



OMEGA-3-FETTSÄUREN UND IHRE BEDEUTUNG FÜR GESUNDES ALTERN UND LANGLEBIGKEIT

Dr. rer. nat. Felix Kerlikowsky
Abteilung Ernährungsphysiologie
und Humanernährung
Stiftung Leibniz Universität
Hannover (LUH)



Einleitung

Die achte Ausgabe des FOKUS Wissenschaft behandelt die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse zu Omega-3-Fettsäuren für gesundes Altern und Langlebigkeit.

Im zweiten Teil eines Beitrags über Omega-3-Fettsäuren erläutert Dr. Felix Kerlikowsky, Stiftung Leibniz Universität Hannover (LUH), die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Bedeutung der Omega-3-Fettsäuren im Zusammenhang mit gesundem Altern und Langlebigkeit. Insbesondere wird der Einfluss von Omega-3-Fettsäuren auf die metabolische Gesundheit, Muskelfunktion, Kognition und Immunfunktion vorgestellt.

Inhalt

Einleitung	1
Definition und Einflussfaktoren auf gesundes Altern und Langlebigkeit	1
Bedeutung von Omega-3-Fettsäuren auf den Alterungsprozess	3
Zusammenfassung	6
Literaturverzeichnis	8

Definition und Einflussfaktoren auf gesundes Altern und Langlebigkeit

Die demografische Transformation hin zu einer immer älter werdenden Gesellschaft ist einerseits ein Triumph von Wohlstand und Gesundheitsfürsorge, andererseits stellt sie aber auch eine Herausforderung dar. Mit dem demografischen Wandel rückt die Förderung von Gesundheit und Lebensqualität im höheren Lebensalter zunehmend in den gesellschaftlichen Fokus. Bis zum Jahr 2050 wird sich der Anteil der über 60-Jährigen – verglichen mit dem Jahr 2000 – weltweit verdoppeln, der Anteil der über 80-Jährigen sogar vervierfachen [1].



Immer mehr Menschen beschäftigen sich daher mit der Frage, wie ein gesundes Altern und ein möglichst langes Leben erreicht werden kann. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert „gesundes Altern“ als einen Prozess der Entwicklung und Erhaltung funktioneller Fähigkeiten, die das Wohlbefinden im Alter ermöglichen [2]. Die National Academy of Medicine beschreibt „gesunde Langlebigkeit“ als Jahre bei guter Gesundheit, die sich der biologischen Lebensspanne annähern, mit körperlichen, kognitiven und sozialen Funktionen, die Wohlbefinden ermöglichen [3].

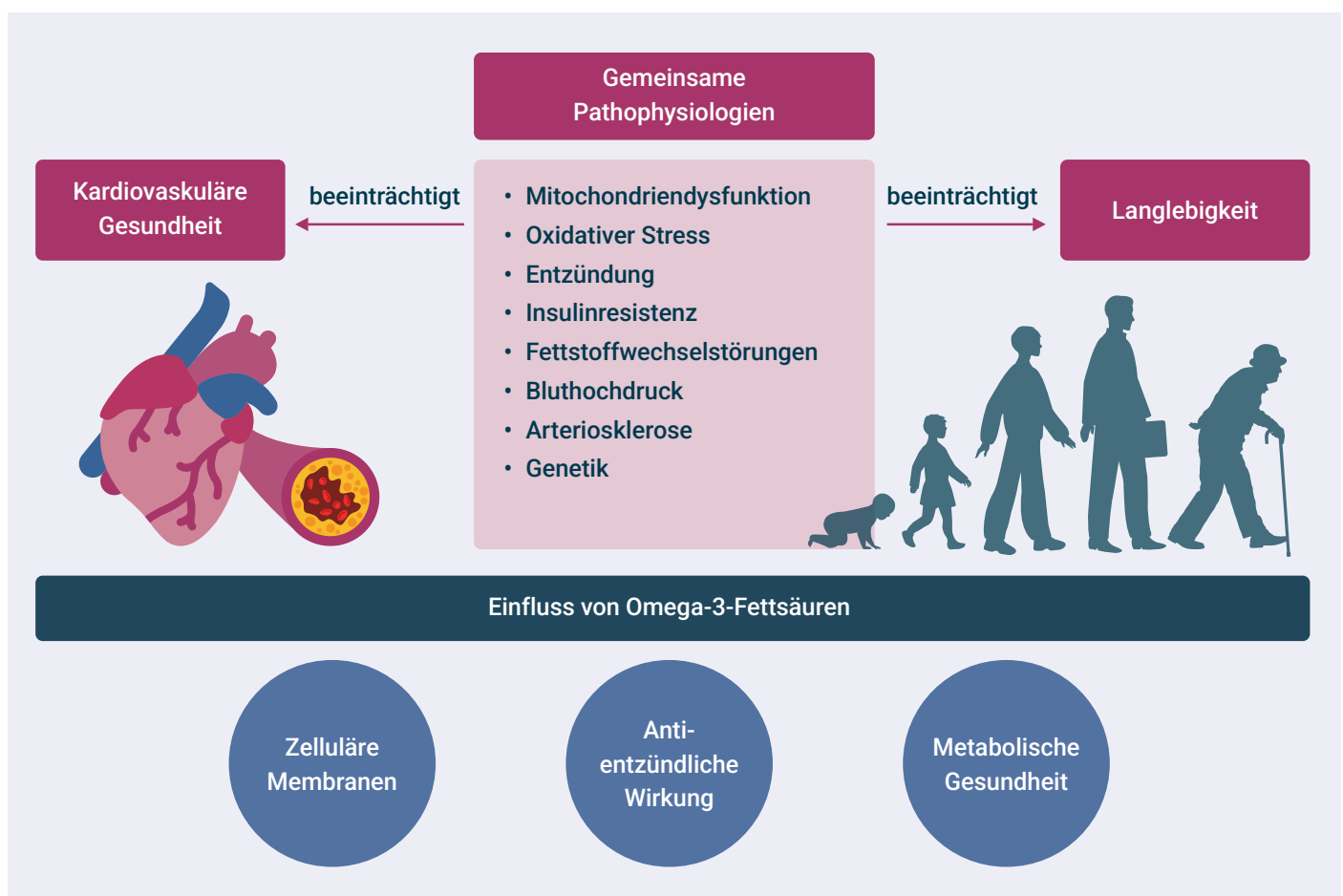
Gesundes Altern und Langlebigkeit sind komplexe Prozesse, die vom Zusammenspiel biologischer, genetischer sowie lebensstilbezogener Faktoren beeinflusst werden. Ein besonders

wichtiger lebensstilbezogener Faktor für ein gesundes Altern ist neben anderen Faktoren wie regelmäßiger körperlicher Aktivität, ausreichendem Schlaf sowie mäßigem Alkohol- und / oder Nikotinkonsum (falls überhaupt) u. a. die Ernährung [4, 5]. Es gibt keine einheitliche Ernährungsweise, die für alle Menschen gleichermaßen geeignet ist. Dennoch zeigen die sogenannten „Blue Zones“ (geografisch klar abgegrenzte Regionen mit besonders hoher Lebenserwartung), dass bestimmte Ernährungsmuster eine zentrale Rolle für ein gesundes Altern spielen. Trotz unterschiedlicher Lebensräume haben die weltweit verbreiteten Bevölkerungsgruppen gemeinsam, dass sie sich traditionell überwiegend pflanzenbetont ernähren und pflanzliche sowie marine Fette bevorzugen. Diese Ernährungsweise gilt als einer

der wesentlichen Faktoren für ihre außergewöhnlich hohe Lebenserwartung [6].

Immer wieder wird diskutiert, ob einzelne Nährstoffe eine besondere Rolle für die Gesundheit und ein gesundes Altern spielen. Besonders Augenmerk gilt dabei den langkettigen Omega-3-Fettsäuren (n-3-FS), denen aufgrund ihrer entzündungshemmenden und kardioprotektiven Eigenschaften (7. Ausgabe von FOKUS Wissenschaft) eine bedeutende Rolle beim gesunden Altern und der Prävention altersassoziierter Erkrankungen zukommt [7 – 9]. Gesundes Altern und Herzgesundheit hängen eng miteinander zusammen, denn Faktoren, die die Herzgesundheit beeinflussen, beeinflussen auch andere Aspekte des gesunden Alterns (siehe Abbildung 1) [6, 10].

Abbildung 1: Pathophysiologische Zusammenhänge zwischen kardiovaskulärer Gesundheit und gesundem Altern sowie der Einfluss von Omega-3-Fettsäuren



Quelle: modifiziert nach [6]

Bedeutung von Omega-3-Fettsäuren auf den Alterungsprozess

Einfluss auf den Energiehaushalt und die metabolische Gesundheit



In einem Konsenspapier der WHO werden der Energiehaushalt und die metabolische Gesundheit als eine von drei Säulen eines gesunden Alterns definiert [1]. Die Mitochondrien bilden das Zentrum der zellulären Energiegewinnung [11]. Gleichzeitig spielt die Abnahme der Mitochondrienfunktion eine zentrale Rolle im Alterungsprozess [12, 11]. Studien zeigen, dass der relative Anteil an n-3-FS in den Mitochondrienmembranen die Struktur, die Flexibilität und damit letztlich deren Funktion beeinflussen kann [13 – 15]. Die Aufrechterhaltung der zellulären Energieversorgung wird als ein möglicher Ansatz diskutiert, um das Risiko metabolischer Erkrankungen im Alter zu verringern [11] und / oder die Alterung der Organe zu verlangsamen [16, 17].

Generell treten metabolische Erkrankungen wie Prädiabetes und Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) im Alter deutlich häufiger auf, beeinträchtigen die Lebensqualität älterer Menschen und sind mit einem höheren Sterberisiko assoziiert. Der Zusammenhang zwischen Körpergewicht und einem gesunden Altern und Langlebigkeit ist hingegen nicht vollständig geklärt (siehe Infobox 1, S. 7). Während der

positive Einfluss von n-3-FS auf den Fettstoffwechsel gut untersucht ist, werden mögliche Wirkungen auf den Glukosestoffwechsel nach wie vor kontrovers diskutiert. In jüngeren Bevölkerungsgruppen bestehen enge Zusammenhänge zwischen Insulinresistenz, Übergewicht und vom Fettgewebe ausgehenden Entzündungsprozessen [18]. Auch im höheren Alter ist die Prävalenz von T2DM bei gleichzeitig bestehender Adipositas deutlich erhöht [19]. Mit zunehmendem Alter nimmt die Insulinausschüttung nach Glukosebelastung jedoch selbst unter Berücksichtigung der Effekte von Fettleibigkeit und Fettverteilung ab [20]. Hinzu kommen Veränderungen der Körperzusammensetzung und hormonelle Veränderungen, die die Übertragbarkeit von Studienergebnissen unterschiedlichen Alters einschränken.

Nur wenige Studien haben den Einfluss von n-3-FS auf Parameter des Glukosestoffwechsels bei älteren Menschen spezifisch untersucht. Beobachtungsstudien zeigen, dass eine höhere Aufnahme von n-3-FS bei selbstständig lebenden älteren Menschen mit niedrigeren Blutglukosekonzentrationen und einer geringeren

Prävalenz von T2DM assoziiert ist [21]. Im Gegensatz dazu konnte in prospektiven Kohortenstudien mit überwiegend 75-jährigen Personen kein Zusammenhang zwischen den Plasmakonzentrationen an Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) und dem Risiko, an T2DM zu erkranken, festgestellt werden. Im Vergleich zu denjenigen mit den niedrigsten Plasmakonzentrationen an EPA und DHA hatten die Seniorinnen und Senioren mit den höchsten Konzentrationen jedoch das geringste Risiko, an T2DM zu erkranken [22].

Betrachtet man den Einfluss von n-3-FS auf Parameter des Glukosestoffwechsels in allen Altersgruppen, so zeigen systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen ein heterogenes Bild. Während einige Studien über eine verbesserte Insulinsensitivität und niedrigere Blutglukosewerte berichteten, fanden andere keine signifikanten Effekte [23 – 26]. Tendenziell waren die Wirkungen weniger ausgeprägt, wenn valide Langzeitmarker wie das glykosylierte Hämoglobin (HbA1c) berücksichtigt wurden oder wenn die untersuchten Personen bereits an T2DM erkrankt waren [24]. Ein positiver Einfluss war hingegen bei der Prävention von Prädiabetes zu T2DM erkennbar, insbesondere bei Personen unter 54 Jahren [27, 28]. Ein klarer Zusammenhang zur verabreichten Dosis von n-3-FS ließ sich bislang nicht nachweisen [29]. Die uneinheitlichen Ergebnisse lassen sich vermutlich auch auf methodische Unterschiede wie die Art der eingesetzten n-3-FS-Präparate (z. B. Fischöl, Ethylester, Krillöl, Calanusöl), den Gesundheitsstatus und die genetische Konstitution der Studienpopulation [30] sowie die Auswahl des Placebos (z. B. Mais-, Algen- oder Paraffinöl) zurückführen. Diese Faktoren erschweren eine systematische Bewertung der Gesamtstudienlage [31].

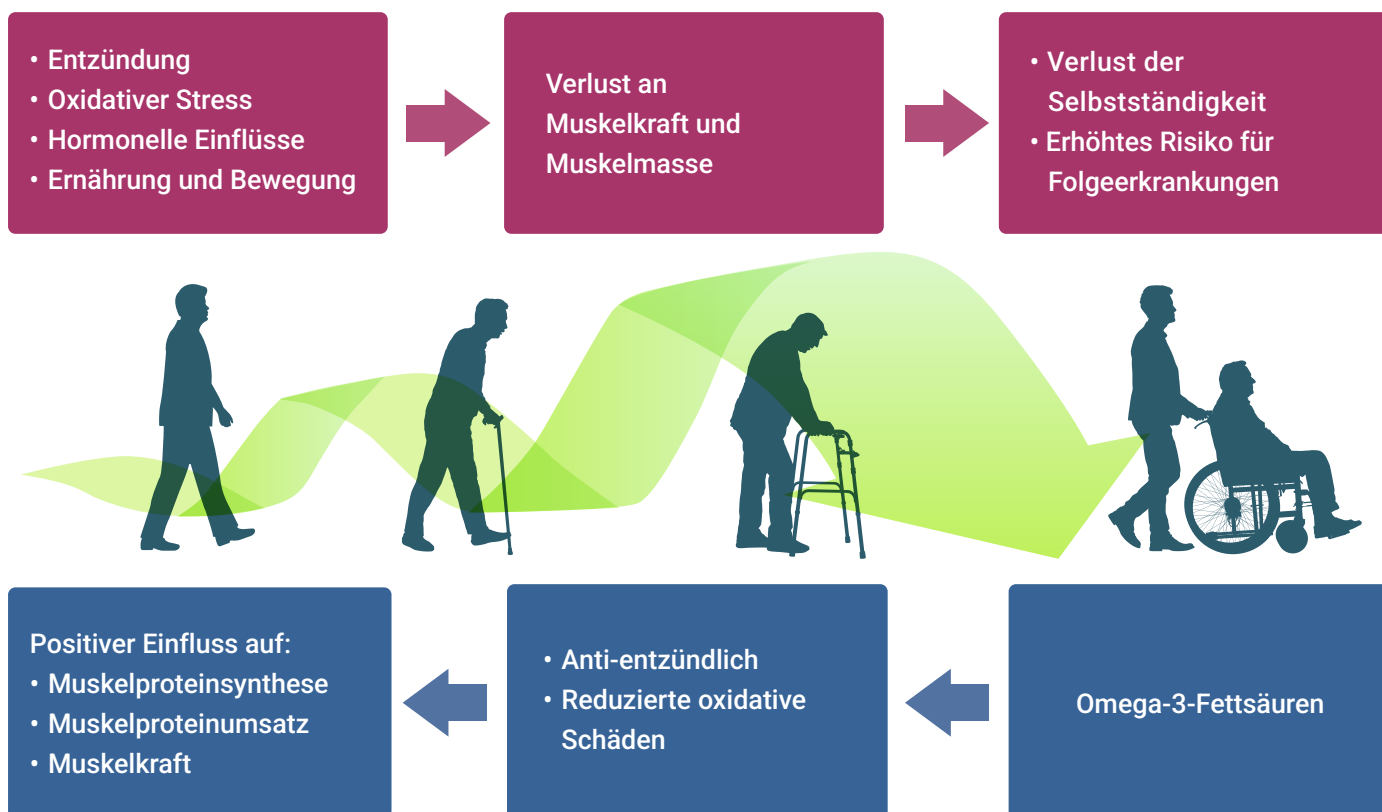
Einfluss auf die muskuläre Funktion im Alter

Mit dem Altern geht ein Verlust von Muskelkraft und -masse einher. Betrifft dieser Prozess generalisiert und fortschreitend die Skelettmuskulatur und erhöht dadurch das Risiko für Folgeerkrankungen, wird dies als Sarkopenie bezeichnet [32]. Sarkopenie ist auch bei selbstständig lebenden älteren Menschen weit verbreitet (2 – 37 %, je nach Studie) und wird mit einem höheren Risiko für Stürze, Frakturen und Sterblichkeit in Verbindung gebracht [33]. Ein pro-entzündlicher Zustand gilt als wesentlicher Ausgangspunkt und Treiber einer katabolen Entwicklung, die schließlich in einen klinischen Zustand der Gebrechlichkeit und subjektiv empfundenen Erschöpfung übergehen kann [34, 35]. In Beobachtungsstudien wurde

wiederholt ein positiver Zusammenhang zwischen dem Versorgungsstatus mit n-3-FS und der körperlichen Leistungsfähigkeit im höheren Lebensalter festgestellt. Im Detail zeigte sich, dass ältere Menschen mit eingeschränkter körperlicher Leistungsfähigkeit geringere Plasmakonzentrationen von EPA und DHA aufwiesen als ältere Menschen mit guter körperlicher Leistungsfähigkeit [36]. Größere epidemiologische Studien mit bis zu 80.000 Personen über 65 Jahren kamen zu dem Ergebnis, dass eine höhere Plasmakonzentration an EPA und DHA mit weniger Erschöpfung, höherer körperlicher Aktivität und größerer Muskelkraft im Alter einherging [37]. In klinischen Studien wurde der Effekt einer zusätzlichen Gabe

von n-3-FS auf die Muskelkraft und -masse bei älteren Menschen untersucht. Dabei wurde ersichtlich, dass die Verabreichung von n-3-FS in vergleichsweise hohen Dosierungen (ab 2 g EPA + DHA pro Tag) mit anti-entzündlichen Effekten einhergeht, was sich möglicherweise positiv auf die altersassoziierten Veränderungen im Muskelgewebe auswirkt (siehe Abbildung 2, S. 4) [38 – 40]. Aufbauend auf den anti-entzündlichen Effekten von n-3-FS konnte bislang jedoch keine konsistente Verbesserung der Muskelfunktion oder der Körperzusammensetzung im Sinne einer gesteigerten Muskelmasse nachgewiesen werden [41, 35].

Abbildung 2: Altersassoziierte Veränderungen und Einfluss von Omega-3-Fettsäuren auf die körperliche Funktion



Quelle: modifiziert nach [48]

Einige Studien wiesen im Vergleich zur Placebogabe eine Verbesserung der Muskelmasse sowie muskelfunktionaler Parameter (wie etwa der Handkraft, der maximalen Gehgeschwindigkeit oder der Maximalkraft) und eine moderate Reduktion der Sturzprävalenz nach [42–44].

In anderen Untersuchungen hingegen ließ sich weder auf die Muskelmasse noch auf die Handkraft ein signifikanter Einfluss feststellen [45]. Ausschlaggebend für die teils widersprüchlichen

Ergebnisse scheinen insbesondere die Dosierung und das Verhältnis von EPA zu DHA zu sein, wobei Effekte vor allem bei höheren Dosierungen von rund 3 g pro Tag und einem Verhältnis zugunsten von EPA wahrscheinlicher erscheinen [35, 46, 47]. Zudem bleibt offen, ob die Effekte auf die Muskelkraft und -funktion klinisch relevant sind und beispielsweise das Risiko für Stürze und Frakturen im Alter signifikant verringern. Neben den anti-entzündlichen Eigenschaften der n-3-FS

werden auch direkte Effekte auf den Muskelproteinmetabolismus nach anaboler Stimulation diskutiert [46]. Das zunehmende Forschungsinteresse richtet sich daher insbesondere auf die potenziell synergistischen Effekte von n-3-FS in Kombination mit körperlichem anabolen Training im höheren Lebensalter [48].

Einfluss auf kognitive Funktionen

Mit zunehmendem Alter sind neben der körperlichen Leistungsfähigkeit oft auch die geistigen Fähigkeiten reduziert. Etwa 40 % der über 65-Jährigen geben an, unter Formen des Gedächtnisverlusts zu leiden und ungefähr 16 % der über 70-Jährigen leiden unter „leichten kognitiven Störungen“, die auch als Mild Cognitive Impairment (MCI) bezeichnet werden [49]. Es wird angenommen, dass zelluläre Alterungsprozesse und eine verringerte Insulinsensitivität im Alter Entzündungen, oxidativen Stress und eine Störung des zellulären Energiehaushalts fördern, was wiederum Schäden an Synapsen und Neuronen verursacht [16, 49, 50]. Angesichts der entzündungshemmenden Eigenschaften von n-3-FS, ihres positiven Einflusses auf die Mitochondrienfunktion sowie der Tatsache, dass mehr als die Hälfte der Trockenmasse des Gehirns aus Fetten besteht (von denen bemerkenswerterweise rund 10 bis 20 % DHA sind), erhält die Frage nach ihrer Bedeutung für neuronale Alterungsprozesse besondere Relevanz [51 – 53]. In epidemiologischen Studien, seien es Querschnitts- oder prospektive Beobachtungsstudien, wurde untersucht, wie Fischverzehr oder das Fettsäureprofil im Blut das Gehirnvolumen [54], die kognitiven Fähigkeiten sowie den geistigen Abbau

oder das Auftreten von Demenz und Alzheimer im Alter beeinflussen [55]. Zusammenfassend zeigen die Studienergebnisse kein durchgängig eindeutiges Bild, auch wenn die Mehrheit der Daten darauf hinweist, dass ein höherer Fischverzehr sowie erhöhte Plasmaspiegel von DHA und teilweise EPA mit einem geringeren kognitiven Abbau im Alter und einem reduzierten Risiko für degenerative Erkrankungen wie Demenz und Alzheimer verbunden sind [56 – 59].

Interventionsstudien, die den Einfluss von n-3-FS, insbesondere DHA, in verschiedenen Dosierungen über einen Zeitraum von drei Monaten bis drei Jahren untersuchten, zeigten ebenfalls inkonsistente Ergebnisse. Eine Verbesserung der Gedächtnisleistung, der kognitiven Fähigkeiten und / oder der neuronalen Biomarker ist eher wahrscheinlich, wenn die kognitiven Beeinträchtigungen noch in einem frühen Stadium vorliegen [60]. Im Gegensatz dazu zeigte eine Gabe von überwiegend DHA bei progressiven, neurodegenerativen Krankheitsbildern wie Demenz und der Alzheimer-Krankheit kaum Effekte. Zugleich erwies sich die Ausgangssituation der n-3-FS-Versorgung als entscheidender Einflussfaktor für die beobachteten Effekte. Aktuelle Forschungsansätze fokussieren sich zunehmend auf



personalisierte Interventionen, die sowohl die genetische Konstitution als auch die individuelle Ernährungssituation berücksichtigen und präventiv in frühe Stadien des altersbedingten kognitiven Abbaus eingreifen [61].

Neben neurodegenerativen Erkrankungen treten auch depressive Verstimmungen und Depressionen im Alter deutlich häufiger auf [62]. Sie weisen pathophysiologische Gemeinsamkeiten mit den zuvor beschriebenen kognitiven Beeinträchtigungen auf [62]. Aktuelle Studien zeigen, dass n-3-FS, insbesondere DHA, bei bestehenden kognitiven Beeinträchtigungen zur Verbesserung der psychischen Gesundheit beitragen können [63].

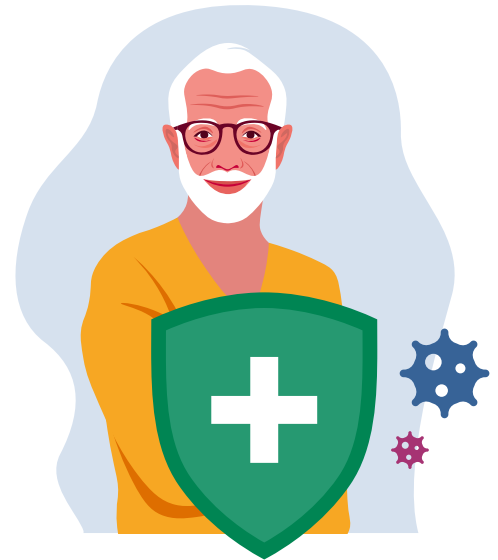
Einfluss auf die Immunfunktion

Auch das Immunsystem altert. Dabei treten vor allem zwei Phänomene auf: Die „Immunseneszenz“, eine Abnahme der Immunfunktion im Alter, und das „Inflammaging“, eine chronisch erhöhte Entzündungsaktivität im Alter (siehe Infobox 2, S. 7).

Entzündliche Prozesse sind der Ausgangspunkt und Treiber einer Vielzahl altersassoziierter Veränderungen, insbesondere der hier dargestellten Veränderungen der metabolischen Gesundheit, des Muskelgewebes und der Kognition [64]. Chronisch erhöhte Konzentration pro-entzündlicher Moleküle sind direkt invers mit Langlebigkeit assoziiert [65]. Auch im Alter besitzt die Ernährung das Potenzial, Entzündungsprozesse im Körper positiv zu beeinflussen [66, 67]. Dabei zeigt sich, dass Ernährungsweisen, die sich durch einen hohen Fischverzehr oder ein günstiges Fettsäureprofil im Hinblick auf das Verhältnis von n-3- / n-6-FS auszeichnen wie die mediterrane Ernährung [67], die DASH-Ernährung (Dietary Approaches to Stop Hypertension) [68], die Okinawa-

Ernährung [4] oder die sogenannte Nordic Diet [4] positive Auswirkungen auf Entzündungsprozesse haben und immunregulierende Eigenschaften im Alter besitzen können. Dies kann nachfolgend das Risiko für Infektionen reduzieren [69] und ein gesundes Altern fördern [66].

In größeren prospektiven Studien wurde bei gesunden älteren Menschen ein negativer Zusammenhang zwischen der Versorgung mit n-3-FS und Entzündungsmarkern im Blut festgestellt [70, 71]. In einer prospektiven Studie wurde untersucht, ob die anti-entzündliche Wirkung von n-3-FS eine mögliche Bedeutung für ein gesundes Altern besitzt. Dafür wurde der Fischverzehr hochbetagter Personen in Japan (über 85 Jahre) im Hinblick auf das Sterberisiko analysiert. Personen, die im oberen Drittel des Fischverzehrs lagen (3. Terzantil), nahmen entsprechend deutlich mehr EPA und DHA auf als Personen im unteren Drittel (1. Terzantil). Bei diesen Menschen war ein höherer Fischverzehr mit einem geringeren Sterberisiko verbunden, vor



allem dann, wenn gleichzeitig eine erhöhte Entzündungsreaktion im Körper vorlag [72]. Noch unzureichend verstanden ist, welchen Einfluss n-3-FS auf einzelne Immunzellpopulationen und damit auf Prozesse der Immunseneszenz besitzen. Erste Übersichtsarbeiten konnten zeigen, dass n-3-FS die Funktionen von Immunzellen, wie beispielsweise Makrophagen und Lymphozyten, positiv modulieren, indem sie deren Polarisierung, Differenzierung und Aktivität beeinflussen [73]. Diese immunregulatorischen Effekte könnten im Alter dazu beitragen, eine ausgewogene und effektive Immunantwort aufrechtzuerhalten und Infektionen zu reduzieren.

Zusammenfassung

Vor dem Hintergrund des demografischen Wandels und der damit einhergehenden Zunahme altersassoziierter Erkrankungen rückt das präventive Potenzial der Ernährung und einzelner Nährstoffe zunehmend in den gesellschaftlichen und wissenschaftlichen Fokus. Zahlreiche Studien deuten darauf hin, dass die Art und Qualität unserer Ernährung wesentlich dazu beitragen kann, Alterungsprozesse zu verlangsamen, chronischen Erkrankungen vorzubeugen und die Lebensqualität im höheren Alter zu erhalten. Omega-3-Fettsäuren sind traditionell vor allem für ihre kardioprotektiven Eigenschaften bekannt. Faktoren, die die kardiovaskuläre Gesundheit, das

gesunde Altern und die Langlebigkeit beeinflussen, sind häufig mit ähnlichen pathologischen Prozessen verbunden. In Anbetracht dessen erscheint ein positiver Einfluss von n-3-FS auf weitere altersbedingte Veränderungen plausibel. Für einzelne Aspekte des gesunden Alterns, wie die muskuläre Leistungsfähigkeit oder die kognitive Funktion, gibt es bereits eine Reihe positiver Belege für die Bedeutung einer erhöhten Aufnahme von n-3-FS. Der positive Nutzen scheint jedoch stark vom individuellen Gesundheitszustand und Krankheitsverlauf abzuhängen, sodass die klinische Relevanz noch nicht abschließend geklärt ist. Biologische Alterungsmarker wie

beispielsweise epigenetische oder phänotypische Uhren bieten einen neuen Ansatz, um die Effekte von n-3-FS auf systemischer, ganzheitlicher Ebene zu bewerten (siehe Infobox 3, S. 8). Letztlich weisen n-3-FS als Bestandteil einer ausgewogenen Ernährung bzw. als Supplement insbesondere bei veganer oder fischarmer Ernährungsweise ein vielversprechendes Potenzial auf, gesundes Altern und Langlebigkeit zu fördern. Dabei müssen sie jedoch stets im Kontext aller interagierenden Lebensmittel, Nährstoffe sowie ernährungsunabhängiger Einflussfaktoren im Rahmen eines lebenslangen Ansatzes bewertet werden.

INFOBOX 1

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN KÖRPERGEWICHT UND LANGLEBIGKEIT UND DER EINFLUSS VON OMEGA-3-FETTSÄUREN AUF DAS FETTGEWEBE

Der Zusammenhang zwischen Körpergewicht und Langlebigkeit ist nicht vollständig geklärt. Einige Studien deuten auf einen U-förmigen Zusammenhang zwischen Body Mass Index (BMI) und Langlebigkeit hin. Demnach können sich Übergewicht oder sogar leichte Adipositas möglicherweise als vorteilhaft für das Sterberisiko erweisen [74]. Andere Studien berichten jedoch, dass bereits bei leichtem Übergewicht ein erhöhtes Sterberisiko besteht [75]. Mit zunehmendem Alter verschiebt sich die Fettverteilung von subkutanen zu viszeralen Fettdepots, während sich gleichzeitig Triglyceride ektopisch in Leber, Muskeln, Knochenmark und Herz ablagern [76]. Im Gegensatz zu den funktionellen Veränderungen des Fettgewebes bei Überernährung, bei denen eine Entzündung als zentraler pathophysiologischer Mechanismus gilt, ist der Einfluss altersassoziierter Veränderungen des Fettgewebes auf die Gesundheit bislang nur unzureichend verstanden. Dennoch deuten aktuelle Erkenntnisse darauf hin, dass das Fettgewebe auch im Alter eine zentrale Rolle bei der Entstehung metabolischer Erkrankungen und letztlich auch bei der Langlebigkeit spielt [77]. In Tierstudien konnte gezeigt werden, dass n-3-FS entzündliche Prozesse, die vom Fettgewebe ausgehen, lindern können [8]. Der Einfluss von n-3-FS auf das viszerale Fettgewebe und die Körperzusammensetzung beim Menschen ist noch nicht abschließend geklärt [78]. Möglicherweise besteht ein präventiver Nutzen zur Vermeidung von Übergewicht und der Reduktion der Fettmasse in Kombination mit anderen Lebensstilfaktoren [78, 79].

INFOBOX 2

ALTERUNGSPROZESSE DES IMMUNSYSTEMS

Die Immunseneszenz (von lat. senescere: „alt werden“) beschreibt die Abnahme der Immunfunktion im Alter. Sie ist charakterisiert durch die quantitative und qualitative Abnahme diverser Immunzellpopulationen, einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber Infektionen sowie einer verminderten Fähigkeit, eine wirksame Immunantwort, beispielsweise auf Impfstoffe, zu entwickeln [80, 81]. Die zelluläre Immunalterung ist mit einer Reduktion der Stoffwechselleistung und einem Shift zu pro-entzündlichen Signalprozessen und Genexpression verbunden. Dies führt zu einer chronisch erhöhten Konzentration pro-entzündlicher Moleküle im Vergleich zu anti-entzündlichen Molekülen im Körper. Dieser Zustand ist im Gegensatz zu einem akuten Entzündungsgeschehen nicht selbstlimitierend und wird auch als „Inflammaging“ bezeichnet. Immunseneszenz und Inflammaging können sowohl Reaktion auf eine bereits erfolgte, altersassoziierte metabolische Schädigung als auch Risikofaktor für weitere solcher Veränderungen sein. Weiterhin beeinflussen sich beide Phänomene gegenseitig: Entzündungen können dazu führen, dass Zellen in einen sogenannten seneszenten, sekretorischen Zustand (SASP) übergehen. Diese Zellen geben wiederum selbst entzündungsfördernde Moleküle ab und tragen so weiter zur Entzündung bei [64, 81].

INFOBOX 3

AGING CLOCKS

„Aging clocks“ sind unterschiedlich stark validierte wissenschaftliche Modelle, die auf Basis bestimmter Algorithmen, einschließlich künstlicher Intelligenz, sowie der Bewertung bestimmter Lebensstilfaktoren und verschiedener klinischer Gesundheitsbiomarker das individuelle biologische Alter errechnen bzw. schätzen und es vom chronologischen Alter abgrenzen [82]. Die Differenz zwischen biologischem und chronologischem Alter gilt als eigenständiger Gesundheitsmarker [82]. Erste Studien, die Aging Clocks als eigenständigen Gesundheitsmarker nutzen, zeigen, dass die Zufuhr von n-3-FS negativ mit dem biologischen Alter korreliert [83]. Auch Untersuchungen zur Supplementierung mit n-3-FS bei älteren Menschen belegen einen positiven Einfluss in Form einer Verlangsamung verschiedener Aging Clocks [84].

Literaturverzeichnis

- [1] Bautmans I, Knoop V, Amuthavalli Thiyagarajan J, Maier AB, Beard JR, Freiburger E, et al. WHO working definition of vitality capacity for healthy longevity monitoring. *The lancet. Healthy longevity* 2022; 3:e789-e796.
- [2] Interparlamentarische Union, Weltgesundheitsorganisation. Child, early and forced marriage legislation in 37 Asia-Pacific countries. Geneva, Switzerland: Inter-Parliamentary Union, 2016.
- [3] Medicine NAO. Global Roadmap for Healthy Longevity, 1st ed. Washington, D.C.: National Academies Press, 2022.
- [4] Hu FB. Diet strategies for promoting healthy aging and longevity: An epidemiological perspective. *Journal of internal medicine* 2024; 295:508–31.
- [5] Inui T, Hanley B, Tee ES, Nishihira J, Tontisirin K, van Dael P, Eggersdorfer M. The Role of Micronutrients in Ageing Asia: What Can Be Implemented with the Existing Insights. *Nutrients* 2021; 13.
- [6] Pietri P, Stefanadis C. Cardiovascular Aging and Longevity: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology* 2021; 77:189–204.
- [7] Guo Y, Ma B, Li X, Hui H, Zhou Y, Li N, Xie X. n-3 PUFA can reduce IL-6 and TNF levels in patients with cancer. *The British journal of nutrition* 2023; 129:54–65.
- [8] Kavyani Z, Musazadeh V, Fathi S, Hossein Faghfour A, Dehghan P, Sarmadi B. Efficacy of the omega-3 fatty acids supplementation on inflammatory biomarkers: An umbrella meta-analysis. *International immunopharmacology* 2022; 111:109104.
- [9] Lin N, Shi J-J, Li Y-M, Zhang X-Y, Chen Y, Calder PC, Tang L-J. What is the impact of n-3 PUFAs on inflammation markers in Type 2 diabetic mellitus populations?: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids in health and disease* 2016; 15:133.
- [10] Pörschmann T, Meier T, Lorkowski S. Cardiovascular mortality attributable to dietary risk factors in 54 countries in the WHO European Region from 1990 to 2019: an updated systematic analysis of the Global Burden of Disease Study. *European journal of preventive cardiology* 2024.
- [11] Sinha S, Haque M, Lugova H, Kumar S. The Effect of Omega-3 Fatty Acids on Insulin Resistance. *Life (Basel, Switzerland)* 2023; 13.
- [12] Haas RH. Mitochondrial Dysfunction in Aging and Diseases of Aging. *Biology* 2019; 8.
- [13] Borja-Magno AI, Furuzawa-Carballeda J, Guevara-Cruz M, Arias C, Granados J, Bourges H, et al. Supplementation with EPA and DHA omega-3 fatty acids improves peripheral immune cell mitochondrial dysfunction and inflammation in subjects with obesity. *The Journal of nutritional biochemistry* 2023; 120:109415.
- [14] Santis A de, Scoppola E, Ottaviani MF, Koutsoubas A, Barnsley LC, Paduano L, et al. Order vs. Disorder: Cholesterol and Omega-3 Phospholipids Determine Biomembrane Organization. *International journal of molecular sciences* 2022; 23.
- [15] Schuchardt JP, Kräter M, Schlögel M, Guck J, van Oirschot-Hermans BA, Bos J, et al. Omega-3 supplementation changes the physical properties of leukocytes but not erythrocytes in healthy individuals: An exploratory trial. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids* 2024; 202:102636.

// Literaturverzeichnis

- [16] Dieter F, Jacobs K, Quentin A, Prvulovic D, Reif A, Pantel J, et al. Mitochondrial dysfunction in peripheral mononuclear blood cells (PBMC) of individuals with mild cognitive impairment. *GeroScience* 2025.
- [17] Xiong Y, Li X, Liu J, Luo P, Zhang H, Zhou H, et al. Omega-3 PUFAs slow organ aging through promoting energy metabolism. *Pharmacological research* 2024; 208:107384.
- [18] Hahn A, Ströhle A, Wolters M. Ernährung: Physiologische Grundlagen, Prävention, Therapie: mit 339 Abbildungen und 406 Tabellen, 4th ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2023.
- [19] Yan Y, Wu T, Zhang M, Li C, Liu Q, Li F. Prevalence, awareness and control of type 2 diabetes mellitus and risk factors in Chinese elderly population. *BMC public health* 2022; 22:1382.
- [20] Mordarska K, Godziejewska-Zawada M. Diabetes in the elderly. *Przegląd menopauzalny = Menopause review* 2017; 16:38–43.
- [21] Coelho-Júnior HJ, Álvarez-Bustos A, Picca A, Calvani R, Rodríguez-Mañas L, Landi F, Marzetti E. Dietary Intake of Polyunsaturated Fatty Acids Is Associated with Blood Glucose and Diabetes in Community-Dwelling Older Adults. *Nutrients* 2024; 16.
- [22] Djoussé L, Biggs ML, Lemaitre RN, King IB, Song X, Ix JH, et al. Plasma omega-3 fatty acids and incident diabetes in older adults. *The American journal of clinical nutrition* 2011; 94:527–33.
- [23] Brown TJ, Brainard J, Song F, Wang X, Abdelhamid A, Hooper L. Omega-3, omega-6, and total dietary polyunsaturated fat for prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed.)* 2019; 366:l4697.
- [24] Delpino FM, Figueiredo LM, da Silva BGC, da Silva TG, Mintem GC, Bielemann RM, Gigante DP. Omega-3 supplementation and diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Critical reviews in food science and nutrition* 2022; 62:4435–48.
- [25] Lalia AZ, Lanza IR. Insulin-Sensitizing Effects of Omega-3 Fatty Acids: Lost in Translation? *Nutrients* 2016; 8.
- [26] Mohammadi E, Raftari M, Farzadi L, Asghari-Jafarabadi M, Sabour S. Effects of omega-3 fatty acids supplementation on serum adiponectin levels and some metabolic risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Asia Pacific journal of clinical nutrition* 2012; 21:511–8.
- [27] Chen C, Yang Y, Yu X, Hu S, Shao S. Association between omega-3 fatty acids consumption and the risk of type 2 diabetes: A meta-analysis of cohort studies. *Journal of diabetes investigation* 2017; 8:480–8.
- [28] Kerlikowsky F, Bartsch M, Jonas W, Hahn A, Schuchardt JP. Calanus Oil and Lifestyle Interventions Improve Glucose Homeostasis in Obese Subjects with Insulin Resistance. *Marine drugs* 2025; 23.
- [29] Gao H, Geng T, Huang T, Zhao Q. Fish oil supplementation and insulin sensitivity: a systematic review and meta-analysis. *Lipids in health and disease* 2017; 16:131.
- [30] Wang L, Huang X, Sun M, Zheng T, Zheng L, Lin X, et al. New light on ω -3 polyunsaturated fatty acids and diabetes debate: a population pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling and intake threshold study. *Nutrition & diabetes* 2024; 14:8.
- [31] Egalini F, Guardamagna O, Gaggero G, Varaldo E, Giannone B, Beccuti G, et al. The Effects of Omega 3 and Omega 6 Fatty Acids on Glucose Metabolism: An Updated Review. *Nutrients* 2023; 15.
- [32] Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and ageing* 2019; 48:16–31.
- [33] Yeung SSY, Reijnierse EM, Pham VK, Trappenburg MC, Lim WK, Meskers CGM, Maier AB. Sarcopenia and its association with falls and fractures in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle* 2019; 10:485–500.
- [34] Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet (London, England)* 2013; 381:752–62.
- [35] Troesch B, Eggersdorfer M, Laviano A, Rolland Y, Smith AD, Warnke I, et al. Expert Opinion on Benefits of Long-Chain Omega-3 Fatty Acids (DHA and EPA) in Aging and Clinical Nutrition. *Nutrients* 2020; 12.
- [36] McGlory C, Calder PC, Nunes EA. The Influence of Omega-3 Fatty Acids on Skeletal Muscle Protein Turnover in Health, Disuse, and Disease. *Frontiers in nutrition* 2019; 6:144.
- [37] Kim J, Westra J, Tintle N, Harris WS, Park Y. Association of Plasma n-3 Polyunsaturated Fatty Acid Levels and the Prevalence of Frailty in Older Adults: A Cross-Sectional Analysis of UK Biobank. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 2024; 79.
- [38] Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *British Journal of Clinical Pharmacology* 2013; 75:645–62.
- [39] Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochemical Society transactions* 2017; 45:1105–15.
- [40] Eggersdorfer M, Berger MM, Calder PC, Gombart AF, Ho E, Laviano A, Meydani SN. Perspective: Role of Micronutrients and Omega-3 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids for Immune Outcomes of Relevance to Infections in Older Adults-A Narrative Review and Call for Action. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)* 2022; 13:1415–30.
- [41] Azzolino D, Coelho-Junior HJ, Proietti M, Manzini VM, Cesari M. Fatigue in older persons: the role of nutrition. *The Proceedings of the Nutrition Society* 2023; 82:39–46.

// Literaturverzeichnis

- [42] Bischoff-Ferrari HA, Freystätter G, Vellas B, Dawson-Hughes B, Kressig RW, Kanis JA, et al. Effects of vitamin D, omega-3 fatty acids, and a simple home strength exercise program on fall prevention: the DO-HEALTH randomized clinical trial. *The American journal of clinical nutrition* 2022; 115:1311–21.
- [43] Hutchins-Wiese HL, Kleppinger A, Annis K, Liva E, Lammi-Keefe CJ, Durham HA, Kenny AM. The impact of supplemental n-3 long chain polyunsaturated fatty acids and dietary antioxidants on physical performance in postmenopausal women. *The journal of nutrition, health & aging* 2013; 17:76–80.
- [44] Smith GI, Julliard S, Reeds DN, Sinacore DR, Klein S, Mittendorfer B. Fish oil-derived n-3 PUFA therapy increases muscle mass and function in healthy older adults. *The American journal of clinical nutrition* 2015; 102:115–22.
- [45] Krzymińska-Siemaszko R, Czepulis N, Lewandowicz M, Zasadzka E, Suwalska A, Witowski J, Wieczorowska-Tobis K. The Effect of a 12-Week Omega-3 Supplementation on Body Composition, Muscle Strength and Physical Performance in Elderly Individuals with Decreased Muscle Mass. *International journal of environmental research and public health* 2015; 12:10558–74.
- [46] Therdyothin A, Phiphophatsanee N, Isanejad M. The Effect of Omega-3 Fatty Acids on Sarcopenia: Mechanism of Action and Potential Efficacy. *Marine drugs* 2023; 21.
- [47] Tseng P-T, Zeng B-Y, Zeng B-S, Liao Y-C, Stubbs B, Kuo JS, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in sarcopenia management: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Ageing research reviews* 2023; 90:102014.
- [48] Nasir Y, Rahimi MH. Effect of omega-3 fatty acids supplementation on inflammatory markers following exercise-induced muscle damage: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition Clinique et Métabolisme* 2024; 38:158–67.
- [49] Brito DVC, Esteves F, Rajado AT, Silva N, Araújo I, Bragança J, et al. Assessing cognitive decline in the aging brain: lessons from rodent and human studies. *npj aging* 2023; 9:23.
- [50] Masliah E, Crews L, Hansen L. Synaptic remodeling during aging and in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease: JAD* 2006; 9:91–9.
- [51] Ammann EM, Pottala JV, Robinson JG, Espeland MA, Harris WS. Erythrocyte omega-3 fatty acids are inversely associated with incident dementia: Secondary analyses of longitudinal data from the Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS). *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids* 2017; 121:68–75.
- [52] Wei B-Z, Li L, Dong C-W, Tan C-C, Xu W. The Relationship of Omega-3 Fatty Acids with Dementia and Cognitive Decline: Evidence from Prospective Cohort Studies of Supplementation, Dietary Intake, and Blood Markers. *The American journal of clinical nutrition* 2023; 117:1096–109.
- [53] Weiser MJ, Butt CM, Mohajeri MH. Docosahexaenoic Acid and Cognition throughout the Lifespan. *Nutrients* 2016; 8:99.
- [54] Loong S, Barnes S, Gatto NM, Chowdhury S, Lee GJ. Omega-3 Fatty Acids, Cognition, and Brain Volume in Older Adults. *Brain sciences* 2023; 13.
- [55] Danthiir V, Hosking D, Burns NR, Wilson C, Nettelbeck T, Calvaresi E, et al. Cognitive performance in older adults is inversely associated with fish consumption but not erythrocyte membrane n-3 fatty acids. *The Journal of nutrition* 2014; 144:311–20.
- [56] He X, Yu H, Fang J, Qi Z, Pei S, Yan B, et al. The effect of n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on cognitive function outcomes in the elderly depends on the baseline omega-3 index. *Food & function* 2023; 14:9506–17.
- [57] Hooper C, Souto Barreto P de, Pahor M, Weiner M, Vellas B. The Relationship of Omega 3 Polyunsaturated Fatty Acids in Red Blood Cell Membranes with Cognitive Function and Brain Structure: A Review Focussed on Alzheimer's Disease. *The journal of prevention of Alzheimer's disease* 2018; 5:78–84.
- [58] Kröger E, Verreault R, Carmichael P-H, Lindsay J, Julien P, Dewailly E, et al. Omega-3 fatty acids and risk of dementia: the Canadian Study of Health and Aging. *The American journal of clinical nutrition* 2009; 90:184–92.
- [59] Yurko-Mauro K, Alexander DD, van Elswyk ME. Docosahexaenoic acid and adult memory: a systematic review and meta-analysis. *PloS one* 2015; 10:e0120391.
- [60] Cederholm T, Salem N, Palmblad J. ω -3 fatty acids in the prevention of cognitive decline in humans. *Advances in nutrition* (Bethesda, Md.) 2013; 4:672–6.
- [61] Deshmukh GV, Niaz H, Bai R, Kim DH, Kim JW, Asghar J, et al. The Role of Omega-3 Fatty Acid Supplementation in Slowing Cognitive Decline Among Elderly Patients With Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Cureus* 2024; 16:e73390.
- [62] Maier A, Riedel-Heller SG, Pabst A, Lupp A. Risk factors and protective factors of depression in older people 65+. A systematic review. *PloS one* 2021; 16:e0251326.
- [63] Chang Y-Y, Ting B, Chen DT-L, Hsu W-T, Lin S-C, Kuo C-Y, Wang M-F. Omega-3 Fatty Acids for Depression in the Elderly and Patients with Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Healthcare (Basel, Switzerland)* 2024; 12.
- [64] Li X, Li C, Zhang W, Wang Y, Qian P, Huang H. Inflammation and aging: signaling pathways and intervention therapies. *Signal transduction and targeted therapy* 2023; 8:239.
- [65] Krabbe KS, Pedersen M, Bruunsgaard H. Inflammatory mediators in the elderly. *Experimental gerontology* 2004; 39:687–99.

// Literaturverzeichnis

- [66] Dominguez LJ, Di Bella G, Veronese N, Barbagallo M. Impact of Mediterranean Diet on Chronic Non-Communicable Diseases and Longevity. *Nutrients* 2021; 13.
- [67] McGrattan AM, McGuinness B, McKinley MC, Kee F, Passmore P, Woodside JV, McEvoy CT. Diet and Inflammation in Cognitive Ageing and Alzheimer's Disease. *Current nutrition reports* 2019; 8:53–65.
- [68] Soltani S, Chitsazi MJ, Salehi-Abargouei A. The effect of dietary approaches to stop hypertension (DASH) on serum inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 2018; 37:542–50.
- [69] Bischoff-Ferrari HA, Vellas B, Rizzoli R, Kressig RW, da Silva JAP, Blauth M, et al. Effect of Vitamin D Supplementation, Omega-3 Fatty Acid Supplementation, or a Strength-Training Exercise Program on Clinical Outcomes in Older Adults: The DO-HEALTH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324:1855–68.
- [70] McBurney MI, Tintle NL, Harris WS. Lower omega-3 status associated with higher erythrocyte distribution width and neutrophil-lymphocyte ratio in UK Biobank cohort. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids* 2023; 192:102567.
- [71] Olliver M, Veysey M, Luccock M, Niblett S, King K, MacDonald-Wicks L, Garg ML. Erythrocyte omega-3 polyunsaturated fatty acid levels are associated with biomarkers of inflammation in older Australians. *Journal of Nutrition & Intermediary Metabolism* 2016; 5:61–9.
- [72] Kurata H, Meguro S, Abe Y, Sasaki T, Arai Y, Hayashi K. Association of fish intake with all-cause mortality according to CRP levels or inflammation in older adults: a prospective cohort study. *BMC public health* 2024; 24:2822.
- [73] Madison AA, Belury MA, Andridge R, Renna ME, Rosie Shrout M, Malarkey WB, et al. Omega-3 supplementation and stress reactivity of cellular aging biomarkers: an ancillary substudy of a randomized, controlled trial in midlife adults. *Molecular psychiatry* 2021; 26:3034–42.
- [74] Kalupahana NS, Goonapitenuwala BL, Moustaid-Moussa N. Omega-3 Fatty Acids and Adipose Tissue: Inflammation and Browning. *Annual review of nutrition* 2020; 40:25–49.
- [75] Global BMC, Di Angelantonio E, Bhupathiraju S, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet (London, England)* 2016; 388:776–86.
- [76] Kuk JL, Saunders TJ, Davidson LE, Ross R. Age-related changes in total and regional fat distribution. *Ageing research reviews* 2009; 8:339–48.
- [77] Mau T, Yung R. Adipose tissue inflammation in aging. *Experimental gerontology* 2018; 105:27–31.
- [78] Albracht-Schulte K, Kalupahana NS, Ramalingam L, Wang S, Rahman SM, Robert-McComb J, Moustaid-Moussa N. Omega-3 fatty acids in obesity and metabolic syndrome: a mechanistic update. *The Journal of nutritional biochemistry* 2018; 58:1–16.
- [79] Wasserfurth P, Nebl J, Schuchardt JP, Müller M, Boßlau TK, Krüger K, Hahn A. Effects of Exercise Combined with a Healthy Diet or Calanus finmarchicus Oil Supplementation on Body Composition and Metabolic Markers-A Pilot Study. *Nutrients* 2020; 12.
- [80] Lee K-A, Flores RR, Jang IH, Saathoff A, Robbins PD. Immune Senescence, Immunosenescence and Aging. *Frontiers in aging* 2022; 3:900028.
- [81] Lian J, Yue Y, Yu W, Zhang Y. Immunosenescence: a key player in cancer development. *Journal of hematology & oncology* 2020; 13:151.
- [82] Han J-DJ. The ticking of aging clocks. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 2024; 35:11–22.
- [83] Wu D, Jia Y, Liu Y, Shang M. Dose-response relationship of dietary Omega-3 fatty acids on slowing phenotypic age acceleration: a cross-sectional study. *Frontiers in nutrition* 2024; 11:1424156.
- [84] Bischoff-Ferrari HA, Gängler S, Wiczorek M, Belsky DW, Ryan J, Kressig RW, et al. Individual and additive effects of vitamin D, omega-3 and exercise on DNA methylation clocks of biological aging in older adults from the DO-HEALTH trial. *Nature aging* 2025; 5:376–85.