

Die hoogs-onversadigde vetsure: fisiologiese rol en kliniese moontlikhede

M HAAG & M COETZEE

Departement Fisiologie, Universiteit van Pretoria, Posbus 2034, Pretoria 0001
marianne.haag@up.ac.za

UITTREKSEL

Vetsure speel 'n uiters belangrike rol in die fisiologie van die mens. Afgesien daarvan dat vetsure in gestoorde trigliseriede gebruik word vir energieverkaffing, word vetsure vanaf dieetlipiede in plasma vervoer en ingebou in verskeie sellulêre strukture. Die vetsuurprofiel van selmembraanfosfolipiede is bepalend by die funksie van die selmembraan daarin dat dit vloeibaarheid, reseptorfunksie en ook die tipe eikosanoïede wat daaruit gesintetiseer kan word, beïnvloed. Vetsure lewer verder ook hoogs gedifferensieerde insette in sellulêre seintransduksieprosesse en regulering van geentranskripsie. Die steriese konformasie van vetsure speel 'n groot rol hierin: die reguitketting versadigde en trans-vetsure, in vergelyking met die onversadigde vetsure met progressief meer geboë kettings, lei tot 'n verskeidenheid meganismes wat minder positiewe effekte vir ons gesondheid inhou. Die twee belangrikste families van die poli-onversadigde vetsure, naamlik die omega-3 en omega-6 vetsuurgroepe, lei ook tot verskillende effekte in dié verband. Veranderinge in die patroon van dieetvetsuurinnname deur die eeue het gelei tot 'n verhoogde inname van versadigde, trans- en omega-6 vetsure, relatief tot omega-3 vetsure. Kliniese proewe het in die afgelope twintig jaar bewys dat dieetaanvulling met omega-3 vetsure tot verbetering in die simptome van 'n hele aantal toestande wat as leefstylgebonde beskou word, kan lei. Aterosklerose, vetsug, diabetes mellitus tipe 2, depressie, skisofrenie, Alzheimer-siekte, aandagtekort-hiperaktiwiteitsversteuring in jong kinders, sekere tipes kanker, osteoporose in bejaardes en sekere dermatologiese siektes tel onder die versteurings wat op dié manier aangespreek kan word.

ABSTRACT

The highly unsaturated fatty acids: physiological role and clinical possibilities

Fatty acids play a very important role in human physiology. Except for the fact that fatty acids in stored triglycerides can be used for energy production, fatty acids from dietary lipids are transported in plasma and built into various cellular structures. The fatty acid profile of cell membrane phospholipids plays a determining role in the cell membrane in that it influences fluidity, receptor function and the type of eicosanoids that can be synthesised from it. Fatty acids also have highly differentiated inputs in cellular transduction mechanisms and regulation of gene transcription. In this, the steric conformation plays a large role: the straight-chain saturated and trans-fatty acids, when compared with the unsaturated fatty acids with progressively more bent chains, lead to a variety of mechanisms that have less positive effects on our health. In this regard, the two most important families of polyunsaturated fatty acids, the so-called omega-3 and omega-6 fatty acids, also lead to different effects. Changes in the pattern of dietary fatty acid intake through the ages have led to an increased intake of saturated, trans- and omega-6 fatty acids relative to omega-3 fatty acids. Clinical trials during the past twenty years have shown that dietary supplementation with omega-3 fatty acids can lead to an improvement of the symptoms of certain lifestyle-associated disorders. Atherosclerosis, obesity, type 2 diabetes mellitus, depression, schizophrenia, Alzheimer's disease, attention deficit hyperactivity disorder in young children, certain types of cancer, osteoporosis in the elderly and some dermatological disorders are amongst the conditions that can be addressed in this manner.

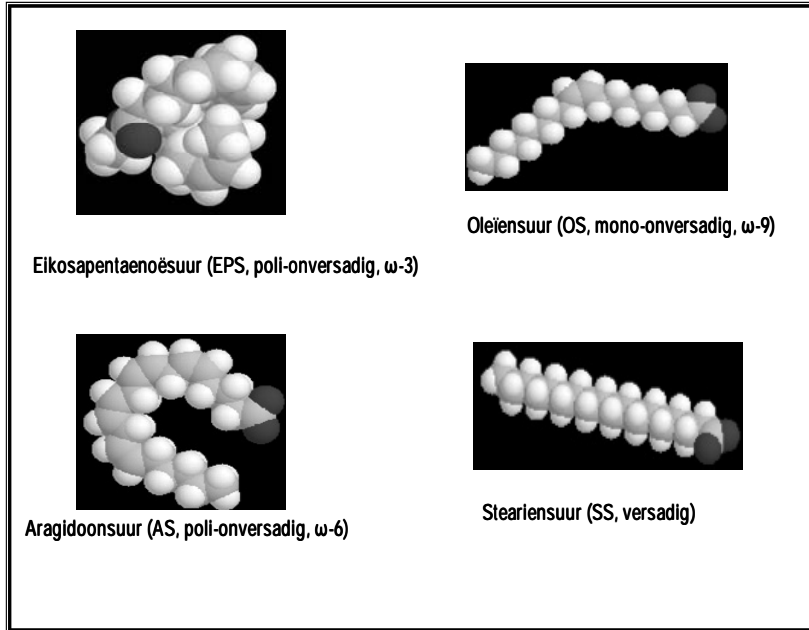
INLEIDING

Die voorkoms van leefstyl- en dieetgeïnduseerde siektetoestande soos kardiovaskulêre siekte, depressie, vetsug, tipe 2 diabetes mellitus en osteoporose is in lande met 'n Westerse leefstyl met rasse skrede aan die toeneem. Hierdie verskynsel is, ten minste gedeeltelik, te wyte aan dieetveranderings deur die millenia. Die primitiewe mens het gedurende die paleolitiese tydperk merendeels van vrugte, neute, bessies, vis en wildsvleis geëet. Hierdie dieet was arm aan versadigde, maar ryk aan poli-onversadigde vetsure, veral van die omega-3 klas.¹ Mettertyd het die mens egter begin om landboutegniese te ontwikkel wat hom in staat gestel het om stapelvoedsels soos koring, rys en mielies, ryker aan die omega-6 klas vetsure, te verbou. Sy kuddes kon ook met hierdie stapelvoedsels gevoer word, en die gehalte van omega-6 vetsure in die vleis wat ingeneem is, het verhoog.² Verder het die inname van sogenaamde trans-vetsure, wat veral gevorm word tydens verhitting (100-250°C)³ en gedeeltelike hidrogenering van olies om hulle smeerbaar te maak, sedert die begin van die industriële tydperk toegeneem.⁴ In hierdie oorsig word gepoog om die vraag te beantwoord hoekom omega-3 en omega-6 vetsure sulke verskillende en verreikende gevolge vir die gesondheid van die mens inhou.

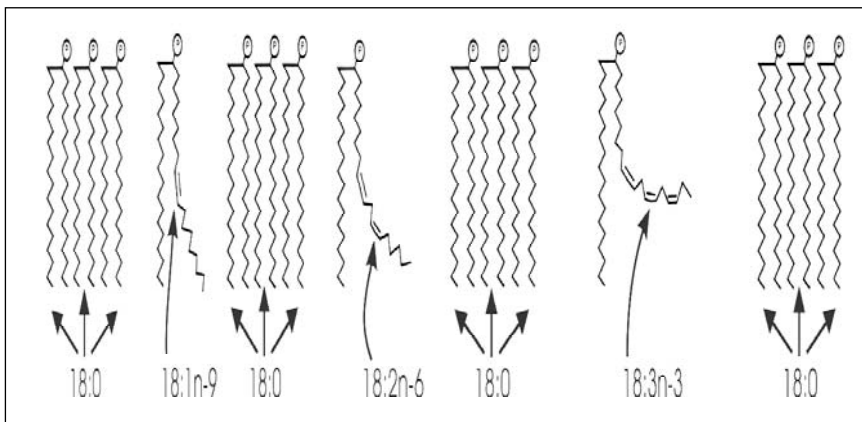
VETSUURSTRUKTUUR EN –METABOLISME

Die belang van vetsuurstruktuur in sellulêre funksie

In die verlede is lipiede, onafhanklik van hulle samestelling, slegs as die liggaam se belangrikste energiebron beskou. Tans word besef dat inname van spesifieke vetsure lei tot hulle verspreiding in elke liggaamsel, met meegaande effekte op selmembraansamestelling en selfunksie, eikosoïedsintese, seintransduksie en geenekspresie.^{5,6} Die graad van onversadigdheid van die vetsuurketting het groot implikasies vir sy steriese konformasie, en uiteindelik vir die funksie daarvan. Versadigde en trans-vetsure het reguit, rigiede kettings. Hoe meer dubbelbindings 'n vetsuur egter bevat, hoe meer geboë word die struktuur daarvan en hoe meer plek neem dit dus in die ruimte in (figuur1).⁷ Verder hou die reaktiwiteit en vloeibaarheid (dit wil sê die "gesondheid") van die selmembraan verband met die graad van onversadigdheid van die vetsure⁵ wat daarin voorkom (figuur2)⁸ en, baie belangrik, word laasgenoemde weer eens deur die inname in die dieet bepaal.



Figuur 1: Die progressiewe invloed van versadiging op vetsuurstruktuur: eikosapentaenoësuur (EPS) en aragidoonsuur (AS) onderskeidelik van die omega-3 en omega-6 vetsuurfamilies, oleïensuur (OS) as verteenwoordiger van die mono-onversadigde vetsure en steariensuur (SS) van die versadigde vetsuurfamilie. Aangepas uit “Steric models of unsaturated fatty acids” op die webwerf van die Universiteit van Arizona, USA (kyk verwysing 7).

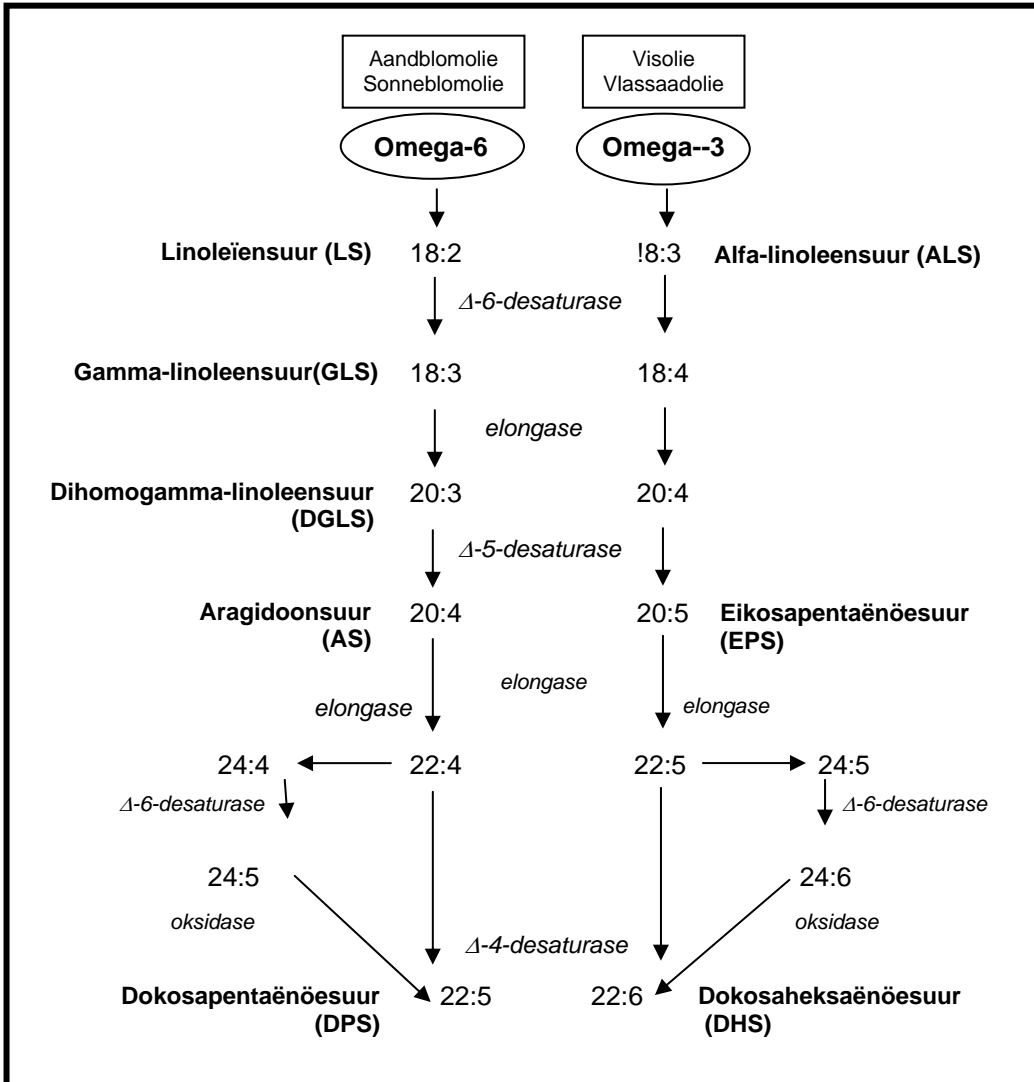


Figuur 2: Die graad van onversadigheid van vetsure in die selmembraanfosfolipiede bepaal die ruimte wat dit inneem in die selmembraan en indirek die vloeibaarheid en reaktiwiteit daarvan. Toestemming verleen deur Medpharm Publikasies met erkenning aan die outeurs (kyk verwysing 8).

Omega-3 en -6 poli-onversadigde vetsuurfamilies

Die lede van die essensiële vetsuurfamilies (figuur 3) het kettinglengtes van 18-22 koolstofatome met 2-6 dubbelbindings. Alle vetsure besit 'n sogenaamde karboksiel- asook metieleinde. Die benaming omega- of n- dui op die aantal koolstofatome vanaf die metieleinde van die vetsuur waar die eerste dubbelbinding in die spesifieke vetsuur gevind word. Die moedervetsure van die omega-3 en -6 vetsuurfamilies is, onderskeidelik, linoleïensuur (LS; C18:2; n-6 of omega-6) en alfa-linoleïensuur (ALS; C18:3, n-3 of omega-3). Linoleïensuur word veral in sonneblomolie, druiwepitolie en soja-olie gevind, terwyl alfa-linoleïensuur word veral in vlassaadolie voorkom (tabel 1). Die lede van omega-6 en omega-3 vetsuurfamilies deel en kompeteer vir dieselfde ensieme en is, in die menslike liggaam, nie omsetbaar in mekaar nie.⁶ Soos in figuur 3⁸ aangetoon, word die moedervetsure progressief onversadig en verleng om meer reaktiewe vetsure te vorm. Die eerste en tempobepalende stap in hierdie pad word deur die ensiem delta-6-desaturase gekataliseer. Hierdie stap is baie sensitief vir veroudering, diabetes mellitus, kanker, stres en virusinfeksies.⁹

Dit is dus belangrik om die sogenaamde hoogs-onversadigde vetsure, stroomaf van die delta-6-desaturase stap (kyk figuur 3), eerder as die moedersubstansie LS en ALS, in die dieet in te sluit. Verdere vetsure wat al vir farmaseutiese doeleindes gebruik is, is gamma-linoleïensuur (GLS; C18:3, n-6 of omega-6) wat veral in aandblomolie voorkom, asook eikosapentaënoësuur (EPS; C20:5, n-3 of omega-3) en dokosaheksaënoësuur (DHS; C22:6, n-3 of omega-3), wat albei in visolies voorkom (tabel 1). Onlangse studies deur Pawlosky et al.¹⁰ het getoon dat in normale volwassenes slegs ongeveer 3,6% van die moedersubstansie ALS na die hoogs-onversadigde DHS omgesit kan word.¹⁰ Die strukture van die belangrike hoogs-onversadigde omega-3 en omega-6 vetsure verskil baie van mekaar, byvoorbeeld EPS in vergelyking met AS (figuur 1), en dus kan uiteenlopende sellulêre effekte van hulle verwag word.



Figuur 3: Die metabolisme van omega-6 en -3 vetsuurfamilies. Die moedersubstansie LS (omega-6) en ALS (omega-3) moet progressief onversadig en verleng word om hulle meer reaktiewe metaboliete AS, EPS en DHS te vorm. Toestemming verleen deur Medpharm Publikasies met erkenning aan die outeurs (kyk verwysing 8).

TABEL 1: Poli-onversadigde vetsuurinhoud van geselekteerde olies. Aangepas uit “Essential fatty acid education” op die webwerf van die National Institutes of Health, USA,” (kyk verw. 119).

Bron	Langketting vetsure (18 C) (mg per 15 ml)		Ultra-langketting vetsure (20-22C) (mg per 15 ml)	
	Omega-6	Omega-3	Omega -6	Omega-3
Vlassaadolie	2240	7980	0	0
Visolie, salm	210	525	92	4657
Visolie, sardyntjies	274	592	239	3096
Visolie, lewertraan	127	254	127	2557
Olyfolie*	1067	81	0	0
Sonneblomolie	8935	0	0	0
Canola-olie	2842	1302	0	0
Soja-olie	6936	925	0	0
Druiwepitolie	9466	14	0	0

* Bevat merendeels oleïensuur (omega-9).

Biologiese aktiwiteit van poli-onversadigde vetsure

Vetsure en hulle metaboliëte het effekte op selmembraanfunksie, eikosanoïedsintese, seintransduksie en geenekspressie. Wat eikosanoïedsintese betref, kataliseer die ensiem siklo-oksigenase die omsetting van sekere onversadigde vetsure na drie prostaglandienfamilies met talle tweede boodskapperfunksies.⁶ Familie 1 wat gesintetiseer word uit dihomogamma-linoleensuur (omega-6), het intermediêre inflammatoriese aktiwiteit. Familie 2, gevorm vanuit AS (omega-6), het hoë inflammatoriese aktiwiteit, terwyl familie 3, afgelei uit EPS (omega-3), anti-inflammatories is.⁶ Verder vorm siklo-oksigenase ook die drie tromboksaanfamilies (van belang in plaatjie-aggregasie en vasokonstriksie) uit vetsure, terwyl lipoksigenase drie leukotrienfamilies (belangrik in allergiese reaksies) uit vetsure kan vorm.⁶ Lipoksigenase vorm ook lipoksien (verdere tweede boodskappers) uit AS.⁶ Onlangs is bewys dat omega-3 vetsure verder in twee nuwe groepe verbindings met anti-inflammatoriese aktiwiteit, naamlik die resolviene en protektiene, omgesit kan word.¹¹

'n Verdere funksie van die vetsure is hulle optrede as tweede boodskappers wat talle metaboliëse bane kan beheer. So byvoorbeeld word die aktiwiteit van verskeie reseptore, proteïenkinases (veral proteïenkinase C) asook adenilaatsiklase deur vetsure beïnvloed.⁸ Laastens kan vetsure optree as ligande vir transkripsiefaktore in die selkern, waardeur uitdrukking van 'n groot verskeidenheid gene van metaboliëse belang gemoduleer kan word. 'n Belangrike voorbeeld in dié verband is die reaksie van poli-onversadigde vetsure met peroksisoom prolifererende-geaktiveerde reseptor (PPAR)-gamma wat die ekspressie van verskeie gene van belang in vetsug beheer.^{12,13}

KLINIESE MOONTLIKHEDE

Menslike ontwikkeling en babavoeding

Die normale voorgeboortelike ontwikkeling van die fetus is afhanklik van beide omega-3 en -6 onversadigde vetsure.¹⁴ AS (omega-6) is onontbeerlik vir groei,¹⁵ terwyl DHS (omega-3) in baie hoë konsentrasies in die retina en grysstof van die brein gevind word en 'n voorvereiste vir normale

kognitiewe^{16,17} en visuele ontwikkeling is.¹⁸ Die plasenta voorsien hierdie belangrike vetsure (dit wil sê selektief DHS, AS, ALS en LS), in hierdie volgorde, aan die ontwikkelende fetus.¹⁹

Moedersmelk voorsien AS en DHS aan die baba.^{20,21} Die insluiting van DHS saam met ALS (die moedersubstans van die omega-3 vetsure) is van groot belang in die samestelling van formulevoedsels vir vroeggebore babas (0,2% DHS met 3% ALS in die betrokke studie),¹⁶ aangesien die fetus eers in die derde trimester die vermoë ontwikkel om DHS uit sy moedersubstans ALS te vorm.¹⁶ Sommige outeurs beveel egter aan dat, indien EPS ingesluit word, die verhouding van EPS:DHS in formulevoedsels nie hoër as 4 behoort te wees nie, aangesien EPS die vorming van AS kan inhibeer en dus ook die groei van die baba.¹⁵

Dit is verder al 'n geruime tyd bekend dat 'n tekort aan DHS in babas tot neurologiese defekte²² en verminderde visuele skerpte kan lei.²³ In 2004 het Lauritzen en medewerkers²⁴ getoon dat suplementasie van die lakterende moeder se dieet met visolie (1,3 g omega-3 vetsure/dag vir 4 maande) die DHS-vlakke in die rooibloedselmembrane van die baba verhoog (vanaf 6,29±1,71 tot 8,72±2,4% van totale vetsure). In dié betrokke studie is daar ook 'n positiewe verband tussen DHS-vlakke en visuele skerpte van die baba gesien.²⁴ Verder is daar onlangs bevestig dat daar 'n positiewe korrelasie tussen DHS-inname deur die moeder, in die vorm van omega-3 ryke eiers, tydens die laaste drie maande van swangerskap en die ontwikkeling van aandag in babas en klein kinders bestaan.²⁵

Geestesgesondheid

Lipiede maak ongeveer 50-60% van die droë gewig van die volwasse brein uit, 35% hiervan bestaan uit poli-onversadigde vetsure.²⁶ AS en DHS kom in die hoogste konsentrasies voor. Die funksionaliteit van neuronale sinaptiese membrane word in 'n groot mate deur inname van poli-onversadigde vetsure bepaal. Gedurende stres word die ensiem fosfolipase A₂ geaktiveer wat vetsure uit membraanfosfolipiede vrystel – hieruit kan dan prostaglandiene gevorm word.²⁷ Omdat omega-3 en -6 vetsure kompeteer vir fosfolipase A₂, volg dit dat hoe meer DHS en EPS (omega-3) in die selmembraan teenwoordig is, hoe minder AS (omega-6) tydens stres vrygestel word en hoe minder prostaglandiene van die sterk inflammatoriese 2-groep gevorm kan word. 'n Hele aantal geestesongesteldhede, byvoorbeeld stres, depressie, bipolêre sindroom, skisofrenie en moontlik Alzheimer-siekte kan met die inflammatoriese toestand geassosieer word.²⁷

Aandagtekort-hiperaktiwiteitsversteuring (ATHV) en studiestres

ATHV is in 2000 met 'n hoë omega-6:omega-3 status geassosieer. Seuns met hierdie toestand gediagnoseer het 'n statisties betekenisvolle hoër omega-6:omega-3 vetsuurverhouding (12.7±1.8) in plasmafosfolipiede in vergelyking met 'n normale groep (10.66±1.8), (p<0,05).²⁸ Verder het die sogenaamde Oxford-Durham studie in 2005 getoon dat simptome van swak koördinasie tydens ontwikkeling van laerskoolkinders, na omega-3-behandeling (plus 'n klein hoeveelheid omega-6) verbeter het. Die dosering in hierdie studie was 558mg EPS, 174mg DHS en 60mg GLS per dag vir drie maande.²⁹ In teenstelling met hierdie resultate, is in 'n onlangse studie getoon dat, ten spyte van hoër DHS plasmavlakke verkry met suplementering van 345 mg DHS/dag vir 4 maande, die simptome van ATHV nie verbeter het nie.³⁰

Verder word die verhoudings van onversadigde vetsure geassosieer met leerstres wat gedurende eksamen deur studente ervaar word. 'n Interessante studie in Belgiese studente²³ het getoon dat studente wat voor 'n eksamen 'n hoë omega-6:omega-3 verhouding van 13.38±3.29 (relatief tot 6.15±1.20) in hulle plasma getoon het, gedurende die eksamentydperk meer pro-inflammatoriese sitokiene as die normale groep afgeskei het.

Depressie, skisofrenie, veelvuldige sklerose, Alzheimers se siekte

Al meer ondersoek die bewys dat die bogenoemde abnormaliteite gekoppel kan word aan 'n lae omega-3 tot omega-6 verhouding. In 1995 het Hibbeln en Salem³² die hipotese gestel dat die merkbare styging in depressiegevalle in al jonger mense gedurende die laaste eeu teruggevoer kan word na al hoër inname van omega-6 vetsure in plantolies. Die geldigheid van hierdie hipotese is meermale bewys;^{33,34} daar is 'n betekenisvolle korrelasie tussen die graad van depressie en die verhouding van AS (omega-6):EPS (omega-3) in fosfolipiede van rooibloedselmembrane. Stoll en medewerkers³⁵ het verder berig dat omega-3-aanvulling in die vorm van visolie (6.2g EPS plus 3.4g DHS/ dag vir 4 maande) 'n positiewe effek op die simptome van pasiënte in die depressiewe fase van bipolêre siekte gehad het. Hierdie tendens is bevestig deur onlangse studies van Peet et al.³⁶ asook Logan et al.³⁷ wat getoon het dat omega-3 vetsure 'n verbetering (1-2g EPS/dag met beter effekte as 4g EPS/dag vir 3 maande) in simptome van major depressie kon teweegbring. Daar moet egter melding gemaak word van 'n ondersoek uitgevoer deur die groep van Marangell³⁸ (2g EPS/dag vir 6 weke) wat geen verskil gevind het in die simptome van 'n kohort van major depressiewe pasiënte voor en na EPS behandeling nie. Teen alle verwagtings in, het behandeling met DHA alleen geen verbeterings in depressietoestande teweeggebring nie.³⁶ In 'n baie interessante studie in 2000 het De Vriese en medewerkers³⁹ getoon dat 'n seisoensgekoppelde variasie van poli-onversadigde vetsuurvlakke aan seisoenale veranderinge in serotonienmerkers van gewelddadige selfmoordgevalle verbind kan word. In skisofrenie word dieselfde tendens in vetsuurprofiel as in depressie gevind en 'n verbetering in die gedragspatrone van skisofreniese pasiënte na EPS-behandeling (optimaal 2g/dag vir 3 maande) is gedokumenteer.^{40,41} Geen positiewe veranderinge is egter waargeneem deur die groep van Fenton⁴² na behandeling met 3g etiel-EPS/dag vir 4 maande nie. Verdere navorsing op die gebied word dus dringend benodig om ondubbelsinnig te bewys dat visolie- of EPS-behandeling goeie effekte in skisofreniese pasiënte het.⁴³

Veelvuldige sklerose (VS) word sterk geassosieer met 'n geaktiveerde inflammatoriese respons. Aangesien omega-3 vetsure die produksie van inflammatoriese sitokienproduksie in VS pasiënte kan onderdruk⁴⁴ en omdat daar ook 'n lae omega-3:omega-6 verhouding in hulle rooibloedselmembrane gedokumenteer is,⁴⁵ sou omega-3 behandeling in hierdie toestand potensieel suksesvol kan wees. Inderdaad het 'n studie van Nordvik in 2000⁴⁶ getoon dat behandeling met 5ml visolie/dag (wat 0,4g EPS en 0,5g DHS bevat), na twee jaar 'n verbetering in die verloop van VS kon teweegbring. In 2000 kon 'n studie vanuit die Harvard School of Public Health⁴⁷ op twee groot kohorte van verpleegsters (92 422 en 95 389) wat oor 'n tydperk van 14 jaar ondervra is oor hulle dieetinname, egter geen korrelasie vind tussen inname van omega-3 vetsure uit vis en die risiko vir VS nie.

'n Verhoogde inflammatoriese respons en oksidatiewe skade aan die selmembraan is kenmerkend van die normale verouderingsproses. Verlaagde delta-6-desaturase aktiwiteit tydens veroudering veroorsaak 'n verlaagde omset van LS en ALS na die biologies-aktiewe AS, EPS en DHS. Supplementasie met laasgenoemde drie vetsure behoort dus ook in veroudering en Alzheimer-siekte suksesvol te wees. Yehuda en medewerkers⁴⁸ het die omega-3 bevattende medikasie SR-3 gebruik om tipiese simptome van Alzheimer-siekte te verlig. Verlies aan korttermyngeheue, depressie en slaapversteurings het al drie verbeter met hierdie behandeling. Hierdie hipotese word ondersteun deur die feit dat EPS- en DHS- cholesterolesterserumvlakke betekenisvol verlaag is in Alzheimer-pasiënte.⁴⁹ 'n Verdere studie het getoon dat inname van vis (1 maal per week) deur 815 bejaardes, asook totale omega-3 inname in die dieet, die risiko van Alzheimer-siekte met 60% verlaag het.⁵⁰

Kroniese lewenstylverwante siektetoestande

Metaboliese sindroom is vinnig aan die toeneem in lande met 'n Westerse leefstyl waar hoë kitskosinnome en lae fisiese aktiwiteit kan bydra tot die ontwikkeling van aterosklerose, kardiovaskulêre patologie, vetsug, insulienweerstandigheid en tipe 2 diabetes mellitus.

Kardiovaskulêre siektes

'n Beroemde studie deur Bang en Dyerberg⁵¹ in die sewentigerjare van die vorige eeu het daarop gewys dat Groenlandse Eskimo's wat merendeels rob- en walvisvleis (hoog in omega-3 vetsure) ingeneem het, 'n besonder lae insidensie van aterosklerose, gekoppel met lae plasmatrigliseriedvlakke, getoon het. Sedertdien is bewys dat omega-3 vetsure verskeie kenmerke van aterosklerose kan aanspreek. Eerstens kan die hoë trigliseried- en BLDL-(baie lae digtheid lipoproteïen)vlakke, geassosieer met kardiovaskulêre patologie, verlaag word.⁵² 'n Minimum inname van 1g omega-3 vetsure per dag, ingeneem in die vorm van visolie, word benodig om effektief te wees; by dosisse van 2 g/dag word 'n verlaging in trigliseriedvlakke van 25% in normale en 40% in pasiënte met hipertrigliseriedemie, respektiewelik, verkry.⁵² By dosisse van 4g/dag word laedigheid-lipoproteïencholesterol (LDL) asook hoëdigtheid-lipoproteïencholesterolvlakke (HDL) met 5-10% en 1-3%, respektiewelik, verhoog,⁵³ 'n verskynsel wat nog moeilik verklaarbaar is.⁵⁴ In 'n meta-analise van 26 verskillende studies oor lipiedparameters in diabeete⁵⁵ is ook 'n klein maar betekenisvolle verhoging (0-8%) in die LDL-cholesterolfraksie na die inname van visolie getoon. Hierdie verhoging kan moontlik aterogenies wees, maar word ver in die skadu gestel deur die meer prominente positiewe effekte op plasmatrigliseriede en HDL.⁵⁶ Verdere meganismes waardeur omega-3-ryke olies beskerming teen kardiovaskulêre siektes kan bied, is onder meer die verhoging van harttempovariasie in mans (0,9g EPS plus 0,8g DHS/dag vir 12 weke),⁵⁷ verlaging van hartspoed en bloeddruk (4g/dag suiwer DHS vir 6 weke),⁵⁸ verhoging van arteriële meegewendheid (900mg suiwer EPS/dag vir 4 weke)⁵⁹ en 'n verlaagde tendens tot trombose met meegaande verlaging in tromboksaan B₂, plasmafibrinogeen en rooibloedsel-aggregasie.^{54,60,61} Die gebruik van hoër dosisse omega-6 vetsure is nie sonder komplikasies in aterosklerosepasiënte nie: Inname van omega-6 vetsure bevorder LDL oksidasie (en sodoende die vorming van aterogene skuimselle), terwyl die effek van omega-3 suplementasie in dié verband nog nie duidelik vasgestel kon word nie.⁶²

Nieteenstaande al die positiewe berigte oor die gebruik van omega-3 vetsure, kon 'n onlangse studie deur Folsom en Demissie⁶³ nie hierdie resultate bevestig nie. In 'n groot populasie van postmenopousale vroue in Iowa, VSA, wat vanaf 1986-2000 oor hulle voedselinname ondervra is, kon daar geen verband tussen omega-3 inname en die risiko vir kardiovaskulêre siektes getoon word nie. 'n Verdere meta-analise deur Hooper et al.⁶⁴ wat 48 kohortstudies (36 913 deelnemers) in die Cochrane Databasisstelsiem bestudeer het, het geen verband tussen omega-3 inname en hartvatsiekte getoon nie. Hierdie meta-analise word egter gekritiseer omdat die sogenoemde DART (Diet and Reinfarction trial) 2⁶⁵-studie ingesluit is. Laasgenoemde studie het heel onverwags 'n verhoogde kardiovaskulêre risiko in viseters aangetoon.

Om bogenoemde redes is die bepaling van omega-3 status in persone met 'n risiko vir hartvatsiektes van belang as diagnostiese hulpmiddel. 'n Nuwe "Omega-3 Indeks" wat kardiovaskulêre risiko aandui is in 2004 deur Harris en Von Schacky⁶⁶ ingestel en deur die Internasionale Vereniging vir die Studie van Vetsure en ander Lipiede (ISSFAL) aanvaar. Hierdie indeks meet EPS plus DHS as 'n persentasie van totale rooibloedselmembraanvetsure: 8% word as beskermend vir die hart beskou, terwyl vlakke \leq 4% as die minste beskermend beskou word.

Vetsug, insulienweerstandigheid en tipe 2 diabetes mellitus

Die ontwikkeling van vetsug is in die verlede algemeen met die inname van vet, onafhanklik van die samestelling daarvan, geassosieer. Daar word egter meer resultate beskikbaar wat daarop dui dat inname van poli-onversadigde vette (beide omega-3 en -6) nie tot dieselfde gewigstoename sal lei as wat 'n versadigde vetsuurdiëet met dieselfde energie-inhoud sou doen nie.⁶⁷⁻⁶⁹ Vergroting van die sentrale vetstore (soos bepaal deur metings om die middellyn) is ook geassosieer met verhoogde inname van versadigde vetsure.⁷⁰ Die meganismes wat hiervoor verantwoordelik is, is nog onbekend, maar die volgende moontlikhede, verkry uit proefdieresperimente, bestaan: onversadigde vetsure word makliker as versadigde vetsure deur lipases uit die vetstore vrygestel,⁷¹ en hulle word makliker geoksideer.⁷² 'n Gevoel van versadigdheid word ook makliker deur inname van poli-onversadigde vetsure bewerkstellig; die voedings- en versadigingsentrums in die hipotalamus is hierby betrokke.⁷³ Die moontlike invloed van poli-onversadigde vetsure op die produksie van die anti-vetsug hormoon leptien is nog nie bevestig nie; onlangse studies het beide positiewe en negatiewe effekte getoon.^{74,75}

Vetsug, veral die sentrale viserale en omentale vetstoor, benadeel progressief die liggaam se vermoë om op insulien te reageer. Die sentrale vetstoor, anders as perifere vet, is hiperdinamies en lewer al hoe meer vry, meestal versadigde, vetsure aan die plasma soos wat insulienweerstandigheid toeneem.⁷⁶ Van hierdie vetsure word met verloop van tyd in selmembrane ingebou.⁷⁷ Die vetsuursamestelling van die selmembraan beïnvloed die werking van insulien – daar is 'n duidelike verwantskap tussen die hoeveelheid langketting, hoogs-onversadigde vetsure in spierselmembrane (wat deur dieetinname gereguleer word) en heelliggaaminsuliesensitiwiteit.⁷⁷ Hierdie waarneming word bevestig deur 'n interessante studie wat in die Pima Indiaan-bevolking gedoen is. Hierdie groep, wat baie tot obesiteit en tipe 2 diabetes mellitus (T2DM) geneig is, besit 40% minder omega-3 vetsure in hulle spierselmembrane as 'n kohort uit die Kaukasiese Australiër-bevolking.⁷⁸

Vetsure in die selmembraan beïnvloed nie net die selmembraangebonde stappe in insulienwerking nie (byvoorbeeld fosfatidiel-1,3-kinase en proteïenkinase C),⁷⁹ maar dit kan ook deur fosfolipases A en C uit die selmembraan vrygestel word om as vry vetsure in die sel op te tree.⁶ Prostaglandiene kan uit AS en EPS gevorm word⁶ en die vervoer van glukosetransporter-4 vanuit vesikels in die sitoplasma na die selmembraan beïnvloed.⁸⁰ Verder is die werking van groep 2 prostaglandiene (wat uit AS gevorm word) hoogs inflammatories van aard en dit is interessant dat die beroemde outeur oor poli-onversadigde vetsure, David Horrobin, diabetes en obesiteit as inflammatoriese siektes beskou.²⁷ Die laaste en mees waarskynlike meganisme van vetsuurwerking wat tot insulienweerstand lei, is die modulasie van genekspressie van verskeie proteïene wat betrokke is in die insulieninbaan. Die kerntranskripsiefaktor peroksisoomproliferateur-geaktiveerde reseptor (PPAR)-gamma, veral, word deur omega-3 vetsure beïnvloed.⁸¹ PPAR-gamma verbeter op sy beurt die sintese van GLUT4, 'n glukosetransporter betrokke in die insulieninmeganisme.⁸¹

Tydens die verloop van insulienweerstand tot volle T2DM, word daar saam met verhoogde plasmatrigliseriedvlakke, ook al hoe meer trigliseriedneerslae in pankreas- en spierweefsel gevind.⁸² Die sekresie en werking van insulien word hierdeur benadeel. Gedurende hierdie fase verhoog insuliensekresie in 'n poging om glukemiese beheer te verbeter, totdat die betaselle van die pankreas uitgeput raak en insulienproduksie gestaak word. Die tekort aan insulien lei dan mettertyd tot T2DM.⁸³

Die vraag bly nog steeds of T2DM-pasiënte sou baat vind by behandeling met omega-3 vetsure. Twee vroeë studies in 1989^{84,85} het daarop gedui dat diabetespasiënte wat groot hoeveelhede (5,5-8g/dag) omega-3 ingeneem het, 'n verdere verhoging in vastende glukosewaardes ontwikkel het. In meer onlangse studies,^{86,87} waarin pasiënte 1-2g/dag omega-3 gebruik het, kon egter geen nadelige invloed op die beheer van bloedglukosekonsentrasie getoon word nie. Volgens 'n onlangse meta-analise⁵⁵ wat 26 studies insluit, is die belangrikste voordeel

van matige omega-3 gebruik die resulterende daling van ongeveer 30% in plasmatrigliseriedvlakke wat groot kardiovaskulêre voordele inhou. Moontlike nadele van omega-3 gebruik is klein, betekenisvolle verhogings in vastende plasma LDL cholesterol- en glukosevlakke.⁵⁵ 'n Verdere studie in T2DM-pasiënte het getoon dat langtermyn EPS-esterbehandeling gelei het tot verbetering in die neuropatie, mikroangiopatie, nefropatie en serumlipiedprofiële wat met hierdie toestand geassosieer word.⁸⁸

Tipe 1 diabetes mellitus (T1DM)

In 'n onlangse studie in 2003 in Noorweë het Stene en Joner⁸⁹ getoon dat die gebruik van lewertraanolie deur babas in hulle eerste jaar 'n betekenisvolle verband met 'n laer risiko vir T1DM het, moontlik as gevolg van die anti-inflammatoriese effekte van hoogs-onversadigde omega-3 vetsure. Die meta-analise in die vorige paragraaf genoem⁵⁵ het verder getoon dat die negatiewe effekte van omega-3 behandeling baie kleiner in T1DM as in T2DM pasiënte is. 'n Groot studie in Spanje in 2004 het ook gevind dat die simptome van nefropatie geassosieer met T1DM deur verlaagde versadigde en verhoogde poli-onversadigde vetsuuriname verbeter kan word.⁹⁰

Ander toepassings: kanker, immuniteit, osteoporose, dermatitis

Hoogs-onversadigde vetsure word met meer of minder sukses in 'n paar ander areas wat met hoë inflammatoriese aktiwiteit geassosieer is, gebruik. Wat die voorkoming van kanker betref, het die moontlike gebruik van LS en GLS al in die laaste 25 jaar aandag geniet nadat epidemiologiese studies getoon het dat LS beskerming teen kanker bied.⁹¹ Verder het Horrobin⁹² 'n tekort aan GLS in kankerselle gepostuleer. Sederdien is meermale bewys dat die mitose van kankerselle in kultuur deur GLS en sy metaboliëte onderdruk kan word.^{93,94} Hierdie *metaboliëte* lei tot onderdrukking van die vorming van inflammatoriese prostaglandiene van die 2-klas⁹⁵ wat met kankergroei geassosieer word. Die klem het egter in die laaste tien jaar meer verskuif na die gebruik van omega-3 vetsure.

Die hoë verhouding van omega-6:omega-3 vetsure in die Westerse dieet lei tot hoë AS vlakke in selmembrane wat op hulle beurt lei tot verhoogde eikosoïede van AS afkoms. Laasgenoemde het sterk immuunonderdrukkende aktiwiteit wat 'n omgewing skep waarin tumorselgroei maklik kan plaasvind.⁹⁶ Hierdie hipotese word ondersteun deur ondersoeke waarin 'n positiewe korrelasie gevind is tussen hoë omega-6:3 verhouding in vetweefsel van die heup en die voorkoms van borskanker.⁹⁷ Verder korreleer 'n hoë omega-6:3 verhouding in rooibloedselmembrane met die voorkoms van prostaatkanker.⁹⁸ 'n Megastudie wat gedurende 1983 en 1996 in Italië gedoen is, het verder getoon dat gereelde omega-3 ryke visiname kankerrisiko verminder.⁹⁹ Hierdie bevindings is deur twee studies in Japan¹⁰⁰ en Sjina¹⁰¹ bevestig, maar nie deur 'n studie wat op Deense vroue uitgevoer is nie.¹⁰² 'n Onlangse verslag meld egter, heel onverwags, 'n positiewe korrelasie tussen ALS (omega-3)-iname en prostaatkanker.¹⁰³ Verdere navorsing in hierdie veld is dus dringend nodig om tot 'n finale gevolgtrekking te kom. Die belangrikste werkingsmeganisme van onversadigde vetsure in kankerselle is waarskynlik op die PPAR transkripsiefaktor wat kankerselle eerder in die rigting van differensiasie as groei dryf.¹⁰⁴

In pasiënte met rheumatoïede artritis berus EPS-behandeling daarop dat die sintese van tromboksaan A₂ onderdruk word, wat op sy beurt die vorming van pro-inflammatoriese sitokiene wat verantwoordelik is vir gewrigserosie¹⁰⁵ verminder. In 'n baie interessante onlangse artikel deur Berbert¹⁰⁸ word berig dat die inname van 9.6 g olyfolie plus 3g EPS/dag vir 24 weke plasma rheumatoïede faktor, besinkingspoed asook verskeie kliniese tekens beduidend kon verbeter, meer as wat EPS alleen kon doen. Hierdie outeurs voer aan dat die oleïensuur (omega-

9) wat in olyfolie teenwoordig is, na die anti-inflammatoriese leukotrieen A₃ verander word en gewrigserosie sodoende beperk kan word.

Die gebruik van omega-3 vetsure as anti-inflammatoriese middels in die pre- en postoperatiewe behandeling van pasiënte in 'n kritieke toestand kon die voorkoms van infektiewe siektes en sepsis met welslae onderdruk.¹⁰⁹ Daar is ook gegewens wat daarop dui dat Crohn-siekte en ulseratiewe kolitis op hierdie manier behandel kan word.¹¹⁰ Lugweginflammasie wat kenmerkend van asma is, word sterk beïnvloed deur prostaglandiene wat van omega-6 vetsure afkomstig is. Kliniese ondersoeke het daarop gedui dat die gebruik van omega-3 vetsure die brongiale sensitiwiteit in seisoenale asma kon verbeter.¹¹¹

Vroeë proefdiereksperimente deur Burr en Burr¹¹² in die laat twintigerjare het getoon dat 'n tekort aan essensiële vetsure (verkry deur 'n LS-vrye dieet) lei tot erge osteoporose en ektopiese kalsifikasie. Meer onlangse kliniese studies deur Kruger en medewerkers¹¹³ in die negentigerjare het getoon dat dieetsupplementering van postmenopousale vrouens vir 18 maande gelei het tot 'n 4,7% verhoogde femorale beendigheid. Die toetsgroep in hierdie studie het 6g olie/dag wat 60% LS, 8% GLS, 4% EPS en 3% DHS bevat, ingeneem, teenoor die kontrolegroep wat 6g/dag kokosneutolie/dag ingeneem het wat 97% versadigde vetsure en 0,2% LS bevat het. Onlangse resultate van 'n studie in middeljarige inwoners in Kalifornië het verder getoon dat 'n hoë omega-6:3 verhouding in plasma korreleer met 'n lae beendigheid in die heupbeen van beide geslagte.¹¹⁴ Eksperimente op beenselkulture deur Coetzee en medewerkers¹¹⁵ het in 2006 getoon dat hoër AS (omega-6)-vlakke die osteoprotegerien/s-RANKL (oplosbare reseptoraktiveerder van kernfaktor-kappa-B ligand) verhouding verlaag en daardeur moontlik beenafbraak kan bevorder.

Die behandeling van dermatitis was die eerste belangrike kliniese toepassing van die essensiële vetsure in die vorm van LS.¹¹⁶ Bevolkings wat 'n hoë inname van omega-3-ryke seekos het, soos byvoorbeeld die Eskimo's van Groenland, toon 'n laer voorkoms van psoriase in vergelyking met die Dene wat meer versadigde vetsure in die dieet inneem.¹¹⁷ Die behandeling van ekseem met aandblomolie is steeds suksesvol,¹¹⁸ veral met GLS-bevattende velroom wat dikwels hiervoor gebruik word.

Bronne van onversadigde vetsure en aanbevole inname

Tabel 1¹¹⁹ toon die omega-3 en omega-6 inhoud van die mees belangrike omega-3 bronne sowel as dié van 'n paar algemeen-gebruikte olies. Dit is duidelik dat salmolie verreweg die beste natuurlike bron van ultra-langketting, hoogs onversadigde omega-3 vetsure is. Die American Heart Association beveel tans 500 mg/dag EPS plus DHS aan vir *voorkoming* van hartsiekte terwyl persone met *bewese* hartsiekte aangeraai word om 1g/dag EPS plus DHS⁶⁶ in te neem. Insgelyk het die Internasionale Vereniging vir die Studie van Vetsure en ander Lipiede in 2004¹²⁰ vir algemene gesondheid, maar veral vir voorkoming van kardiovaskulêre siekte, 'n daaglikse inname van 500 mg EPS plus DHS (gewoonlik in 'n 1:1-2:1 verhouding) aanbeveel. In dieselfde dokument word ook melding gemaak van 'n minimum inname van 2% LS van die totale energie-inname, met die moontlikheid van 'n maksimum-inname vir LS. 'n Gesonde inname van ALS (0,7% van totale energie) word verder aanbeveel.

GEVOLGTREKKING

Die algemene Westerse dieet sluit reeds meer as genoeg omega-6 vetsure as gevolg van oormatige gebruik van LS-ryke sonneblomsaadolie in. Om dus nader aan 'n gesonde omega-3 indeks⁶⁶ te beweeg, word die algemene publiek aangeraai om veral hul inname van omega-3 vetsure in die vorm van vetterige vis (2-3 maal/week) of salmoliekapsules te verbeter. In bogenoemde aanbevelings deur beheerliggame geniet die inname van GLS nie aandag nie,

alhoewel sy metaboliëte via die lipoksigenases, soos bo genoem, waarskynlik gesondheidsvoordele het.^{94,95}

Daar ons natuurlike seevisbronne besig is om te verminder, en loodvergiftiging daarvan aan die toeneem is, staan die wetenskap voor die groot uitdaging om genoegsaam omega-3 vetsure aan die wêreld beskikbaar te stel. Transgeniese metodes om die gene van organismes wat natuurlike omega-3 vetsure vervaardig,¹²¹ soos byvoorbeeld alge en die *C. elegans* wurm, oor te plant in die genoom van algemeen-verkrygbare olieproduserende plante, word tans ondersoek.

ERKENNING

Die outeurs wil graag hul hartlike dank uitspreek aan professor H.S. Meij vir taalkundige versorging van die manuskrip.

BIBLIOGRAFIE

- O'Keefe, J.H. Jr. (2004). Cardiovascular disease resulting from a diet and lifestyle at odds with our Paleolithic genome: how to become a 21st-century hunter-gatherer, *Mayo Clin. Proc.*, 79,101-108.
- Simopoulos, A.P. (1999). Evolutionary aspects of omega-3 fatty acids in the food supply, *Prostaglandins, Leukot. Essent. Fatty Acids* 60,421-429.
- Moya Moreno, M.C.M. et al. (1999) Determination of unsaturation grade and *trans* isomers generated during thermal oxidation of edible oils and fats by FTIR, *J. Mol. Struct.*, 482,551-556.
- Erasmus, U. (1993). *Fats that heal, fats that kill.* (Alive Books, Burnaby BC, Canada)
- Hulbert, A.J. (2005). Dietary fats and membrane function: implications for metabolism and disease. *Biol. Rev. Cambridge Philosophical Soc.*, 80, 155-169.
- Mayes, P.A., Botham, K.M. (2003). Metabolism of unsaturated fatty acids and eicosanoids. In Murray, R.K. et al. (eds.). *Harper's Illustrated Biochemistry*, 26th Ed. (Lange Medical Books, New York) p.190-196.
- Steric models of unsaturated fatty acids. In: [Http://www.biochem.arizona.edu/classes/bioc462/462b/mol/chime/facid/facid.html](http://www.biochem.arizona.edu/classes/bioc462/462b/mol/chime/facid/facid.html) [2001].
- Haag, M. (2001). Polyunsaturated fatty acids: cellular role and clinical applications (Part 1), *Geneeskunde*, 43, 13-17.
- Horrobin, D.F. (1992). Nutritional and medical importance of gamma-linolenic acid, *Prog. Lipid Res.*, 31,163-194.
- Pawlosky, R.J. et al. (2001). Physiological compartmental analysis of alpha-linolenic acid metabolism in adult humans, *J. Lipid Res.*, 42, 1257-1265.
- Serhan, C.N. et al. (2004). Resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins, novel omega-3 derived mediators, and their endogenous aspirin-triggered epimers, *Lipids*, 39, 1125-1132.
- Price, P.T. et al. (2000). Omega-3 polyunsaturated fatty acid regulation of gene expression, *Curr. Opin. Lipidol.*, 11,3-7.
- Kliwer, S.A. (1997). Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94, 4318-4323.
- Crawford, M.A. et al. (1989). N-6 and n-3 fatty acids during early human development, *J. Intern. Med.*, 225, 159-169.
- Maurage, C. et al. (1998). Effect of two types of fish oil supplementation on plasma and erythrocyte phospholipids in formula-fed term infants, *Biol. Neonate*, 74,416-429.
- Werkman, S.H., Carlson, S.E. (1996). A randomised trial of visual attention of preterm infants fed docosahexaenoic acid until nine months, *Lipids*, 31, 91-97.
- Birch, E.E. et al. (2000). A randomised controlled trial of early dietary supply of long-chain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants, *Dev. Med. Child Neurol.*, 42,174-181.
- Sangiovanni, J.P., Chew, E.Y. (2005). The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina, *Prog. Retin. Eye Res.*, 24, 87-138.
- Haggarty, P. et al. (1999). Effect of maternal poly-unsaturated fatty acid concentration on

- transport by the human placenta, *Biol. Neonate*, 75,350-359.
20. Carlson, S.E. (1996). Arachidonic acid status of human infants: Influence of gestational age at birth and diets with very long chain n-3 and n-6 fatty acids, *J. Nutr.*, 126,1092S-1098S.
 21. Dunstan, J.A. et al. (2004). The effect of supplementation with fish oil during pregnancy on breast milk immunoglobulin A, soluble CD14, cytokine levels and fatty acid composition, *Clin. Exp.Allergy*, 34,1237-1242
 22. Salem, N., Ward, G.R. (1993). Are omega-3 fatty acids essential nutrients for animals? *World Rev. Nutr. Dietetics*, 72, 128-147.
 23. Birch, E.E. et al. (1998). Visual acuity and the essentiality of docosahexanoic acid and arachidonic acid in the diet of term infants, *Pediatr. Res.*, 44,201-209.
 24. Lauritzen, L. et al. (2004). Maternal fish oil supplementation in lactation: effect on visual acuity and the n-3 fatty acid content on infant erythrocytes, *Lipids*, 39,195-206.
 25. Colombo, J. et al. (2004). Maternal DHA and the development of attention in infancy and toddlerhood, *Child Dev.*, 75, 1254-1267.
 26. Yehuda, S. et al. (1999). Essential fatty acids are mediators of brain biochemistry and cognitive functions, *J. Neurosci. Res.*, 56,565-570.
 27. Horrobin, D.F., Bennett, C.N. (1999). Depression and bipolar disorder: relationships to impaired fatty acid and phospholipid metabolism and to diabetes, cardiovascular disease, immunological abnormalities, cancer, aging and osteoporosis, *Prostaglandins, Leukot Essent Fatty Acids*, 60, 217-234 .
 28. Stevens, L.J. et al. (1995). Essential fatty acid metabolism in boys with attention-deficit hyperactivity disorder, *Am. J. Clin. Nutr.*, 62,761-768.
 29. Richardson, A.J., Montgomery, P. (2005). The Oxford-Durham study: a randomised controlled trial of dietary supplementation with fatty acids in children with developmental coordination disorder, *Pediatrics*, 115,1360-1366.
 30. Voigt, R.G. et al. (2001). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexanoic acid supplementation in children with attention deficit/hyperactivity disorder, *J. Pediatr.*, 139,173-174.
 31. Maes, M. et al. (2000). In humans, serum polyunsaturated fatty acid levels predict the response of pro-inflammatory cytokines to psychological stress, *Biol. Psychiatry*, 47,910-920.
 32. Hibbeln, J.R., Salem, N, Jr. (1995). Dietary polyunsaturated fats and depression: When cholesterol alone doesn't satisfy, *Am. J. Clin. Nutr.*, 62,1-9.
 33. Edwards, R. et al. (1998). Omega-3 polyunsaturated fatty acids levels in the diet and in red blood cell membranes of depressed patients, *J. Affect. Disord.*, 48, 149-155.
 34. Maes, M. et al. (1999). Lowered omega-3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesteryl esters of depressed patients, *Psychiatry Res.*, 85,275-291.
 35. Stoll, A.L. et al. (1999). Omega-3 Fatty acids in bipolar disorder, *Arch. Gen. Psychiatry*, 56,401-412.
 36. Peet, M. (2003). Eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia and depression: rationale and preliminary double-blind clinical trial results, *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 69,477-485.
 37. Logan, A.C. (2003). Neurobehavioral aspects of omega-fatty acids: possible mechanisms and therapeutic value in major depression, *Alt. Med. Rev.*, 8,410-424.
 38. Marangell, L.B. et al. (2003). A double-blind, placebo-controlled study of the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in the treatment of major depression, *Am. J. Psychiatry*, 160, 996-998.
 39. Vriese S.R. de, et al. (2004). In humans, the seasonal variation in polyunsaturated fatty acid is related to the seasonal variation in violent suicide and serotonergic markers of violent suicide, *Prostaglandins, Leukot. Ess. Fatty Acids*, 71, 13-18.
 40. Yao, J.K. et al. (2000). Membrane phospholipid abnormalities in postmortem brains from schizophrenic patients, *Schizophrenia Res.*, 42, 7-17.
 41. Peet M., Horrobin DF.(2002). A dose-ranging exploratory study of the effects of ethyl-eicosapentanoate in patients with persistent Schizophrenic symptoms, *J. Psychiatr. Res.*, 36, 7-18.
 42. Fenton, W.S. et al. (2001). A placebo-controlled trial of omega-3 fatty acid (ethyl eicosapentanoic acid) supplementation for residual symptoms and cognitive impairment in schizophrenia, *Am. J. Psychiatry*, 158, 2071-2074.

43. Emsley, R. et al. (2003). Clinical potential of omega-3 fatty acids in the treatment of schizophrenia, *CNS Drugs*, 17, 1081-1091.
44. Gallai, V. et al. (1989). Cytokine secretion and eicosanoid production in the peripheral blood mononuclear cells of MS patients undergoing dietary supplementation with n-3 fatty acids, *J. Neuroimmunol.*, 56,143-153.
45. Holman, R. et al. (1989). Deficiencies of polyunsaturated fatty acids and replacement by non-essential fatty acids in plasma lipids in multiple sclerosis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86, 4720-4724.
46. Nordvik, I. et al. (2000). Effect of dietary advice and n-3 supplementation in newly diagnosed MS patients, *Acta Neurol. Scand.* 102,143-149.
47. Zhang, S.M. et al. (2000). Dietary fat in relation to risk of multiple sclerosis amongst two large cohorts of women, *Am. J. Epidemiol.*,152, 1056-1106.
48. Yehuda, S. et al. (1996). Essential fatty acids preparation (SR-3) improves Alzheimer's patients' quality of life. *Int. J. Neurosci.*, 87,141-149.
49. Tully, AM. et al. (2003). Low serum cholesteryl ester-docosahexaenoic acid in Alzheimer's disease: a case-control study, *Brit. J. Nutr.*, 89, 483-489.
50. Morris, M.C. et al. (2003). Consumption of fish and omega-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease, *Arch. Neurol.*, 60,940-946.
51. Dyerberg, J. et al. (1978). Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? *Lancet*, 2,117-119.
52. Harris, W.S. (1989). Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans. *J.Lipid Res.*, 30,785-807.
53. Harris, W.S. (1997) n-3 Fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 65(Suppl 5)1645S-1654S.
54. Nestel, P.J. (2000). Fish oil and cardiovascular disease: lipids and arterial function, *Am. J. Clin. Nutr.*, 71,228-231.
55. Friedberg, C.E. et al. (1998). Fish oil and glycemic control in diabetes. A meta-analysis, *Diabetes Care* 21,494-500.
56. Nettleton, J.A., Katz, R. (2005). n-3 Long-chain polyunsaturated fatty acids in Type 2 Diabetes: A Review, *J. Am. Diet. Assoc.*, 105, 428-440.
57. Christensen, J.H. et al. (1999). Heart rate variability and fatty acid content of blood cell membranes: a dose-response study with n-3 fatty acids, *Am. J. Clin. Nutr.*, 70,331-337.
58. Mori, T.A. et al. (1999). Docosahexaenoic acid but not eicosapentaenoic acid lowers ambulatory blood pressure and heart rate in humans, *Hypertension*, 34,253-260.
59. Munehira, J. et al. (1999). Effects of eicosapentaenoic acid on the physical properties of the common carotid artery in elderly patients with atherosclerosis, *Curr. Ther. Res.*, 60,112-118.
60. Oosthuizen, W. et al. (1994) Both fish oil and olive oil lowered plasma fibrinogen in women with high baseline fibrinogen levels. *Thromb. Haemost.* 72, 557-562.
61. Kris-Etherton P.M. et al. (2002). Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease, *Circulation*, 106, 2747-2757.
62. Lapointe, A. et al. (2006). Effects of dietary factors on oxidation of low-density lipoprotein particles, *J. Nutr. Biochem.*, ter perse
63. Folsom, A.R., Demissie, Z. (2004). Fish intake, marine omega-3 fatty acids, and mortality in a cohort of postmenopausal women, *Am. J. Epidemiol.*, 160, 1005-1010.
64. Hooper, L. et al. (2004). Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease, *Cochrane Database Syst. Rev.*, 18, CD003177.
65. Burr M.L. et al. (2003). Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial, *Eur. J. Clin. Nutr.*, 57,193-200 .
66. Harris, W.S., von Schacky, C. (2004). The Omega-3 index: A new risk factor for sudden cardiac death, *Prev. Med.*, 39, 212-220.
67. Van Marken Lichtenbelt, W.D. et al. (1997).The effect of fat composition of the diet on energy metabolism, *Zeitschr. Ernährungswiss.*, 36,303-305.
68. Couet, C. et al. (1997). Effect of dietary fish oil on body fat mass and basal fat oxidation in healthy adults, *J. Obesity*, 21,637-643.
69. Vessby, B. et al. (2001). Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: the KANWU study, *Diabetologia*, 44,312-319.

70. Doucet, E. et al. (1998). Dietary fat composition and human adiposity, *Eur. J. Clin. Nutr.*, 52, 2-6.
71. Raclot, T. et al. (1997). Selective release of human adipocyte fatty acids according to molecular structure, *Biochem. J.*, 324,911-915.
72. Leyton, J. et al. (1987). Differential oxidation of saturated and unsaturated fatty acids in vivo in the rat, *Brit. J. Nutr.*, 57,383-393.
73. Wang, H. et al. (1999). Influence of dietary fats on c-Fos-like immunoreactivity in mouse hypothalamus, *Brain Res.*, 843,184-192.
74. Cha, M.C. & Jones, P.J. (1998). Dietary fat type and energy restriction interactively influence plasma leptin concentration in rats, *J. Lipid Res.*, 39, 1655-1660.
75. Winnicki, M. et al. (2002). Fish-rich diet, leptin, and body mass, *Circulation* 106,289-291.
76. Bergman, R.N., Ader, M. (2000). Free fatty acids and pathogenesis of Type 2 diabetes mellitus, *Trends End. Metab.*, 11:351-35.
77. Borkman, M. et al. (1993).The relationship between insulin sensitivity and the fatty acid composition of phospholipids of skeletal muscle, *New Eng. J. Med.*, 328,328-344.
78. Pan, D.A. et al. (1995). Skeletal muscle membrane lipid composition is related to adiposity and insulin action, *J. Clin. Invest.*,96,2802-2808.
79. Haag, M., Dippenaar, N. (2005). Dietary fats, fatty acids and insulin resistance: short review of a multifaceted connection, *Med. Sci. Monit.*,11,359-367.
80. Dransfeld, O. et al. (2001). Eicosanoids participate in the regulation of glucose transport by contribution to a rearrangement of actin cytoskeletal elements, *Biochem. J.*, 359, 47-54.
81. Wu, Z. et al. (1998). PPAR-gamma induces insulin-dependent glucose transporter GLUT4 in the absence of C/EBP-alpha during the conversion of 3T3 fibroblasts into adipocytes, *J. Clin. Invest.*, 101,22-32.
82. McGarry, J.D. (2002). Dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of Type 2 Diabetes, *Diabetes*, 51, 7-18.
83. Kahn, C.R. (2003). Etiology and pathogenesis of type 2 Diabetes Mellitus and related disorders. In Becker, K. L.(Ed.) *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia. USA.
84. Borkman, M. (1989). Effects of fish oil supplementation on glucose and lipid metabolism in NIDDM, *Diabetes*, 38, 1314-1319.
85. Vessby, B. (1989). n-3 Fatty acids and blood glucose control in diabetes mellitus, *J.Int.Med.Suppl.*, 225,207-210.
86. Luo, J. et al. (1998). Moderate intake of n-3 fatty acids for 2 months has no detrimental effect on glucose metabolism and could ameliorate the blood glucose profile in type 2 diabetic men, *Diabetes Care*, 21,717-724.
87. Montori, V.M. et al. (2000). Fish oil supplementation in type 2 diabetes, *Diabetes Care*, 23, 1407-1405.
88. Okuda, Y. et al. (1996). Long- term effects of eicosapentanoic acid on diabetic peripheral neuropathy and serum lipids in patients with Type II diabetes mellitus. *J. Diab. Compl.*, 10,280-287.
89. Stene, L.C., Joner, G. (2003). Use of cod liver oil in the first year of life is associated with lower risk of child-onset Type 1 diabetes: a large population-based case-control study, *Am. J. Clin. Nutr.*, 78, 1128-1134.
90. The Diabetes and Nutrition Study group of the Spanish Diabetes Association (GSEDNU). Polyunsaturated fatty acid consumption may play a role in the onset and regression of microalbuminuria in well-controlled Type 1 and Type 2 diabetic people. A 7-year prospective, population-based, observational multicenter study (2004). *Diabetes Care* 27, 1454-1457.
91. Horrobin, D.F. & Ziboh, V.A. (1997). The importance of linoleic acid metabolites in cancer metastasis and in the synthesis and actions of 13-HODE. *Advances in Experimental Medicine & Biology*. 433:291-294.
92. Horrobin, D.F. (1980).The reversibility of cancer: the relevance of cyclic AMP, calcium, essential fatty acids and prostaglandin E₂. *Med. Hypotheses*, 6,469-486.
93. De Kock, M., et al. (1992). Effects of gamma-linolenic acid on mitosis and nuclear morphology in osteogenic sarcoma cells, *S. Afr. Med. J.*, 81, 467-472.
94. Vang, K., Ziboh, V.A. (2005). 15-Lipoxygenase metabolites of gamma-linolenic acid/eicosapentaenic acid suppress growth and arachidonic acid metabolism in human prostatic

- adenocarcinoma cells: Possible implications of dietary fatty acids, *Prostaglandins, Leukot. Ess. Fatty Acids* 72,363-372.
95. Pham, H. et al. (2006). Dietary gamma-linolenate attenuates tumor growth in a rodent model of prostatic adenocarcinoma via suppression of elevated generation of PGE₂ and 5-S-HETE, *Prostaglandins, Leukot. Ess. Fatty Acids*, 74,271-282.
 96. Rose, D.P. (1997). Dietary fatty acids and the prevention of hormone-reponsive cancer, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 216,224-233.
 97. Simonsen, S. et al. (1998). Adipose tissue omega-3 and omega-6 content and breast cancer in the EURAMIC study, *Am. J. Epidemiol.*, 147, 342-352.
 98. Norrish, A.E. et al. (1999). Prostate cancer risk and consumption of fish oils: a dietary biomarker-based case control study, *Brit. J. Cancer*, 81,1238-1242.
 99. Fernandez, E. et al. (1999). Fish consumption and cancer risk, *Am. J. Clin. Nutr.*, 70,85-90.
 100. Hirose, K. et al. (2003). Dietary factors protective against breast cancer in Japanese premenopausal and postmenopausal women, *Int. J. Cancer*, 10, 276-282.
 101. Gago-Dominiguez, M. et al. (2003). Opposing effects of dietary n-3 and n-6 fatty acids on mammary carcinogenesis; the Singapore Chinese Health Study, *Brit. J. Cancer*, 89, 1686-1692.
 102. Stripp, C. (2003). Fish intake is positively associated with breast cancer rate, *J. Nutr.*, 133, 3664-3669.
 103. Attar-Bashi, N. et al. (2004). Alpha-linolenic acid and the risk of prostate cancer. What is the evidence? *J. Urology*, 171, 1402-1407.
 104. Bull, A.W. et al. (2003). Activation of PPAR gamma in colon tumor cell lines by oxidised metabolites of linoleic acid, endogenous ligands for PPAR gamma, *Carcinogenesis*, 24, 1717-1722.
 105. Cleland, L.G. et al. (2003). Omega-6/omega-3 fatty acids and arthritis, *World Rev. Nutr. Diet.*, 92, 152-168.
 106. Shapiro, J. et al. (1996). Diet and rheumatoid arthritis in women: A possible protective effect of fish consumption. *Epidemiology*, 7,256-263.
 107. Ariza-Ariza, R. et al. (1998). Omega -3 fatty acids in rheumatoid arthritis: an overview, *Semin. Arthritis Rheum.*, 27,366-370.
 108. Berbert, A.A. et al. (2005). Supplementation of fish oil and olive oil in patients with rheumatoid arthritis, *Nutrition*, 21,131-136.
 109. Calder, P.C. (2004). N-3 fatty acids, inflammation, and immunity-relevance to postsurgical and critically ill patients, *Lipids*, 39, 1147-1161.
 110. Belluzzi, A. et al. (2000). Polyunsaturated fatty acids and inflammatory bowel disease, *Am. J. Clin. Nutr.*, 71,339S-342S.
 111. Villani, F. et al. (1998). Effect of dietary supplementation with poly-unsaturated fatty acids on bronchial hyperreactivity in subjects with seasonal asthma, *Respiration*, 65:265-269.
 112. Burr, G.O., Burr, M.M. (1929). A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet, *J. Biol. Chem.* 82,354-367.
 113. Kruger, M.C. et al. (1998). Calcium, gamma-linolenic acid and eicosapentanoic acid supplementation in senile osteoporosis, *Aging Clin. Exp. Res.*, 10, 385-394.
 114. Weiss, L.A. et al. (2005). Ratio of n-6 to n-3 fatty acids and bone mineral density in adults: the Rancho Bernardo study, *Am. J. Clin. Nutr.*, 81,934-938.
 115. Coetzee, M. et al. (2006). Effects of arachidonic acid, docosahexaenoic acid, prostaglandin E₂ and parathyroid hormone on osteoprotegerin and RANKL secretion by MC3T3-E1 osteoblast-like cells, *J.Nutr. Biochem.*, ter perse.
 116. Brown, W.R., Hansen, A.E. (1937). Arachidonic acid and linoleic acid of serum in normal and eczematous human subjects, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 30, 113-116.
 117. Isseroff, R.R. (1988). Fish again for dinner! The role of fish and other dietary oils in the therapy of skin disease, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 19, 1073-1080.
 118. Morse, P.F. et al. (1989). Meta-analysis of placebo-controlled studies of the efficacy of gamma-linolenic acid in the treatment of atopic eczema, *Brit. J. Dermatol.*, 121, 75-90.
 119. Essential fats in food oils. In EFA education, National Institutes of Health, USA. <http://efaeducation.nih.gov/sig/esstable1.html>
 120. Cunnane, S. et al. (2004). Recommendations for the healthy intake of polyunsaturated fatty acids in healthy adults, *ISSFAL Newsletter*, 11(2), 12-25.

121. Sayanova, O.V. (2004). Eicosapentaenoic acid: biosynthetic routes and the potential for synthesis in transgenic plants, *Phytochemistry*, 65,147-158.

VERKORTE CURRICULA VITAE

Marianne Haag née du Plooy is in Johannesburg gebore en het ook daar haar skoolopleiding ontvang. Nadat sy haar BSc in Fisiologie en Chemie aan die Universiteit van Pretoria met lof ontvang het, het sy in 1965 by die Nasionale Chemiese Navorsingsinstituut by die WNNR in diens getree en in hierdie tyd ook haar MSc (cum laude) by UP ontvang met 'n verhandeling oor die metabolisme van karsinogene asokleurstowwe. 'n Jaar se navorsing in Duitsland by die Max Planck Instituut vir Immuunbiologie in Freiburg en die Boehringer-ensiemnavorsingsinstituut in Tutzing het gevolg. In 1972 is sy as Navorsingsassistent in die Departement Chemiese Patologie by UP aangestel. Haar DSc proefskrif by UP het gehandel oor die invloed van katesjolamiene op die natrium-kaliumpomp. In 1974 is sy as dosent aangestel in die departement Fisiologie waar sy tans medeprofessor is. In 2003 het sy met 'n beurs vir senior akademici van die DAAD (Duitse Akademiese Uitruilskema) navorsing aan die Duitse Voedingsinstituut in Potsdam en aan die Universiteit van Ulm gedoen. Haar navorsingsbelangstelling is die effekte van onversadigde vetsure op fisiologiese transportprosesse in vetweefsel en sy is outeur en mede-outeur van 43 wetenskaplike publikasies in geredigeerde tydskrifte.



Magdalena Coetzee née Greyling het haar hoërskoolopleiding in Vereeniging voltooi waarna sy die grade BSc(HHK)Ed en BScHons met Fisiologie as hoofvak aan die Potchefstroomse Universiteit vir CHO (PU vir CHO) verwerf het. In 1979 word sy as onderwyser aangestel en was daarna vir 'n tydperk van 18 jaar (1979-1996) betrokke by die onderrig van Natuur- en Skeikunde aan hoërskoolleerlinge. Gedurende hierdie tydperk het sy 'n jaar lank navorsing by die Katolieke Universiteit van Leuven, België gedoen ter voorbereiding van 'n MSc-graad wat sy in 1986 (met lof) aan die PU vir CHO verwerf het. In hierdie studie is dieetfaktore wat prostaglandienmetabolisme tydens hipercholesterolemie beïnvloed, bestudeer. In 1996 is sy as dosent in die departement Fisiologie aan die Universiteit van Pretoria aangestel en sy behaal 'n PhD in 2005 aan hierdie instelling. In haar proefskrif het sy met behulp van osteoblastiese selmodelle meganismes waardeur poli-onversadigde vetsure beensel-funksie kan beïnvloed, ondersoek. Vier artikels wat uit hierdie studie voortgespruit het, is in internasionale vaktydskrifte gepubliseer.

