

# Omega-3 vetzuren: essentieel bij metabool syndroom

Over de hele wereld heeft het metabool syndroom epidemische vormen aangenomen, mede door de obesogene samenleving en aanvullende factoren zoals chronische stress, roken en medicijngebruik. Erfelijke aanleg speelt een rol, maar omgevingsfactoren zijn meestal doorslaggevend voor het ontstaan van het metabool syndroom.

**D**e langeketen omega-3 vetzuren EPA (eicosapentaëenzuur) en DHA (docosahexaëenzuur) zijn essentieel voor de gezondheid, en een lage inname van deze vetzuren predispooneert tot het metabool syndroom. Resultaten uit wetenschappelijk onderzoek onderstrepen het belang van omega-3 vetzuren bij de behandeling van het metabool syndroom. Omega-3 vetzuren gaan onder meer metabole ontsteking en neuro-inflammatie tegen, belangrijke factoren in de pathofysiologie van deze aandoening. Verbetering van de omega-3 vetzuurstatus behoort tot de standaardbehandeling van het metabool syndroom.

## Metabool syndroom: een groeiend probleem

Metabool syndroom is een combinatie van sterk met elkaar samenhangende, metabole risicofactoren voor een reeks (welvaarts) ziekten, waaronder type II-diabetes, hart- en vaatziekten, kanker, osteoporose, depressie en dementie.<sup>1</sup> Over de hele wereld heeft metabool syndroom epidemische vormen aangenomen, mede door de obesogene samenleving die ongezone eet- en leefgewoonten bevordert (veel eten, sterk geraffineerde voeding van lage kwaliteit, hoge alcoholconsumptie, weinig lichaamsbeweging) en aanvullende factoren zoals chronische (psychosociale) stress, roken, blootstelling aan (milieu)toxines en medicijngebruik (waaronder corticosteroiden en anticonceptiepill).<sup>2,3</sup> Erfelijke aanleg



Veel ongezond en ongebalanceerd eten is mede de oorzaak van chronische laaggradige ontstekingen.

speelt weliswaar een rol, maar omgevingsfactoren zijn meestal doorslaggevend voor het ontstaan van het metabool syndroom. In Nederland kampt inmiddels 34% van de mannen en 24% van de vrouwen tussen 30 en 70 jaar met metabool syndroom; het merendeel van hen heeft overgewicht (BMI 25-30 kg/m<sup>2</sup>) of is obees (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>).<sup>4</sup> Ook bij kinderen en jongvolwassenen komt metabool syndroom steeds vaker voor.

## Diagnose metabool syndroom

Iemand heeft metabool syndroom wanneer is voldaan aan minimaal drie van de volgende vijf criteria:<sup>1</sup>

- Abdominale (viscerale) obesitas: middelomtrek ≥ 102 cm bij mannen en ≥ 88 cm bij vrouwen;
- Verhoogde triglyceridenspiegel: ≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l), en/of gebruik van medicatie tegen hypertriglyceridemie;
- Verlaagde HDL-cholesterolspiegel: < 1,0 mmol/l (40 mg/dl) bij mannen, < 1,3 mmol/l (50 mg/dl) bij vrouwen, en/of gebruik van medicatie voor verhoging van de HDL-spiegel;
- Verhoogde bloeddruk: bloeddruk ≥ 130 / ≥ 85 mmHg en/of gebruik van bloeddrukverlagende medicatie;
- Verhoogde nuchtere bloedglucose (insulineresistentie): ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) en/of behandeling voor type II-diabetes.

## Pathofysiologie

Chronische laaggradige ontsteking (perifeer en in de hersenen), toename van de (viscerale) vetmassa, atherogene dislipidemie, insulineresistentie en chronische stress zijn belangrijke, elkaar versterkende factoren in de pathofysiologie van metabool syndroom.<sup>5</sup> Afhankelijk van wat wetenschappers als centrale problematiek zien, wordt het metabool syndroom ook insulineresistentiesyndroom genoemd (insulineresistentie als aanjager), een chronische ontstekingsziekte (ontstoken vetweefsel als aanjager) of hersenziekte (neuro-inflammatie als aanjager).<sup>6-8</sup> Omega-3 vetzuren (met name eicosapentaëenzuur en docosahexaëenzuur uit vette vis) spelen een belangrijke rol bij de preventie



De omega-3 vetzuren uit vette vis spelen een belangrijke rol bij de preventie en behandeling van het metabool syndroom.

en behandeling van het metabool syndroom. Hun werking is gebaseerd op het verbeteren van de structuur en functie van celmembranen en het beïnvloeden van celstofwisseling, genexpressie en signaalroutes.<sup>5,9,10</sup> Een tekort aan omega-3 vetzuren is kenmerkend voor het metabool syndroom.<sup>3,5</sup>

### Metabole ontsteking

Veel, ongezond en ongebalanceerd eten (met name een hoge inname van geraffineerde koolhydraten, fructose, verzadigde vetten, zout, alcohol en omega-6 vetzuren en een lage inname van voedingsvezels, omega-3 vetzuren en andere essentiële nutriënten), samen met inactiviteit en chronische stress, veroorzaakt chronische laaggradige ontsteking (metabole ontsteking of meta-inflammatie). Met name ontsteking van (abdominaal) vetweefsel levert een belangrijke bijdrage aan systemische laaggradige ontsteking.<sup>11</sup> Bij een positieve energiebalans is het subcutane vetweefsel niet in staat alle overtollige energie op te slaan. Er vindt vetophoping plaats in de buikstreek (abdominaal vet) en organen zoals lever en spieren (ectopisch vet), die mede daardoor insulineresistent worden.

‘De grote toevoer van vetzuren naar de lever leidt tot leververvetting en atherogene dislipidemie’

In overladen, hypertrofisch vetweefsel is de synthese van adipo(cyto)kines onregelmatig, waardoor de balans tussen anti- en pro-inflammatoire adipokines doorslaat naar de laatste categorie.<sup>12</sup> Infiltratie van (M1-)macrofagen in vetweefsel leidt tot een hoge productie van pro-inflammatoire cytokines zoals IL-1 $\beta$  (interleukine-1 $\beta$ ), IL-6, TNF- $\alpha$  (tumornecrosefactor- $\alpha$ ). Daarnaast spelen neutrofielen, T- en B-lymfocyten en eicosanoiden een rol in het ontstekingsproces.<sup>13</sup> Door ontsteking van vetweefsel stijgt de spiegel van vrije vetzuren in het bloed. De grote toevoer van vetzuren naar

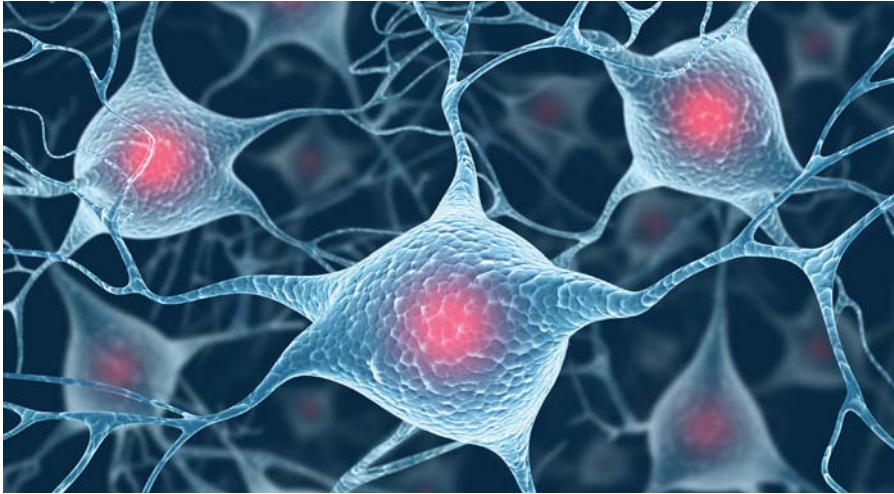
de lever leidt tot leververvetting en atherogene dislipidemie (hypertriglyceridemie, lage HDL-spiegel, kleine atherogene LDL-deeltjes). Ontstoken vetweefsel en leververvetting zijn belangrijke oorzaken van insulineresistentie.<sup>12</sup>

### Afname metabole ontsteking door omega-3 vetzuren

Omega-3 vetzuren remmen chronische laaggradige ontsteking op verschillende manieren. Door verbetering van de balans tussen omega-6 en omega-3 vetzuren in celmembranen (in onder meer vetweefsel) daalt de productie van pro-inflammatoire eicosanoiden (serie-2 prostaglandines en tromboxanen en serie-4 leukotriënen) uit arachidonzuur ten gunste van anti-inflammatoire eicosanoiden (serie-5 leukotriënen, serie-3 prostaglandines en tromboxanen) uit EPA.<sup>5,9</sup> In adipocyten zorgen omega-3 vetzuren tevens voor een betere balans tussen anti- en pro-inflammatoire adipokines.<sup>12</sup> Daarnaast remmen EPA en DHA de productie van pro-inflammatoire cytokines door (M1-)macrofagen door remming van NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa B).<sup>9,12</sup> Omega-3 vetzuren remmen NF- $\kappa$ B-activering in macrofagen door binding aan de receptor GPR120 (G protein-coupled receptor 120) en door remming van de TLR-4 (toll-like receptor-4) signaalroute.<sup>14</sup>

### Omega-3 vetzuren remmen NLRP3 inflammasoom

Immuuncellen, zoals macrofagen, bezitten gespecialiseerde receptoren die moleculaire patronen van microben of schadelijke (endogene) stoffen kunnen herkennen, waaronder membraangebonden *toll-like receptors* (TLR's) en intracellulaire *nod-like receptors* (NLR's).<sup>11</sup> NLRP3 (*nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat containing NLR, pyrin domain containing 3*) is een NLR-receptor in macrofagen die wordt geactiveerd door metabole stress waaronder een verhoogde bloedglucose- en urinezuurspiegel, toename van zuurstofradicalen, geoxideerd LDL-cholesterol, ceramiden en verzadigde vetten.<sup>11</sup> De NLR-receptor maakt deel uit van het NLRP3-inflammasoom, een cytoplasmatisch eiwitcomplex dat de activiteit van caspase-1 stimuleert en daarmee de productie van pro-inflammatoire cytokines, waaronder IL-1 $\beta$  en IL-18. Het NLRP3-inflammasoom is onder meer actief in vetweefsel, lever, alvleesklier, bloedvaten en hersenen.<sup>11,12</sup> De ontstekingsroute vormt een verbinding tussen stofwisseling en immuunsysteem en speelt een belangrijke rol in de pathogenese van insulineresistentie, obesitas,



Neuronen in de hypothalamus functioneren alleen goed als de celmembranen voldoende omega-3 vetzuren bevatten.

type II-diabetes, jicht, atherosclerose, kanker en de ziekte van Alzheimer.<sup>11, 15-18</sup> Onderzoekers vermoeden sterk dat EPA en DHA metabool syndroom en daarmee geassocieerde ziekten mede tegengaan door remming van het NLRP3 inflammasoom.<sup>11, 19</sup>

### Ontstekingsremmende protectines, resolvines en maresines

Tevens worden uit DHA zogeheten protectines (PD1, PDX), maresines (MaR1) en D-serie resolvines (RvD1-RvD6) gevormd en uit EPA E-serie resolvines (RvE1, RvE2).<sup>13, 20</sup> Deze autacoïden (weefselhormonen) zorgen ervoor dat ontstekingsprocessen onder controle worden gebracht en worden beëindigd. Er zijn sterke aanwijzingen dat de synthese van met name van DHA-afgeleide protectines, resolvines en maresines toeneemt in weefsels met metabole ontsteking, waaronder vetweefsel, lever, skeletspieren, darmen en hersenen. De vorming en activiteit van deze autacoïden is afhankelijk van voldoende aanbod van langeketen omega-3 vetzuren.<sup>13</sup> Afname van chronische laaggradige ontsteking is geassocieerd met verbetering van de glucosetofwisseling. In een diermodel voor obesitas en type II-diabetes zorgde intraperitoneale toediening van RvD1 voor significante verlaging van de nuchtere bloedglucosespiegel en verbetering van de glucosetolerantie. Deze effecten gingen gepaard met sterke afname van (M1-)macrofagen in vetweefsel en navenante verlaging van pro-inflammatoire cytokines.<sup>13</sup>

### Neuro-inflammatie: aanjager metabool syndroom

Voedsel is overal voorhanden en te veel

## ‘Ontstoken vetweefsel en leververvetting zijn belangrijke oorzaken van insuline-resistentie’

eten is daardoor heel gemakkelijk. Als lichaamscellen te veel voedingsstoffen (koolhydraten, vetten, aminozuren) moeten verwerken, raken mitochondriën (celorganellen die energie produceren in de vorm van ATP), endoplasmatisch reticulum (celorganellen die verantwoordelijk zijn voor de synthese van eiwitten) en lysosomen (celorganellen die zorgen voor autofagie, het opruimen van celafval) sterk overbelast. Deze intracellulaire stress zorgt voor oxidatieve stress en activering van de pro-inflammatoire signaalroute NF- $\kappa$ B, wat kan leiden tot apoptose.<sup>6</sup> Er is toenemend wetenschappelijk bewijs dat (door overeten geïnduceerde) neuro-inflammatie, met name in de (mediobasale) hypothalamus, een centrale rol speelt in de pathogenese van metabool syndroom.<sup>6, 7, 21</sup> Perifeer geproduceerde ontstekingsmediatoren, die in beperkte mate de bloed-hersen-barrière kunnen passeren, en lokaal geproduceerde ontstekingsmediatoren en geactiveerde

astrocyten en microgliacellen dragen bij aan neuro-inflammatie.<sup>6, 22</sup> De hypothalamus reguleert onder meer eetlust, energiebalans, koolhydraat- en vetstofwisseling en bloeddruk. Neuro-inflammatie in dit hersengebied kan leiden tot toename van de eetlust en verstoring van de glucose- en vetstofwisseling en bloeddrukregulatie.<sup>6, 7, 21</sup> Neuro-inflammatie wordt tegengegaan door omega-3 vetzuren, mede door remming van NF- $\kappa$ B.<sup>6, 21, 23</sup>

### Insulinegevoeligheid hersenen

Daarbij is belangrijk dat omega-3 vetzuren invloed hebben op de insulinegevoeligheid van hersenweefsel; bij een hoger gehalte EPA en DHA neemt het aantal insulinerceptoren en daarmee de insulinegevoeligheid toe. Neuronen in de hypothalamus, die veel receptoren voor insuline en IGF (*insulin-like growth factor*) bezitten, functioneren alleen goed als de celmembranen voldoende omega-3 vetzuren bevatten. In de hersenen zorgt insuline onder meer voor remming van de eetlust, verlaging van de gluconeogenese in de lever, beïnvloeding van het belonings- en motivatiesysteem en verbetering van geheugen en aandacht. Verder is insuline- en IGF-signalering in neuronene en gliacellen van belang voor neuronale groei en overleving, genexpressie, eiwitsynthese, vorming van cytoskelet en synapsen, neurotransmitteractiviteit en neuronale plasticiteit.<sup>6, 24</sup> Verstoring van insuline signaalroutes in de hersenen (mogelijk in gang gezet of versterkt door een tekort aan omega-3 vetzuren) speelt niet alleen een rol bij het metabool syndroom, maar ook bij hersenziekten, zoals de ziekte van Alzheimer, majeure depressie en schizofrenie.<sup>7, 22, 24</sup>

De basis van het metabool syndroom wordt mogelijk al vroeg in het leven gelegd. Een lage inname van DHA (en EPA) tijdens de foetale en vroege postnatale hersenontwikkeling zou kunnen leiden tot onherstelbare afwijkingen in de hypothalamus die resulteren in metabool syndroom op volwassen leeftijd.<sup>6</sup>

### Verbetering atherogene dislipidemie en afname vetmassa

Omega-3 vetzuren verbeteren atherogene dislipidemie bij het metabool syndroom vooral door dosisafhankelijke verlaging van de nuchtere en postprandiale triglyceridenspiegel. Suppletie met 3-5 g EPA/DHA per dag verlaagt de triglyceridenspiegel met 20-50%, terwijl een dosis van 200-500 mg EPA/DHA per dag leidt tot daling

van de triglyceridenspiegel met 3,1-7,2%.<sup>25</sup> Daarnaast daalt het percentage kleine, atherogene LDL-deeltjes en kan de HDL-spiegel licht stijgen met 5%.<sup>26</sup> Omega-3 vetzuren stimuleren lipolyse (afbraak van triglyceriden tot glycerol en vetzuren) en remmen lipogenese (vorming van triglyceriden) en leververvetting.<sup>5, 12, 26, 27, 28</sup> Een belangrijk werkingsmechanisme is regulatie van de genexpressie van alle vier metabole nucleaire receptoren die de triglyceridenspiegel beïnvloeden: LXR (*liver X receptor*), FXR (*farnesoid X receptor*), HNF- $\alpha$  (*hepatocyte nuclear factor- $\alpha$* ) en PPAR- $\alpha, \beta, \gamma$  (*peroxisome proliferator-activated receptors  $\alpha, \beta$  en  $\gamma$* ).<sup>29</sup> Mede door het stimuleren van de biogenese van mitochondriën neemt de vetzuuroxidatie in weefsels toe.<sup>5, 12</sup> In vetweefsel remmen EPA en DHA de differentiatie van pre-adipocyten en bevorderen ze apoptose van adipocyten.<sup>30</sup> Al met al verschuift de balans van vetopslag naar vetverbranding en afname van de vetmassa. Verhoging van de inname van omega-3 vetzuren helpt om sneller af te vallen, vooral in combinatie met een (caloriebeperkt) dieet.<sup>5, 12, 27, 30, 31</sup>

### Afname insulineresistentie

Omega-3 vetzuren dragen bij aan verbetering van de insulinegevoeligheid door remming van metabole ontsteking, afname van de vetmassa en de triglyceridenspiegel en toename van de adiponectinespiegel.<sup>5, 12, 27</sup> Tevens hebben omega-3 vetzuren een direct effect op insulinegevoelige weefsels. Doordat omega-3 vetzuren de plaats innemen van omega-6 vetzuren en verzadigde vetten in fosfolipiden van celmembranen verbetert de vloeibaarheid van de celmembranen, neemt het aantal insulinerceptoren toe en verbetert de insulinewerking. In een studie met premenopauzale vrouwen met overgewicht of obesitas resulteert supplementie met 1,3 g EPA en 2,9 g DHA per dag gedurende 12 weken in significante toename van de insulinegevoeligheid.<sup>27</sup> Er zijn aanwijzingen dat supplementie met omega-3 vetzuren de kans verlaagt op type II-diabetes bij mensen met het metabool syndroom.<sup>12</sup>

### Klinisch relevante bloeddrukverlaging

Langeketen omega-3 vetzuren verlagen de bloeddruk, met een groter effect bij hypertensie of een hoog-normale bloeddruk. Het effect van EPA en DHA op de bloeddruk is weliswaar gematigd, maar statistisch significant en klinisch relevant.<sup>9, 32</sup>

<sup>33</sup> In een meta-analyse van 70 gerando-

miseerde klinische studies is berekend dat supplementie met EPA en DHA, vergeleken met placebo, leidt tot afname van de systolische en diastolische bloeddruk met gemiddeld 1,52 en 0,99 mmHg. De bloeddruk daalt het sterkst bij onbehandelde hypertensie (SBD -4,51 mmHg, DBD -3,05 mmHg).<sup>33</sup> Een dagdosis van 1-2 g EPA/DHA verlaagt alleen de systolische bloeddruk, terwijl een dagdosis vanaf 2 g ook invloed heeft op de diastolische bloeddruk; bij hypertensie is het aan te bevelen circa 3-4 g EPA/DHA per dag in te nemen.<sup>32, 33</sup> Een belangrijk werkingsmechanisme is verlaging van de perifere vasculaire weerstand door verbetering van de endotheel-afhankelijke vaatverwijding (mede door verhoging van endotheliaal stikstofoxide).<sup>33-36</sup> Omega-3 vetzuren remmen de vorming van tromboxaan-A<sub>2</sub>, dat vaatvernauwing en plaatjesaggregatie bevordert, en stimuleren de vorming van prostacycline I<sub>3</sub>, dat zorgt voor vaatverwijding en remming van plaatjesaggregatie. Daarnaast verlagen omega-3 vetzuren de bloeddruk door remming van ACE (*angiotensin-converting enzyme*), verlaging van angiotensine II en stimulering van het parasympatische zenuwstelsel (met verlaging van de hartslag). Ook remmen omega-3 vetzuren de expressie van TFG- $\beta$  (*tumor growth factor- $\beta$* ), een cytokine dat bij hypertensie is ver-

hoogd en is geassocieerd met vasculaire remodelering, myocardhypertrofie en nierfibrose.<sup>34-35, 37</sup> DHA heeft mogelijk een grotere invloed op bloeddruk, hartritme en vasculaire functie dan EPA.<sup>35</sup>

### Chronische stress

Chronische (psychosociale) stress predisponert tot het metabool syndroom.<sup>3, 38, 39</sup> Het metabool syndroom veroorzaakt chronische stress.<sup>5</sup> Beide kunnen leiden tot depressie en cognitieve achteruitgang.<sup>22, 24, 40-43</sup> In deze vicieuze cirkel is chronische laaggradige ontsteking en neuro-inflammatie een belangrijke verbindende factor, die bestreden kan worden met langeketen omega-3 vetzuren.<sup>6, 7, 8, 22, 39, 40, 44</sup> Daarbij zijn er aanwijzingen dat omega-3 vetzuren de stressbestendigheid verbeteren.<sup>45, 46, 47</sup> Ook in dit kader is een goede voorziening van omega-3 vetzuren vanaf de conceptie van belang. Dieronderzoek suggereert dat stress in het vroege leven kan leiden tot overgewicht en het metabool syndroom op volwassen leeftijd (metabole programmering) en dat deze associatie wordt versterkt bij een tekort aan omega-3 vetzuren.<sup>48</sup>

De literatuurreferenties vindt u hier: [www.voedingswaarde-vakblad.nl/over-het-tijdschrift/voedingswaarde-online](http://www.voedingswaarde-vakblad.nl/over-het-tijdschrift/voedingswaarde-online).



Naast ongezonde eet- en leefgewoonten kan (psychosociale) stress een factor zijn die bijdraagt aan het ontstaan van het metabool syndroom.