxanen,* Voorbeeld: Thromboxane A2 speelt een rol in de trombocytenagregatie en vasoconstrictie

*Hepoxilines,* Voorbeeld: HepA3 medieert de migratie van neutrofielen in het gastro intestinale systeem<sup>157</sup>

*Isoprostanen,* Voorbeeld: F2 Isoprostanen augmenteren pijnperceptie<sup>158</sup>

*Lipoxines,* Voorbeeld: lipoxin A4 stimuleert fagocytose / chemotaxis

*Epilipoxines,* Voorbeeld: Epilipoxines werken anti-inflammatoir

*Epoxyeicosatrienoic acids:* EETs veroorzaken vasodilatatie<sup>159</sup>

*Endocannoboiden:* o.a. gemoedstoestand, gedrag, inflammatie

*Fenotype:* Alle invloeden van buitenaf zorgen er samen met het genotype voor hoe het organisme eruit ziet.

*Genotype:* De verzameling eigenschappen van het individu die is geërfd van beide ouders en is vastgelegd in de genenpool

### Hormonale celcommunicatie

*Intracrien:* Celcommunicatie binnen in de cel

*Autocrien:* Celcommunicatie via celwandmembraan aan zichzelf

*Paracrien:* Celcommunicatie naar het omliggende weefsel ( lokaal)

*Telecrien:* Celcommunicatie over langere afstand vaak naar een orgaan of orgaansysteem

*Homeostase:* Door middel van een complex communicatiesysteem wordt het milieu intérieur constant gehouden, interne en externe stressoren worden gecompenseerd. Het begrip homeostase werd door de Amerikaanse fysioloog Walter Bradford Cannon geïntroduceerd en gedefinieerd (The Wisdom of the Body, 1932)

*Isomeren:* Zijn stoffen met dezelfde molecuulformule, maar een andere structuurformule

*LCPUFA:* Long Chain Poly Unsaturated Fatty Acid ( lange keten meervoudig onverzadigd vetzuur) voorbeeld: EPA, DHA, arachidonzuur

*Paleo(litisch) dieet:* Ook wel het jager/ verzamelaar dieet genoemd, het dieet/ levensstijl is gebaseerd op reconstructies van het dieet waarop de mens is geëvolueerd. Er worden geen granen, bewerkte oliën en zuivel geconsumeerd, evenals groentesoorten uit de nachtschade familie ( aardappels, peulvruchten).

*SCPUFA:* Short Chain Poly Unsaturated Fatty Acid ( korte keten meervoudig onverzadigd vetzuur) Voorbeeld: Linolzuur of alfa-linoleenzuur



## Voedingsadvies om de balans tussen meervoudige essentiële vetzuren te corrigeren

Het voedingsadvies is er op gericht om de balans tussen de omega 3 en omega 6 vetzuren in een inname verhouding te krijgen van 1:1.

Omega 3 vetzuren zijn o.a. alfa-linoleenzuur en de “visvetzuren” EPA en DHA, omega 6 vetzuren zijn o.a. linozuur en arachidonzuur

Uit reconstructie’s van het dieet waarop we zijn geëvolueerd en uit recente onderzoeken blijkt deze verhouding essentieel voor een optimaal functioneren.

Uit recente voedselmetingen blijkt dat we veel te weinig omega 3 binnenkrijgen en meer omega 6 dan we nodig hebben, dit zet ons lichaam onder andere in een staat van ontsteking.

Kijk voor uitgebreide informatie en onderbouwing op [www.omegabalans.nl](http://www.omegabalans.nl).

1) Gebruik geen plantaardige oliën met een hoog linolzuur percentage om in te bakken, te braden of te frituren,

Gemiddelde percentages linolzuur in een aantal veel gebruikte oliën										
Soort olie	Saffloer	Zonnenbloem	maïs	sojaboon	Walnoot	Pinda	Lijnzaad	olijf	palm	kokosnoot
%LA	78	68	59	51	51	32	15	10	10	2

Alternatief: Olijfolie, Roomboter, Geklaarde roomboter(Ghee), Kokosnootolie

2) Gebruik geen / zo min mogelijk produkten waar oliën met een hoog linolzuurpercentage in zit verwerkt

Voorbeelden: Pindakaas, Pindasaus, Emulsiesausen als mayonaise, bernaise, “salades” als kip kerrie, selerie, etc.

Let op produkten in blik of pot die als bewaarolie zonnebloemolie bevatten zoals; zongedroogte tomaten of tonijn in zonnebloemolie, chips ( zoutjes)

3) Gebruik dierlijke produkten als vlees, vis, eieren het liefst van biologische oorsprong

Eet liever een beetje kwaliteitsvlees dan een grote hoeveelheid “kiloknaller” of “plofkip” vlees.

Kies voor Omega 3 eieren of biologische vrije uitloop eieren.

Maiskippen en maiseieren hebben een luxe uitstraling , maar mais bevat zeer veel linolzuur en is normaal geen voer voor kippen, postelein (omega 3 rijk) wel

4) Gebruik geen / zo min mogelijk gefrituurde produkten, patat, kroketen etc, deze nemen een deel van het plantaardige bakvet op waar ze vaak in worden gefrituurd. (een maaltijd uit de frituur bevat 4 maal de dagelijks hoeveelheid die nodig is)

Wanneer dit soort produkten in de oven worden bereid bevatten ze minder omega 6.

Kies liever voor ongebrande en ongezouten noten, de meeste notenzaken branden noten niet maar frituren deze in pinda of zonnebloemolie.

5) probeer brood (omega 6 rijk) in de middag om te ruilen voor een maaltijdsalade (omega 3 rijk) met b.v courgette, ui, feta, tomaat, paprika, noten,zalm, advocado, plakje vleeswaren, etc.

Gebruik als dressing geen slasaus of andere saus op basis van plantaardige olie maar neem liever olijfolie of basalmico azijn etc.

Probeer brood in de ochtend om te ruilen voor fruit, of biogarde met fruit

6) Eet veel bladgroenten met een hoog ALA gehalte zoals sla, spinazie, kijk voor een overzicht van de vetzuurgehaltes van de diverse groente’s op [www.omegabalans.nl](http://www.omegabalans.nl)

7) Wanneer vis wordt gegeten kies er dan voor om dit rauw te eten (haring, zalm, tonijn) of om het kort te stomen of te bakken in wat roomboter, omega 3 vetzuren kunnen slecht tegen verhitting.

Lekkerbekjes of kibbeling worden gefrituurd in linolzuurrijke oliën en vervolgens geconsumeerd met een linolzuurrijke saus (emulsie sausen op basis van zonnebloemolie), eet dit liever niet

Visconsumptie legt een grote druk op de ecologische keten, profiteer daarom maximaal van vis door zo weinig mogelijk omega 3 verloren te laten gaan door het verkeerde bereidingsproces.

8) Voor het optimaal functioneren van de enzymen en systemen die nodig zijn voor de verwerking van omega 3 is het belangrijk om:

- Matig koolhydraten in te nemen, zo min mogelijk toegevoegde suiker of produkten met veel suiker (vruchtensap, frisdrank)
- Als vochtinname hoofdzakelijk voor water te kiezen

9) Wanneer u kiest voor een omega 3 preparaat overweeg dan een preparaat op basis van algen, dit legt een minder grote druk op de al overbeviste oceanen.