

Enzyminduktion der Delta-6-Desaturase zur Optimierung der EPA- und DHA-Konversion

Dietmar Rösler*
Norbert Fuchs*
Bodo Kuklinski**
Gertrude Markolin*

Zusammenfassung

Durch Zufuhr pflanzlicher Omega-3-Fettsäuren lässt sich der körpereigene EPA/DHA-Spiegel nur geringfügig erhöhen, da nur eine minimale endogene Konversion möglich ist. Die Literaturangaben reichen von 5% bis 10% Umwandlungsrate von Alpha-Linolensäure zu EPA. Die Umwandlungsrate zu DHA soll nur ca. 0,5% betragen. Umso interessanter erscheinen daher neue Daten, wonach durch Zufuhr von pflanzlichem Öl die Serumspiegel von Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure um 73% bzw. 62% angehoben werden konnten. Man geht davon aus, dass durch begleitende Zufuhr von Spurenelementen und Vitaminen als Cofaktoren der Desaturasen und Elongasen eine Aktivitätssteigerung jener Enzyme erzielt werden kann, die für die Umwandlung verantwortlich sind.

Einleitung

Wurden ungesättigte Fettsäuren in der Ernährungsmedizin noch vor wenigen Jahrzehnten unspezifisch mit dem Begriff „Vitamin F“ zusammengefasst, differenziert man heute die ungesättigten Fettsäuren nach der endständigen Position der Doppelbindung in Omega-3-, Omega-6- und Omega-9- und diese nach der Anzahl der Doppelbindungen in einfach-, mehrfach- und hochungesättigte Fettsäuren. Ein auch heute noch gebräuchlicher Sammelbegriff für all diese ungesättigten Fettsäuren ist die Bezeichnung „Essentielle Fettsäuren“ (EFS), da der humane Organismus weder Omega-3-, noch Omega-6-Fettsäuren (und Omega-9-Fettsäuren nur partiell) de novo synthetisieren kann [1].

Die biochemischen und physiologischen Grundfunktionen der EFS sind denkbar mannigfaltig. Sie spielen eine elementare Rolle in der Hämatopoese, im erythrozytären Sauerstoff- und CO₂-Transport, in der strukturellen Ausstattung sämtlicher zellulären und intrazellulären Biomembranen, in der Struktur und Funktionalität des zentralen und peripheren Nervensystems, aber auch im kybernetischen Wechselspiel der endogenen Ausbildung der pro- und anti-inflammatorischen Prostaglandine und Leukotriene sowie in der Biosynthese der Thromboxane [2, 3].

Entsprechend vielfältig sind auch die klinischen Beschwerdebilder, die mit einer Unterversorgung oder einer Dysbalance der unterschiedlichen Omega-3-, Omega-6- und Omega-9-Fettsäuren assoziiert werden. Neurologische Leistungsschwächen wie AD(H)S, demenzielle Erkrankungen wie Alzheimer, dermatologische Probleme wie Atopische Dermatitis und Seborrhöen, kardiovaskuläre Erkrankungen, allergische Diathesen, aber auch entzündliche und degenerative Erkrankungen des Skelett-Apparates zeigen im Labor häufig auch Norm-Abweichungen im Fettsäuren-Status [2, 4–11]. Ist der humane Organismus zwar nicht in der Lage, Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren de novo aus gesättigten Fettsäuren zu synthetisieren, so kann er sehr wohl die jeweiligen „Fettsäure-Präkursoren“ Alpha-Linolensäure (ALA, C18:3, w3) und Linolsäure (LA, C18:2, w6) mit zusätzlichen Doppelbindungen ausstatten und durch Addition von C2-Bruchstücken verlängern. Die dazu befähigten desaturierenden Enzyme sind als Desaturasen, jene zur Elongation als Elongasen bekannt (Abb. 1) [2]. Die Enzyme zur Umwandlung essentieller Fettsäuren zu Prostaglandinen und Thromboxanen werden als COX (Cyclooxygenasen), jene zur Biosynthese der Leukotriene als LOX (Lipoxygenasen) bezeichnet [12].

Der Stoffwechsel der EFS ist somit nicht nur von der Zufuhr der jeweiligen Fettsäure-Fraktion (Omega-3 oder Omega-6) geprägt, sondern auch vom Desaturierungsgrad und der Kettenlänge der beiden Species (ALA, EPA oder DHA aus der Omega-3-Reihe bzw. LA, GLA, DHGLA, AA aus der Omega-6-Reihe).

Bisher publizierte Untersuchungen deuten darauf hin, dass sich die enzymatischen Aktivitäten der Desaturasen und Elongasen nach dem alimentären Angebot an Omega-3- oder Omega-6-Fettsäuren richten. Ist also die Ernährung Omega-6-dominiert, so wird von den zugeführten Fetten und Ölen auch vorwiegend der „Omega-6-Präcursor“ Linolsäure schrittweise zu Gamma-Linolensäure (GLA), Dihomo-Gamma-Linolensäure (DHGLA) und Arachidonsäure (AA) desaturiert und elongiert. Mit zunehmendem Anteil am pflanzlichen „Omega-3-Präcursor“ Alpha-Linolensäure (ALA) dagegen werden die Desaturasen- und Elongasen-Aktivitäten vermehrt auf die Umwandlung

der Omega-3-Fraktion verlagert. Die Umwandlungs-raten von ALA zu EPA und DHA werden nach aktu-ellen Erkenntnissen als heterogen angegeben [13]. Es wird damit gerechnet, dass höchstens 5–10% der ALA effektiv in längerkettige mehrfach ungesättigte Fettsäuren der n-3 Reihe umgewandelt werden. Von Burdge et al. werden die Umwandlungs-raten von ALA zu EPA mit 8%, und von ALA zu DHA mit maximal 4% bei Männern angegeben [14]. Bei Frauen konnten wesentlich höhere Umwandlungs-raten nachgewie-sen werden. 21 % der mit der Nahrung aufgenomme-nen ALA wurden in EPA umgewandelt, 9% in DHA [15]. Die Erkenntnisse über die Umwandlungs-raten von ALA in EPA und DHA haben zur allgemein verbreitete Empfehlung, 2 mal wöchentlich Fisch zu konsu-mieren, geführt. EPA und DHA kommen bekanntlich ja nur in Fisch- und Algenölen (teilweise auch im Wild) vor [13, 16, 17].

Im Rahmen der vorliegenden Pilot-Studie wurde der Fokus auf die enzymatische Aktivität jener Bioka-talysatoren gelegt, die für die Metabolisierung der Omega-3-Fettsäure ALA verantwortlich sind. Es sollte objektiviert werden, ob es möglich ist, durch gezielte Enzym-Induktion die Aktivität der Delta-6- und Delta-5-Desaturasen sowie jene der Elongasen zu erhöhen. Als Parameter für diese Induktion wurden die Serum-spiegel von Alpha-Linolensäure, Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure bestimmt, sowie die EFS/ GFS-Ratio (Ratio aus polyungesättigten Fettsäuren/ gesättigten Fettsäuren) und die Omega-6/Omega-3-Ratio.

Methoden

Das Projekt wurde als offene, monozentrische, pro-spektive Untersuchung an einem Zentrum in Öster-reich im Zeitraum von März 2019 bis April 2019 durchgeführt. In die Studie eingeschlossen wurden 10 gesunde ProbandInnen, die in den letzten 3 Mona-ten weder VitaminMineral Supplemente angewendet, noch an einer anderen Studie teilgenommen hatten. Eine Einnahmecompliance von unter 80% war hierbei ebenso wie eine akute Erkrankung und Nebenwirkun-gen in Bezug auf das Studienpräparat ein Ausschluss-kriterium. Der Untersuchungszeitraum betrug nur 30 Tage. Die ProbandInnen erhielten über einen Zeit-raum von 1 Monat ein Mikronährstoffsupplement zur Enzym-Induktion, bestehend aus mehrfach ungesät-tigten Fettsäuren und Vitaminen und Spurenelemen-ten. Die Zusammensetzung des Prüfpräparates geht aus Tab. 1 hervor.

Es wurde jeweils morgens und abends, unmittelbar vor den Mahlzeiten je eine Kapsel MultiVitaminMine-ral und eine Kapsel mit mehrfach ungesättigten Fett-säuren mit etwas Flüssigkeit verzehrt.

Es erfolgte vor Start der Supplementation (T1) und nach einer Supplementationperiode von einem

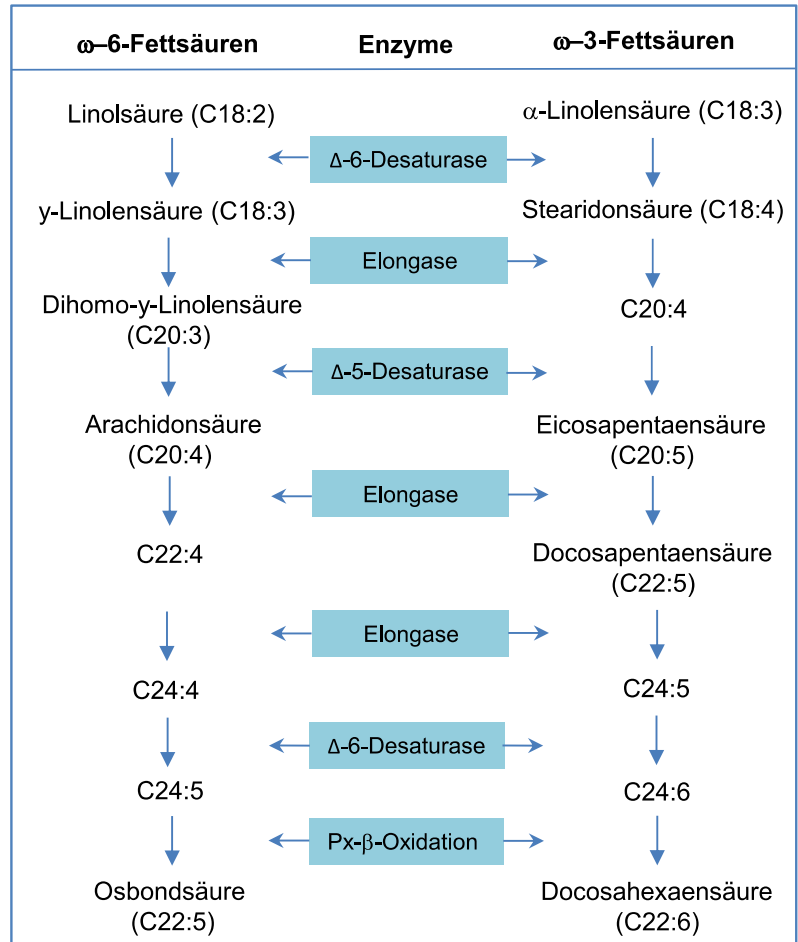


Abb. 1 Metabolisierung der mehrfach ungesättigten Fettsäuren [2]

Monat (T2) eine Blutabnahme mit Analyse des Fett-säurespektrums. Dabei wurde ein vollständiges Fettsäureprofil erstellt. Im Hinblick auf die präventi-onsmedizinische Relevanz wurden folgende Parame-ter in die statistische Auswertung aufgenommen: Serumspiegel von Alpha-Linolensäure in mg/l (ALA), Serumspiegel von Eicosapentaensäure in mg/l (EPA), Serumspiegel von Docosahexaensäure in mg/l (DHA), sowie der Quotient polyungesättigter/gesättigter Fettsäuren (EFS/GFS) und der Quotient Omega-6/ Omega-3 (O-6/O-3).

Die Blutabnahme erfolgte nüchtern und morgens, um einen etwaigen alimentären Bias zu vermeiden. Sämt-liche Probanden waren zu beiden Zeitpunkten gesund und in gutem Allgemeinzustand. Die Laboranalyse erfolgte in einem externen unabhängigen Labor.

Es wurde eine deskriptive Datenanalyse vorgenom-men. Die Daten wurden mit Lage- und Streuungspa-rametern beschrieben (Mittelwert mit Standardfehler und Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum). Zur Überprüfung der Veränderungen wurde ein t-Test für abhängige Stichproben (t-Test for paired samples) durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde mit p<0,05 festgelegt. Es werden die Signifi-kanzniveaus mit * p<0,05 und ** p<0,01 dargestellt.

Inhaltsstoffe MultiVitaminMineral Kapseln	pro Tagesdosis (= 2 Kapseln)	RDA*
Vitamine		
Beta Carotin	4,8 mg	–
Vitamin B1 (Thiamin)	2,2 mg	200 %
Vitamin B2 (Riboflavin)	2,8 mg	200 %
Vitamin B3 (Niacin)	32 mg	200 %
Vitamin B5 (Pantothensäure)	12 mg	200 %
Vitamin B6 (Pyridoxol)	2,8 mg	200 %
Vitamin B7 (Biotin)	100 mcg	200 %
Vitamin B9 (Folsäure)	400 mcg	200 %
Vitamin B12 (Cobalamine)	5 mcg	200 %
Vitamin C	240 mg	300 %
Vitamin D3 (Calciferole)	20 mcg	400 %
Vitamin E (Tocopherol)	36 mg	300 %
Vitamin K (Phytomenadion)	75 mcg	100 %
Spurenelemente		
Zink	20 mg	200 %
Eisen	7 mg	50 %
Mangan	0,5 mg	25 %
Kupfer	500 mcg	50 %
Jod	75 mcg	50 %
Selen	55 mcg	100 %
Molybdän	50 mcg	100 %
Chrom	40 mcg	100 %
Weitere wertbestimmende Faktoren		
Citrus-Extrakt	67 mg	–
enthält Bioflavonoide	40 mg	–
Inhaltsstoffe Mehrfach ungesättigte Fettsäuren Kapseln		
Wertbestimmende Faktoren		
Leinöl	1.000 mg	-
enthält ALA	383 mg	-
Lecithin (Sojalecithin, Pflanzenöl)	500 mg	-
enthält Phospholipide	150 mg	-
Stutenmilch-Konzentrat	500 mg	-
*RDA (Recommended Daily Allowance) = empfohlene tägliche Zufuhrmenge. Die Werte der Inhaltsstoffe beruhen auf Durchschnittsanalysen.		

Tab. 1 Zusammensetzung des Mikronährstoffsupplements zur Enzym-Induktion

Ergebnisse

ProbandInnenkollektiv

Insgesamt wurden 10 ProbandInnen, 5 Frauen und 5 Männer in die Studie eingeschlossen. Es beendeten 8 von 10 TeilnehmerInnen die Studie planmäßig. Die eingeschlossenen StudienteilnehmerInnen hatten ein Durchschnittsalter von 39,4 Jahren (Min. 22, Max. 63 Jahre).

Zum Zeitpunkt T1 zeigte sich die durchschnittliche Versorgung sämtlicher Probanden mit ALA (MW 0,19 mg/l \pm 0,028 SEM) und DHA (MW 87,10 mg/l \pm 10,16 SEM) im Normbereich. Die Spiegel von EPA lagen bei 90 % der Probanden unter den Referenzwerten (MW 5 mg/l \pm 1,06 SEM), während nur einer der Probanden initial eine kardiovaskulär protektive O-6/O-3-Ratio von <4 erreichte (MW 5,6 \pm 0,4 SEM). Keiner der Probanden zeigte eine adäquate Versorgung mit polyungesättigten im Verhältnis zu gesättigten Fettsäuren (MW 0,67 \pm 0,02 SEM).

Zum Zeitpunkt T2 nach 30 Tagen lagen die ALA-Spiegel, trotz täglicher Zufuhr, niedriger als initial (MW 0,16 mg/l \pm 0,026 SEM). Der Unterschied war jedoch mit $p=0.35$ statistisch nicht signifikant (Abb. 2).

Anders bei den Serumwerten von EPA und DHA, die beide einen statistisch signifikanten Anstieg verzeichnen konnten. EPA stieg auf 8,62 \pm 1,69 SEM ($p<0,05^*$) (Abb. 3) und DHA auf 141,40 \pm 19,47 SEM ($p<0,01^{**}$) (Abb. 4). Ebenso stieg der EFS/GFS-Quotient signifikant auf 0,81 \pm 0,02 SEM ($p<0,01^{**}$) (Abb. 5). Weiters gab es zum Zeitpunkt T2 keinen einzigen Probanden, dessen O-6/O-3-Ratio nicht im kardiovas-

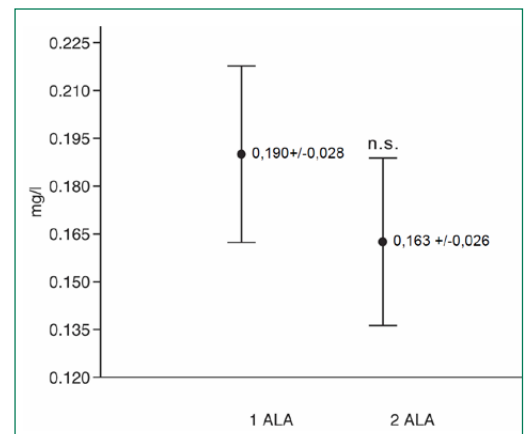


Abb. 2 Alpha-Linolensäure vor (1 ALA) und nach (2 ALA) Supplementation

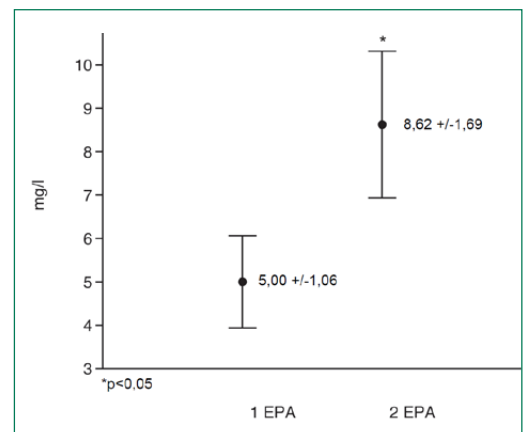


Abb. 3 Eicosapentaensäure (EPA) vor (1 EPA) und nach (2 EPA) Supplementation

	Alpha-Linolensäure (< 10 mg/l)	EPA (10–75 mg/l)	DHA (18–138 mg/l)	Arachidonsäure (3–28 mg/l)	EFS/GFS (1,2–1,5 mg/l)	Omega 6/ Omega 3 (< 4)
1	0,1	2	41	20,3	0,56	5,7
2	0,2	3	92	33,7	0,73	5,4
3	0,1	2	65	27	0,67	5,8
4	0,3	8	107	41,6	0,72	6
5	0,1	3	66	24,3	0,67	6,4
6	0,3	7	105	33,8	0,6	5,4
7	0,1	7	138	21,8	0,77	3,1
8	0,2	4	70	25,6	0,67	6
9	0,2	2	58	22,2	0,67	8
10	0,3	12	129	30,1	0,62	4,2

Tab. 2 Fettstoffwechselprofil der StudienteilnehmerInnen bei Studienstart
 Legende: Referenzwerte in Klammer; Rot: erniedrigt, Blau: erhöht

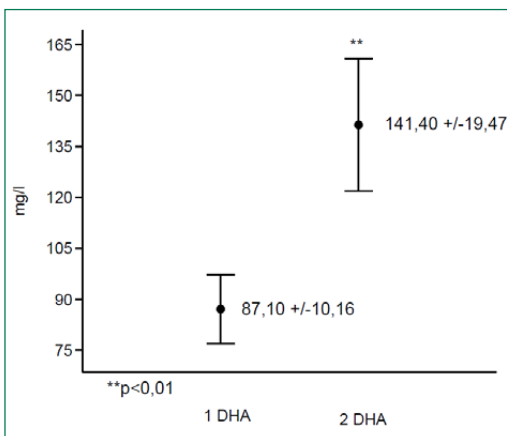


Abb. 4 Docosahexaensäure (DHA) vor (1 DHA) und nach (2 DHA) Supplementation

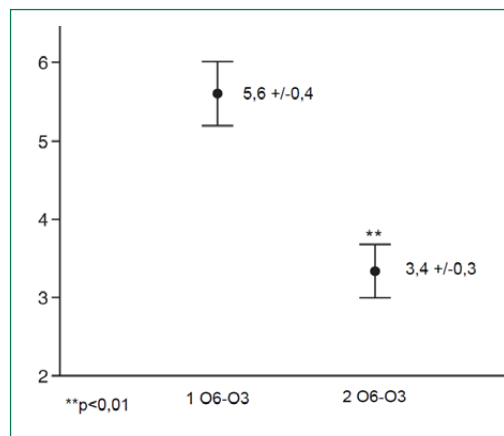


Abb. 6 Entwicklung des Quotienten Omega-6/ Omega-3 vor (1 O6-O3) und nach (2 O6-O3) Supplementation

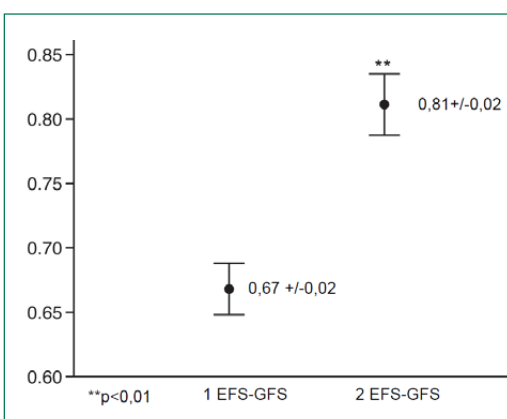


Abb. 5 Quotient EFS/GFS (polyungesättigte Fettsäuren/ gesättigte Fettsäuren)

Diskussion

Das Ziel dieser Pilotstudie war es, die Möglichkeit der Enzyminduktion der Delta-6-Desaturase (D6D) sowie weiterer, korrespondierender Desaturasen und Elongasen mittels eines Mikronährstoffkomplexes zu evaluieren und dabei im Speziellen auf die kardiovaskuläre Protektivität der Omega-6/Omega-3-Ratio (O-6/O-3) einzugehen.

Der Abfall von ALA bei gleichzeitig massivem Anstieg von EPA und DHA nach 30 Tagen Supplementation konnte hierbei deutlich und hochsignifikant die erfolgte Enzyminduktion nicht nur der D6D, sondern sämtlicher in die Konversion der polyungesättigten Fettsäuren involvierten Enzyme (Elongase, D5D) zeigen, da der Anstieg von DHA mit + 62,34% ähnlich stark ausfiel, wie jener von EPA (+ 72,50%). Dabei wurden die bisher postulierten Konversionsraten von 5–10% [13] jeweils mit hoher Signifikanz übertroffen. Der leichte Abfall von ALA (– 14,47%) dürfte in diesem Fall von einem, der höheren Konversionsrate geschuldeten, Mehrverbrauch ausgehen. Das heißt,

kulär protektiven Bereich <4 lag. Die Senkung war statistisch hochsignifikant ($p < 0,01^{**}$) mit einem Mittelwert von $3,4 \pm 0,3$ SEM (Abb. 6).

MW= Mittelwert; SEM = Standard Error of the Mean

dass bei entsprechender Substitution der Co-Faktoren entsprechender Schlüsselenzyme (Elongase, D6D, D5D) die Konversionsrate um das 10-fache steigerbar ist (Tab. 3).

Delta %		
	DHA vor – nach	+ 62,34 %
	EPA vor – nach	+ 72,50 %
	ALA vor – nach	– 14,47 %
	Quotient EFS-GFS	+ 21,45 %
	Quotient O-6/O-3	– 40,41 %

Tab. 3 Prozentuelle Änderung der Fettsäureparameter nach Supplementation (Legende: DHA Docosahexaensäure, EPA Eicosapentaensäure, ALA Alpha-Linolensäure, EFS-GFS Quotient polyungesättigte Fettsäuren/gesättigte Fettsäuren, Quotient O-6/O-3 Quotient Omega-6-Fettsäuren/Omega-3-Fettsäuren)

Darüber hinaus wurde das Verhältnis von polyungesättigten Fettsäuren zu gesättigten Fettsäuren um fast ein Viertel (+ 21,45 %) angehoben, welches jedoch mit einem Mittelwert von $0,81 \pm 0,02$ SEM noch immer deutlich unter 1 lag. Dies widerspiegelt einen bekannten übermäßigen Konsum an gesättigten Fettsäuren [18], wobei hier nicht genauer zwischen den jeweiligen Subgruppen unterschieden wurde. Für eine generelle Empfehlung der vermehrten Zufuhr von polyungesättigten Fettsäuren ist in dieser Studie jedoch die Fallzahl als zu gering anzusehen. Das vom kardiovaskulären Standpunkt bedeutendste Ergebnis dieser Studie betrifft die O-6/O-3-Ratio. Hier fand sich mit einem Mittelwert von $5,6 \pm 0,4$ SEM ein nicht-gefäßprotektiver Ausgangswert in der homogenen Gruppe gesunder Probanden. Nach 30 Tagen Supplementation konnte dieser Wert auf gefäßprotektive $3,4 \pm 0,3$ (MW \pm SEM) hochsignifikant gesenkt werden. Besonders erfreulich war hierbei, dass es in der gesamten Entität keinen einzigen Therapieversager gab und von jedem Probanden ein Wert <4 erreicht wurde. Insgesamt belief sich die erreichte Senkung auf 40,41 %. In der Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen wird eine Ratio von Omega-6/Omega-3-Fettsäuren von 4:1 mit einer um 70% reduzierten Gesamtmortalität beschrieben [17]. Somit kann abschließend konkludiert werden, dass entgegen der bisher gültigen wissenschaftlichen Meinung, die Konversionsrate von ALA zu höher desaturierten Omega-3-Säuren nicht im einstelligen Prozentbereich angesiedelt sein muss, wenn man die jeweiligen biochemischen Begleitvorgänge durch gezielte Substitution der beteiligten Enzyme (Desaturasen und Elongase) physiologisch unterstützt. Auf diese Weise ist die Konversionsrate in diesem Pilotversuch um das 10-Fache steigerbar, was sich in Zukunft nicht nur im gesundheitspolitischen, sondern auch im

ökologischen Kontext bemerkbar machen kann, da es maritime Omega-Quellen als singular wirksame Rohstoffe in Frage stellt und völlig neue Therapieoptionen für Patienten eröffnet.

Diese Aussage wird untermauert von einer überzeugenden Wirksamkeit in der kardiovaskulären Protektivität dieser Pflanzenöl-Mikronährstoff-Kombination durch die hochsignifikante Senkung der O-6/O-3-Ratio, die nach nur 4 Wochen in moderater Dosierung erreicht werden konnte.

*DDr. Dietmar Rösler
Institut für Nährstofftherapie Lungau
Moosham 29
5585 Unternberg | Österreich
T +43 (0)6476.805–600
F +43 (0)6476.805–666
office@intl.at

**Doz. Dr. sc. med. Bodo Kuklinski
Diagnostik- & Therapiezentrum
für umweltmedizinische Erkrankungen
Wielandstraße 7
18055 Rostock | Deutschland

Literatur

- [1] Moser U.: Mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFA). *Schweizer Zeitschrift für Ernährungsmedizin* 2008;4:21–4
- [2] Bayer W, Schmidt K.: Immunmodulatorische Wirkungen essentieller Fettsäuren bei chronisch entzündlichen Erkrankungen. *EHK* 2003;1:12–7
- [3] Gröber U.: Essentielle Fettsäuren. In: *Orthomolekulare Medizin. Ein Leitfadens für Apotheker und Ärzte*. WVG, Stuttgart, 3. Auflage, 2008, S. 166–76
- [4] Beydoun MA, Fanelli Kuczumarski FMT, Beydoun HA, Hibbeln JR, Evans MK, Zonderman AB.: ω -3 fatty acid intakes are inversely related to elevated depressive symptoms among United States women. *J Nutr.* 2013;143(11):1743–52
- [5] Tan ZS, Harris WS, Beiser AS, Au R, Himali JJ, DeBette S, Piskula A, Decarli C, Wolf PA, Vasan RS, Robins SJ, Seshadri S.: Red blood cell omega-3 fatty acid levels and markers of accelerated brain aging. *Neurology* 2012;78(9):658–64
- [6] GISSI-Prevenzione-Investigators: Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Lancet* 1999;354:447–55
- [7] Bang HO, Dyerberg J, Nielsen AB.: Plasma lipid and lipoprotein pattern in Greenlandic West-coast Eskimos. *Lancet* 1971;1(7710):1143–5
- [8] Burr ML.: Lessons from the story of n-3 fatty acids. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:397S–8S
- [9] Schmiedel V.: Omega-3-Fettsäuren – Struktur, Physiologie, Indikationen, Diagnostik und Praxis. *OM&Ernährung* 2018;163:F1-F8

- [10] Saller R, Römer-Lüthi C, Brignoli R, Meier R.: Mehrfach ungesättigte Fettsäuren PUFA: Ein wichtiger Bestandteil in Zellstoffwechsel und Ernährung. *Schweiz Zschr GanzheitsMedizin* 2006;18:384–92
- [11] Glick NR, Fischer MH.: The Role of Essential Fatty Acids in Human Health. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine* 2013;18(4):268–89
- [12] Calder PC: n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(6 Suppl):1505S-19S
- [13] Wehrmüller K, Schmid A, Walther B.: Gesundheitlicher Nutzen von omega-3-Fettsäuren und die Bedeutung von Alp-Produkten für die Zufuhr. *Ernährungs-Umschau* 2008;55:655–61
- [14] Burdge GC, Jones AE, Wootton SA.: Eicosapentaenoic and docosapentaenoic acids are the principal products of alpha-linolenic acid metabolism in young men*. *Br J Nutr.* 2002;88(4):355–63
- [15] Burdge GC, Wootton SA.: Conversion of alpha-linolenic acid to eicosapentaenoic, docosapentaenoic and docosahexaenoic acids in young women. *Br J Nutr.* 2002;88(4):411–20
- [16] Singer O, Wirth M.: Omega-3-Fettsäuren marinen und pflanzlichen Ursprungs: Versuch einer Bilanz. *Ernährungs-Umschau* 2003;50(8):296–306
- [17] Simopoulos AP.: The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother.* 2002;56(8):365–79
- [18] Deutsche Gesellschaft für Ernährung (Hrsg.): *Fetzzufuhr und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten – Evidenzbasierte Leitlinie. Bonn, 2. Version, 2015*