

# Eicosapentaeenzuur of EPA



Wouter de Jong en Aldert Hoogland

Het meervoudig onverzadigde vetzuur eicosapentaeenzuur (EPA) behoort tot de omega-3-vetzuren. Het lichaam kan vanuit het essentiële vetzuur alfa-linoleenzuur (ALA) EPA aanmaken. Dit proces is echter afhankelijk van diverse tussenstappen en vindt in de praktijk maar moeizaam plaats. Daarom is EPA een (voorwaardelijk) essentieel vetzuur en hebben veel mensen baat bij inname van extra EPA. Meervoudig onverzadigde vetzuren zijn een onmisbaar bestanddeel van de celmembranen en zijn de bouwstenen van hormonen en hormoonachtige stoffen, de eicosanoiden. Deze eicosanoiden spelen een rol bij onder andere het immuunsysteem, ontstekingsreacties en het regelen van de bloeddruk.

Wouter de Jong is voedingsdeskundige en heeft een grote belangstelling voor gezondheid.

Ir. Aldert Hoogland (foto) studeerde Voeding van de Mens aan de Wageningen Universiteit en is nu orthomoleculair voedingskundige. Hij publiceert regelmatig over de invloed van nutriënten op de gezondheid.

## Bronnen en opname

EPA komt voor in vis, vooral in vette vissoorten zoals zalm, haring, makreel, sardines en ansjovis. Vis(olie) bevat meestal ongeveer 1,5 tot 2 keer zoveel EPA als DHA (docosapentaeenzuur). Mosselen en andere schaaldieren zijn tevens een bron van EPA. Ook in niet-gekweekt wild komt EPA in kleine hoeveelheden voor. In al deze bronnen is EPA in de vorm van een triglyceride aanwezig. Het lichaam bouwt EPA echter in de celmembranen in als fosfolipide, er is dus een omzettingssap vereist. Krillolie en plankton (marine phytoplankton) bevatten EPA als fosfolipide. Hoewel krill en plankton minder EPA bevatten per gram vergeleken met vis en schaaldieren wordt deze EPA wel beter opgenomen (zie kader krillolie). DHA kan via delta-4-desaturase omgezet worden in EPA. Op deze wijze kan DHA ook voor een deel in de EPA-behoefte van het lichaam voorzien.

### Krillolie - EPA en DHA als fosfolipiden

Alle celmembranen in het lichaam bestaan voor het overgrote deel uit fosfolipiden. In visolie bestaan de vetzuren (in natuurlijke vorm) voor 100% uit triglyceriden. Deze vorm moet in het lichaam worden omgezet in fosfolipiden. Krillolie bevat de omega-3-vetzuren EPA en DHA reeds in de belangrijke fosfolipidenvorm. Hierdoor kan krillolie veel lager worden gedoseerd dan visolie. Door de rijkdom aan fosfolipiden en de krachtige antioxidanten, zoals astaxanthine, is krillolie ook stabiel dan visolie. Met name de hersenen bevatten veel fosfolipiden en zijn dus gebaat bij krillolie-suppletie. Krillolie wordt gewonnen uit kleine garnaalachtige schaaldiertjes (*Euphasia superba*) die in grote aantallen leven in de koude poolwateren.

## Samenstelling celmembranen

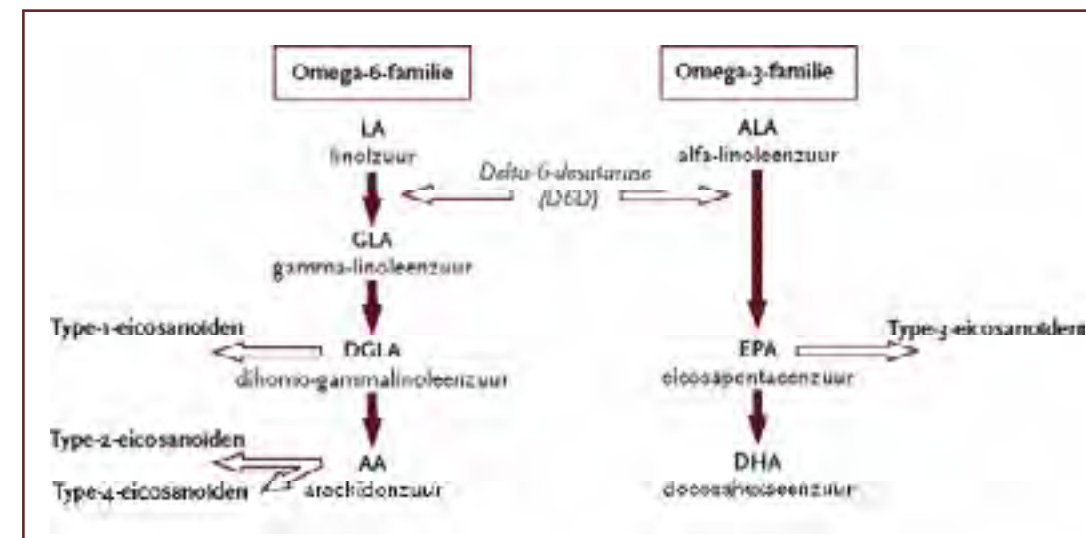
De celmembranen hebben een bepaalde vetzuurcapaciteit, waarbij de samenstelling afhankelijk is van de aanvoer van vetzuren met de voeding [2,3]. Bepaalde vetzuren maken de celmembranen stugger dan wel vloeibaarder. Hoe vloeibaarder de celmembranen zijn, hoe beter de communicatie tussen de cellen kan plaatsvinden, de zogenaamde intercellulaire communicatie. Ook de prikkelgeleiding en de receptorfunctie is beter als de celmembranen relatief vloeibaar zijn. Het eten van langketenige vetzuren zoals EPA en DHA zorgt voor vloeibare celmembranen. EPA neemt in de celmembranen de plaats in van arachidonzuur.

*"Hoe vloeibaarder de celmembranen zijn, hoe beter de communicatie tussen cellen kan plaatsvinden"*

Bij de productie van de cyclo-oxygenasen (COX-enzymen) en lipoxygenasen (LOX-enzymen) bepaalt de vetzuursamenstelling in de celmembranen de balans tussen ontstekingsremmende en ontstekingsbevorderende eicosanoiden. Deze enzymen worden namelijk vrijgemaakt uit de celmembranen als daar reden toe is, zoals bij een ontstekingsreactie. Daarnaast wordt de fagocytose, de antigeenactiviteit en de signalering van T-cellen beïnvloed door de vetzuursamenstelling van immuuncellen [3].

## Indicaties

**Remmen van ontstekingen:** EPA is een voorloper van speciale hormoonachtige stoffen, de eicosanoiden (prostaglandinen, leukotriënen, tromboxanen). Deze stoffen zijn belangrijke stofwisselingsregulatoren, ze worden geproduceerd als lokale signaalstoffen tussen cellen. Uit EPA wordt de groep type-3 (prostaglandinen en tromboxanen) en 5 (leukotriënen) eicosanoiden gemaakt, die anti-inflammatoir en



tromboseremmend zijn. Als er veel EPA en DHA in de celmembranen aanwezig is, leidt dit tot een hogere productie van type-3-eicosanoiden (met een ontstekingsremmend effect) ten opzichte van de type-2-eicosanoiden (met een ontstekingsbevorderend effect). Type-2-eicosanoiden zijn afkomstig uit arachidonzuur, een omega-6-vetzuur. Omdat DHA omgezet kan worden naar EPA (via DPA), heeft DHA wellicht ook enige ontstekingsremmende werking.

EPA modificeert de vorming van di-homo-gammalinoleenzuur (DGLA) naar arachidonzuur, en daarmee de conversie van arachidonzuur naar onder andere type-2-prostaglandinen (PGE<sub>2</sub>). EPA kan binnen fysiologische grenzen arachidonzuur vervangen in de celmembranen en hiermee ook de productie van type-2-eicosanoiden verlagen [3]. Tevens competeert EPA met arachidonzuur voor COX- en LOX-enzymen. Zo zorgt EPA voor een verlaagde expressie van COX2 en 5-LOX [4].

**Verhoogd CRP:** het C-reactief proteïne (CRP) is een stof die in het bloed gemeten kan worden en die indicatief is voor de mate van ontsteking. Het wordt geproduceerd in de lever en bij een ontsteking neemt de concentratie binnen 6-8 uur toe. De hoeveelheid omega-3-vetzuren blijkt een relatie te hebben met de CRP-waarde. Uit een studie met 443 vrouwelijke Japanse studenten blijkt dat er een onafhankelijke omgekeerde relatie bestaat tussen de inname van omega-3-vetzuren en de hoogte van het CRP in het bloed [5].

Uit een epidemiologische studie blijkt dat lage CRP-waarden eveneens geassocieerd zijn met de inname van alfa-linoleenzuur en oliezuur (bijv. olijfolie), maar de betrokken personen kenmerkten zich in deze studie ook door een hoge inname van EPA en DHA. Behalve de combinatie van vetzuren zou de verlaging van CRP dus ook puur het gevolg kunnen zijn van de hoge inname van EPA en DHA [6]. Bij 401 mannen en 570 vrouwen allen ouder dan zeventig jaar werd het CRP bepaald. Via een vragenlijst werd het voedingspatroon nagegaan. Hoe hoger de consumptie van omega-3-vetzuren was, des te minder was er sprake van een hoog CRP-gehalte. Uit de studie bleek ook dat zelfs hoge doseringen omega-3-vetzuren het CRP-gehalte nog verder kon verlagen [7].

## Verontreiniging in visolie

Sommige vissoorten bevatten hoge gehalten aan giftstoffen zoals dioxines, PCB's, benzo(a)pyreen en zware metalen. Deze giftstoffen zijn vooral in de vetfractie aanwezig. Ten onrechte wordt er vervolgens verondersteld dat ook visolie veel van deze contaminanten zou bevatten. Visolieproducten van goede kwaliteit hebben echter een zuivering ondergaan waarbij deze contaminanten voor een groot deel worden verwijderd.

**Ziekte van Crohn:** EPA bleek in een systematische review van de Cochrane Collaboration de terugkeer van de symptomen van de ziekte van Crohn uit te stellen. De effectieve dosis EPA die gebruikt werd om de remissie van de darmziekte uit te stellen lag tussen de 1,2-1,8 gram per dag [8].

**Depressie:** mensen met een depressie hebben significant lagere bloedspiegels van EPA in vergelijking met niet-depressieve mensen. Uit een reviewstudie blijkt dat de visconsumptie de kans op depressie verlaagt en dat bij depressie verlaagde celmembranenwaarden gevonden worden van omega-3-vetzuren [9]. Er blijkt een relatie te zijn tussen de fosfolipidensamenstelling van de celmembranen en de verhouding van dopaminerge, serotonerge en cholinerge neurotransmitters [2]. EPA blijkt de 5-HT (serotonine)-receptor te kunnen beïnvloeden en daarmee de mentale staat [10]. Mensen die Prozac (werkzame stof Fluoxetine-HCl) nemen, hebben baat bij het nemen van EPA. Behandeling met fluoxetine + EPA blijkt superieur ten opzichte van de behandeling met alleen fluoxetine. Dit blijkt uit een studie onder zestig patiënten met een ernstige depressieve stoornis. De gebruikte dosering was 1000 mg EPA en 20 mg fluoxetine gedurende acht weken [11].

**Schizofrenie:** vooral EPA heeft positieve effecten bij de behandeling van schizofrenie. Uit autopsies blijkt dat mensen met schizofrenie verlaagde waarden hebben van bepaalde omega-6- en omega-3-vetzuren, waaronder EPA. Ook blijkt er regelmatig een niet goed functionerend vetzuurmetabolisme aanwezig te zijn [2]. Schizofrene personen die gedurende zes maanden twee gram EPA per dag kregen, hadden een betere mentale staat [10].

**Stemmingswisselingen:** in een review werd gekeken bij welke mentale aandoeningen omega-3-vetzuren effectief zijn. EPA blijkt in het algemeen beter te werken bij stemmingswisselingen dan DHA [12]. >>

De onderzoekers geven wel aan dat er niet enkel aan monotherapie gedacht moet worden. Ze geven aan dat de meest veelbelovende onderzoeksterreinen voor omega-3-vetzuren aandacht, angst en stemmingswisselingen zijn.

**Astma:** cellen van 21 astmatische volwassenen werden in een laboratorium op een medium behandeld met pure EPA, pure DHA, een EPA-rijk medium en een DHA-rijk medium. De productie van LT-B<sub>4</sub>, prostaglandine D<sub>2</sub>, TNF-alfa en interleukine-1- $\beta$  werd gemeten. De pure EPA en het EPA-rijke medium bleken de productie van bovenstaande stoffen veel meer te remmen dan DHA. De onderzoekers van de studie concluderen dat hoe hoger het EPA-gehalte in visolie is, hoe groter het ontstekingsremmende effect [13].

## Interacties

EPA heeft de eigenschap bloedklontering tegen te gaan. Bij mensen die medicijnen gebruiken die de bloedstolling (trombose) beïnvloeden (bijv. aspirine) of mensen die een tekort hebben aan vitamine K kunnen bij zeer hoge doseringen EPA (> 5 gram/dag, incl. DHA) interne bloedingen ontstaan.

## Bescherming stabiliteit

EPA is een sterk meervoudig onverzadigd vetzuur. Hierdoor kan het makkelijk verbindingen aangaan met zuurstof en op die manier oxideren. Ranzig geworden EPA (geoxideerde EPA) heeft de eigenschappen van een vrije radicaal en is dus toxisch. Bij de inname van hoge doseringen EPA is het om die reden essentieel om tevens een vetoplosbaar antioxidant te gebruiken. Vitamine E is hiervoor de meest aangewezen antioxidant. Vitamine E bestaat uit een familie van vier tocoferolen (alfa,  $\beta$ , gamma, delta) en vier tocotriënolen (idem). Bij langdurige suppletie van één van deze tocoferolen (vaak D-alfa-tocopherol) ontstaat een disbalans. Het is daarom belangrijk om een vitamine-E-complex te kiezen. Dit staat soms bij de ingrediënten vermeld als gemengde tocoferolen.

## Vorm

EPA-supplementen zijn verkrijgbaar als triglyceride, ethyl-ester en als gere-esterificeerde triglyceride. Bij ethylesters wordt het vetzuur losgemaakt van de glycerolketen en wordt het vetzuur wat verkregen moet worden (bijv. EPA, DHA, GLA) met ethanol (alcohol) veresterd met een ethylgroep. Op deze manier kan een product verkregen worden met een zeer hoog gehalte aan één specifiek vetzuur. Na opname moet de ethyl-EPA echter eerst door de lever worden opgebouwd tot een triglyceride voordat het lichaam er effectief over kan beschikken.

In een studie naar de beschikbaarheid van diverse vormen van EPA blijkt de plasmawaarde van ethyl-EPA na inname 50% lager te zijn in vergelijking met inname van de triglyceridevorm [14]. Ook uit een andere studie bij 72 volwassenen werd gevonden dat ethylesters een significant lagere biobeschikbaarheid hebben vergeleken met triglyceriden. In het onderzoek wordt aangegeven dat ethylesters een sterke oxidatie van vetzuren in de lever geven waardoor meer enzymactiviteit noodzake-

lijk is. De auteurs noemen als mogelijke verklaring dat lipase ethylesters minder en langzamer omzet dan triglyceriden [15]. Visoliecapsules met EPA/DHA als ethylester werden vergeleken met EPA/DHA uit zalm. De ethyl-EPA blijkt twee maal minder effectief en de ethyl-DHA negen maal minder effectief in het verhogen van de EPA/DHA-plasmawaarden in vergelijking met de EPA/DHA uit zalm [16]. Om een product te krijgen met een hoog EPA- of DHA-gehalte kan de EPA/DHA van het glycerolmolecuul verwijderd worden, gekoppeld aan een ester, weer losgekoppeld worden en vervolgens weer gekoppeld worden aan een triglyceride. Producten die dit proces ondergaan hebben, worden gere-esterificeerde triglyceriden genoemd. Uiteindelijk worden alle vormen in het lichaam omgezet in de fosfolipidevorm. <<

## Referenties

1. di Giuseppe R, de Lorgeril M, Salen P, et al. Alcohol consumption and n-3 polyunsaturated fatty acids in healthy men and women from 3 European populations. *Am J Clin Nutr*. 2008 Dec 3. [Epub ahead of print]
2. du Bois TM, Deng C, Huang XF. Membrane phospholipid composition, alterations in neurotransmitter systems and schizophrenia. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2005;Jul,29(6):878-88
3. Calder PC. Immunomodulation by omega-3 fatty acids. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids Volume 77, Issues 5-6, November-December 2007, Pages 327-335*
4. Calder PC. n-3 Polyunsaturated fatty acids and inflammation: From molecular biology to the clinic. *Lipids* 2003;Volume 38, Number 4 / April
5. Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, et al. Total n-3 polyunsaturated fatty acid intake is inversely associated with serum C-reactive protein in young Japanese women. *Nutr Res*. 2008 May;28(5):309-14
6. Yoneyama S, Miura K, Sasaki S, et al. Dietary intake of fatty acids and serum C-reactive protein in Japanese. *J Epidemiol*. 2007 May;17(3):86-92
7. Niu K, Hozawa A, Kuriyama S, et al. Dietary long-chain n-3 fatty acids of marine origin and serum C-reactive protein concentrations are associated in a population with a diet rich in marine products. *American Journal of Clinical Nutrition* 2006 July;Vol. 84, No. 1, 223-229
8. Turner D, Zlotkin SH, Shah PS, et al. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.:CD006320
9. Peet M. Eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia and depression: rationale and preliminary double-blind clinical trial results. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003; 69(6):477-85
10. Yao JK, Magan S, Sonel AF, et al. Effects of omega-3 fatty acid on platelet serotonin responsivity in patients with schizophrenia. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*. 2004, Sep;71(3):171-6
11. Jazayeri S, Tehrani-Doost M, Keshavarz SA, et al. Comparison of therapeutic effects of omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid and fluoxetine, separately and in combination, in major depressive disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2008 Mar;42(3):192-8
12. Ross BM, Seguin J, Sieswerda LE. Omega-3 fatty acids as treatments for mental illness: which disorder and which fatty acid? *Lipids Health Dis*. 2007 Sep 18;6:21
13. Mickleborough TD, Tecklenburg SL, Montgomery GS, et al. Eicosapentaenoic acid is more effective than docosahexaenoic acid in inhibiting proinflammatory mediator production and transcription from LPS-induced human asthmatic alveolar macrophage cells. *Clinical Nutrition*. Published online ahead of print 2 December 2008
14. Beckermann B, Beneke M, Seitz I. Comparative bioavailability of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid from triglycerides, free fatty acids and ethyl esters in volunteers. *Arzneimittelforschung*. 1990 Jun;40(6):700-4
15. Dyerberg J, Madsen P, Moller J, et al. Bioavailability of n-3 Fatty Acid Formulations In n-3 Fatty Acids: Prevention and Treatment in Vascular Disease, 1995 (Verona-Springer Verlag, London): p. 216-217
16. Visioli F, Rise P, Barassi MC, et al. Dietary intake of fish vs. formulations leads to higher plasma concentrations of n-3 fatty acids. *Lipids*, 2003, 38(4): p. 415-8.