

Omega-3 meervoudig onverzadigde vetzuren en allergiepreventie

Omega-3 poly-unsaturated fatty acids in allergy prevention

dr. L.E.M. Willemsen

SAMENVATTING

In de westerse wereld is de dieetname van meervoudig onverzadigde langeketen-n-3-vetzuren relatief laag, terwijl deze vetzuren bijdragen aan de neurologische en visuele ontwikkeling, het functioneren van het immuunsysteem en bescherming bieden tegen hart- en vaatziekten. Uit recent onderzoek is gebleken dat deze n-3-vetzuren mogelijk ook de kans op het ontwikkelen van een allergie verminderen. Zo toonden kleinschalige, placebogecontroleerde interventiestudies aan dat de suppletie van langeketen-n-3-vetzuren -in de vorm van visolie- tijdens de zwangerschap en lactatie bescherming kan bieden tegen het ontstaan van atopisch eczeem van het kind en op latere leeftijd de kans op het ontwikkelen van astma kan verminderen.

De effecten zijn echter niet eenduidig en de timing

en dosering van de n-3-vetzuurinterventie en de genetische predispositie kunnen van cruciaal belang zijn voor het beschermende effect. Dit moet in groot-schalige interventiestudies verder worden onderzocht. Onderzoek naar de effecten van n-3-vetzuren bij allergie richt zich met name op preventie. Er zijn echter aanwijzingen dat allergie gepaard kan gaan met verminderde n-3-vetzuur-plasmaniveaus, wat mogelijk kan bijdragen aan de mate van ernst van de symptomen. Meer onderzoek naar de toepassing van langeketen-n-3-vetzuren is niet alleen nodig voor preventie, maar ook ter ondersteuning van de behandeling van allergieën, zoals atopisch eczeem en astma, mogelijk in combinatie met medicijnen. (NED TIJDSCHR ALLERGIE, ASTMA, KLIN IMMUNOL 2020;20(Jubileumspecial):4-11)

SUMMARY

In industrialized countries, the dietary intake of long chain n-3 poly-unsaturated fatty acids (n-3 LCPUFA) is relatively low, while these fatty acids contribute to healthy neurological and visual development, proper immune function, and protection against cardiovascular disease. Recent studies observed the possible contribution of n-3 LCPUFA to allergy protection. Small, randomized, placebo controlled intervention trials showed that n-3 LCPUFA, by means of fish oil capsules supplementation during pregnancy and lactati-

on, could protect against the development of atopic dermatitis and allergic asthma of the offspring during childhood. However, the effects are heterogeneous and the timing and dosing of the n-3 LCPUFA intervention and genetic predisposition can be crucial to reach an allergy protective effect, which needs to be confirmed in large-scale clinical trials. Current studies on the effects of n-3 LCPUFA mainly focus on allergy prevention. However, some studies indicate that allergies can be associated with low plasma n-3 LCPUFA levels. This may impact the severity of the

Correspondentie graag richten aan: mw. dr. L.E.M. Willemsen, universitair docent faculteit Bètawetenschappen, afdeling Farmaceutische Wetenschappen, Divisie Farmacologie, Universiteit Utrecht, Universiteitsweg 99, 3584 CG Utrecht, tel.: 06 202 457 63, e-mailadres: l.e.m.willemsen@uu.nl

Belangenconflict: de divisie Farmacologie werkt samen met Nutricia-Research B.V. in een strategische alliantie en L.E.M. Willemsen is aangesteld op de Universiteit Utrecht binnen de context van deze alliantie. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: AA, allergie, DHA, EPA, meervoudig onverzadigde vetzuren, visolie.

Keywords: AA, allergy, DHA, EPA, fish oil, poly-unsaturated fatty acids.

ONTVANGEN 15 AUGUSTUS 2019, GEACCEPTEERD 19 DECEMBER 2019.

allergic symptoms, for example in atopic dermatitis and allergic asthma. More research is needed to determine the value of n-3 LCPUFA supplementation,

not only for the prevention but also as adjunct treatment for allergic diseases such as atopic dermatitis and asthma.

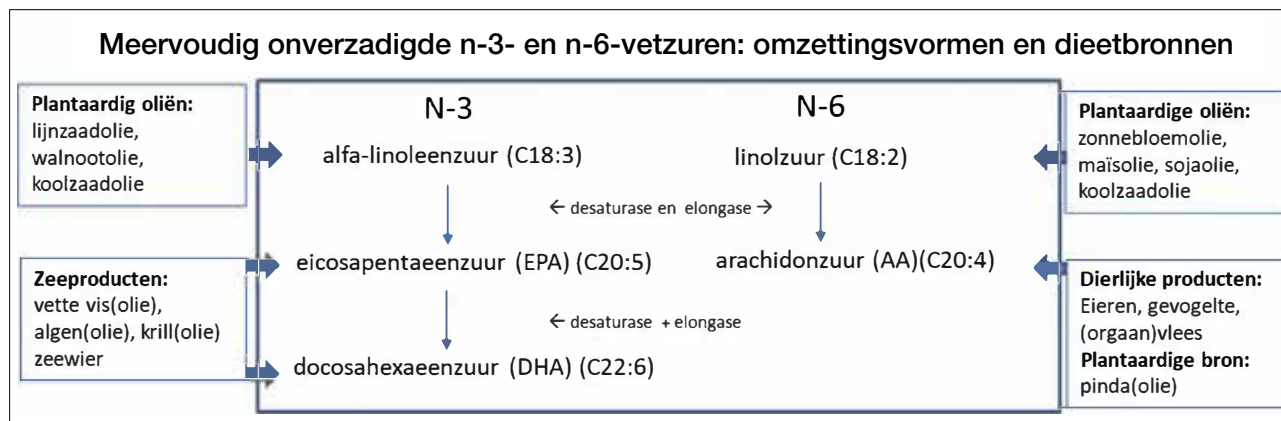
INLEIDING

In de westerse wereld stijgt de incidentie van chronische immunologische aandoeningen. De Wereldgezondheidsorganisatie ('World Health Organization', WHO) geeft aan dat meer dan 20% van de wereldpopulatie allergisch is, waarbij de prevalentie varieert tussen de 5-40%, afhankelijk van het land en het type allergie.¹ Veranderingen in leefstijl, verminderde darmmicrobioomdiversiteit, vervuiling van de leefomgeving en veranderingen in dieet dragen hieraan bij. De dieetsamenstelling is de laatste decennia verschoven van relatief laag in vet, suiker, zout en hoog in antioxidanten en vezels, naar hoog in vet, industrieel bewerkt en vezelarm.^{2,3} Dit kan direct of indirect (via microbioom), de maturatie en functie van het immuunsysteem beïnvloeden. Deze review richt zich op de bijdrage van essentiële dieetvetten aan de gevoeligheid voor het ontwikkelen van allergieën.

ESSENTIËLE VETZUREN EN BIOLOGISCH EFFECT

Dieetvetten worden opgenomen in de dunne darm en in de vorm van chylomicronen via lymfevaten naar de bloedbaan getransporteerd. De vetzuren kunnen worden ingebouwd in de dubbele laag fosfolipiden van celmembranen, opgeslagen als energiebron in vetweefsel of worden gebruikt voor de aanmaak van cholesterol. Deze vetzuren zijn verzadigd (bijvoorbeeld C16, palmitinezuur), enkelvoudig onverzadigd (bijvoorbeeld n-9 C18:1, oliezuur) of meervoudig onverzadigde n-6-vetzuren (zoals linolzuur) en n-3-vetzuren (zoals alfa-linoleenzuur). Deze n-6- en

n-3-vetzuren zijn essentieel, dus moeten via het dieet worden verkregen. Een klein percentage (0,1-10%) hiervan kan via elongatie- en desaturatie-enzymen worden omgezet in respectievelijk het meervoudig onverzadigde langeketen-n-6-vetzuur arachidonzuur of n-3-vetzuren eicosapentaenezuur (EPA) en docosahexaenezuur (DHA) (Figuur 1). De mate van omzetting is ook afhankelijk van de genexpressie van het enzym vetzuurdesaturase.^{4,5} Langeketen-n-3-vetzuren zijn van belang bij neurologische en visuele ontwikkeling, beïnvloeden het immuunsysteem, hebben een gunstig effect bij hart- en vaatziekten en kunnen mogelijk de kans op allergie verminderen.^{4,6-9} N-3-vetzuren kunnen in plaats van n-6-vetzuren en andere vetzuren worden ingebouwd in celmembranen, binden aan membraanreceptoren (bijvoorbeeld GPR120 voor DHA) en intracellulaire receptoren (bijvoorbeeld PPAR-γ voor DHA en EPA) en remmen zo inflammatie (via demping van NFκB). Bovendien zijn langeketen-n-6- en -n-3-vetzuren belangrijke voorlopers van respectievelijk de 2-4 en 3-5 series van eicosanoiden (prostaglandines en leukotriënen). N-6-vetzuur arachidonzuur is dus voorloper van pro-inflammatoire type eicosanoiden die ontstekingsreacties versterken. Langeketen-n-3-vetzuren EPA of DHA kunnen ook worden omgezet in E-resolvine of D-resolvine, D-protectine en marresine, deze zijn betrokken bij het dempen van ontsteking.⁹ Meervoudig onverzadigde vetzuren maken celmembranen meer 'vloeibaar', omdat ze veel dubbele banden hebben en dit beïnvloedt de signaaltransductie in de cel.



FIGUUR 1. Belangrijke omzettingvormen van de essentiële n-3- en n-6-vetzuren alfa-linoleenzuur en linolzuur door elongases, vetzuurdesaturases en dieetbronnen die bijdragen aan de inname van deze vetzuren.

TABEL 1. Overzicht van bevindingen in een aantal observationele, prospectieve cohortstudies naar de associatie tussen n-3- en n-6-vetzuren in het dieet of bloed en het risico op een allergie, eczeem of astma.

Referentie	Tijdstip bepaling dieetcompositie of vetzuursamenstelling, groepsgrootte (N)	Dieetcomponent, vetzuur of genotype dat is geassocieerd met het effect	Effect op kind	Relatief risico (RR) of adjusted odds ratio (aOR)
Sausenthaler 2007. ¹³	Zwangerschap, N= 2.641	Hoge margarine- of plantaardige olieconsumptie	Verhoogde kans op eczeem bij 0-2 jaar	1,48
		Hoge visinname	Verlaagde kans op eczeem bij 0-2 jaar	0,75
Rucci 2015. ^{17,18}	Zwangerschap, N=4.976	Hoog totaal n-3- plus n-6-vetzuur of n-6-vetzuur in serum	Bescherming tegen astma bij 6 jaar	0,71 en 0,76
Notenboom, 2011. ¹⁸	Zwangerschap, N=1.296	Hoge n-6 : n-3-ratio tijdens de zwangerschap	Minder eczeem bij 6-7 jaar	
Pike, 2012. ¹⁹	Zwangerschap, N=865	Hoge EPA- en DHA-inname en n-3/n-6-balans	Bescherming tegen luchtwegklachten: atopische groep niet atopische groep	0,72 en 0,73 0,69 en 0,73
		Hoog arachidonzuur	Bescherming tegen luchtwegklachten	0,76
Stratakis, 2011. ¹⁶	Navelstrengbloed, N=494 (2 cohorten)	Hoge n-3-vetzuur inname en n-3/n-6 balans	Bescherming astma bij 6-7 jaar	0,50 en 0,43
Lumia, 2011. ¹⁵	Zwangerschap, N=181	Lage n-3-vetzuurinname	Verhoogd risico op astma bij 5 jaar	1,7
Bolte, 2006. ²⁰	Kinderen 8-11 jaar, N=526	Hoog serum alfa-linoleen- zuur of arachidonzuur	Verhoogd risico op astma	3,35 en 4,54
		Hoog serum linolzuur	Lager astmarisico	0,34

N-3- VERSUS N-6-VETZUREN IN ALLERGIE-ONTWIKKELING

De laatste decennia is de totale vetinname toegenomen, waaronder de consumptie van n-6-vetzuren zoals linolzuur met als belangrijkste bronnen plantaardige oliën (zonnebloem-, mais- en sojaolie) en margarines en arachidonzuur uit vlees (zie *Figuur 1*, pagina 5). Daarentegen is de inname van n-3-vetzuren, uit sommige noten en lijnzaadolie (alfa-linoleenzuur) en vette vis en marine-olie (EPA en DHA) laag. N-6-vetzuren zijn daarom vaak in overmaat in het dieet aanwezig ten opzichte van n-3-vetzuren. De verhouding n-6:n-3-vetzuren is tegenwoordig in de westerse wereld 10-30:1, terwijl 3-5:1 als gunstig wordt beschouwd. De richtlijn Gezonde voeding 2015 van de Gezondheidsraad beveelt 1 portie vis per week aan, vanwege de beschermende effecten op fatale coronaire hartziekten. Het Voedingscentrum beveelt op basis van gegevens van de Gezondheidsraad aan om 2-3 g alfa-linoleenzuur per dag te gebruiken en 200 mg langeketen-n-3-vetzuren (vis). De Europese Autoriteit voor Voedsel-

veiligheid ('European Food Safety Authority', EFSA) adviseert om 100-200 mg DHA te consumeren per dag (2 porties verse vis per week) tijdens de zwangerschap en lactatieperiode. Vetzuren worden via de placenta en de melk overgedragen aan het kind, de dieetsamenstelling of supplementie van de moeder kan daarom invloed hebben op de n-3-vetzuurstatus van het kind.¹² Voor jonge kinderen wordt 100 mg DHA en 140 mg arachidonzuur per dag geadviseerd gedurende de eerste 6 maanden en 250 mg EPA en DHA per dag vanaf 2 jaar.^{10,11} Een dagelijkse inname tot 5 g n-3-vetzuren is veilig bij volwassenen, wel geeft het Voedingscentrum aan dat mensen die bloedverdukkers gebruiken vanaf 1 g/dag hun arts moeten raadplegen omdat n-3-vetzuren de bloedstolling kunnen vertragen.¹⁰ Diverse observationele cohortstudies hebben uitgewezen dat n-3- en n-6-vetzuren in het dieet en/of bloed van invloed kunnen zijn op allergie-, eczeem- en/of astma-ontwikkeling (*Tabel 1*). Uit een prospectieve geboortecohortstudie (LISA) in de algemene populatie bleek dat een hoge margarine- of plantaardige olieconsumptie tijdens de zwangerschap de

TABEL 2. Overzicht van beschreven dubbelblinde, placebogecontroleerde interventiestudies naar het effect van n-3-vetzuursuppletie in het dieet en het risico op allergie, eczeem of astma.

Referentie (Groepsgrootte, N)	Periode dieetinterventie	Dieetcomponent en hoeveelheid	Plasmaconcentratie EPA+DHA versus AA, voor > na interventie	Effect allergie of sensitisatie kind
Dunstan, 2003. ⁴⁵ (N=83)	20-21 ^{ste} week zwangerschap, familiair astma/allergie risico	3,7 g n-3-vetzuren (visolie)/dag, of olijfolie	Navelstreng, 7,7 > 11,5% versus 17,5 > 15,0%	Minder IL-13 in navelstrengplasma, geen effect IgE, minder ernstig eczeem bij 1 jaar
Palmer, 2012. ⁴⁶ (N=706) Best, 2018. ⁴⁷ (N=706)	20-21 ^e week zwangerschap, familiair astma/allergierisico	900 mg EPA+DHA (visolie)/dag, of plantaardige olie	6,5 > 8,0% versus 16,4 > 14,6%	Minder ei-sensitisatie bij 1 jaar, geen effect vanaf 1 tot 6 jaar
Furuhjelm, 2009. ⁴⁸ (N=145) Furuhjelm, 2011. ⁴⁹ (N=145)	25 ^e week zwangerschap en 3-4 maanden lactatie, familiair allergierisico	2,7 g n-3-vetzuren (visolie)/dag, of sojaolie	Navelstreng, 8,8 > 12,8% versus 16 > 12,6%	50% minder atopisch eczeem en minder ei-, melk- of tarwesensitisatie (huidpriktest) bij 1-2 jaar
D’Vaz, 2012. ^{50,51} (N=120)	Kind met verhoogd allergierisico 0-6 maanden	110 mg EPA en 280 mg DHA, 390 mg n-3-vetzuren (visolie)/dag, of olijfolie	6 maanden 6,9 > 7,7% versus 14,6 > 13,6%	Minder IL-13 ex vivo, geen bescherming tegen eczeem, voedselallergie of luchtwegklachten bij 1 jaar
Mihrshahi, 2003. ⁵³ (N=616) Peat, 2004. ⁵⁴ (N=616)	36 ^e week zwangerschap en 6 maanden lactatie of in flesvoeding, familiair astmarisico	500 mg tonijnolie/dag, of Sunola-olie	niet beschikbaar	Geen effect sensitisatie, wel minder luchtwegklachten in atopische groep en minder medicatie bij 1,5 jaar
Bisgaard, 2016. ⁵⁵ N=736 Hansen, 2017. ⁵⁶ N=533	vanaf 24 ^e week zwangerschap	2,4 g visolie/dag, of olijfolie	geen analyse	Minder astmageassocieerde luchtwegklachten bij 3-5 jaar (HR: 0,69) en 18-19 jaar (HR: 0,54) (vooral bij laag EPA+DHA voor interventie). Geen effect sensitisatie of astma-exacerbaties.

AA=arachidonzuur, DHA=docosahexaeenzuur, EPA=eicosapentaeenzuur, HR=hazard ratio, IL-13=interleukine-13.

kans op eczeem van het kind in de eerste 2 levensjaren kan verhogen, terwijl een hoge visinname dit juist kan verlagen.¹³ Daarnaast verhoogde een grote margarine-inname bij kinderen van 2 jaar het risico op eczeem- en luchtwegallergeensensitisatie.¹⁴ Kinderen met een allergie bleken meer margarine te eten dan kinderen zonder allergie en ook vaker zuivelproducten te mijden, wat kan hebben bijgedragen aan dit effect. Een Finse studie toonde aan dat zowel een lage inname van n-3-alfa-linoleenzuur als een lage totale hoeveelheid n-3-vetzuren tijdens de zwangerschap, de kans op het ontwikkelen van astma op 5-jarige

leeftijd verhoogt, terwijl een lage n-6-arachidonzuurinname deze kans verlaagt.¹⁵ Daarnaast bleek een hoog langeketen-n-3-vetzuurgehalte en hoge n-3:n-6-vetzuurratio in navelstrengbloed geassocieerd met bescherming tegen astma op 6-7-jarige leeftijd.¹⁶ In een Nederlandse studie werd echter een beschermende associatie gevonden tussen een hoge totale hoeveelheid n-3- en n-6-vetzuren en n-6-vetzuurplasmaniveaus tijdens de zwangerschap en het astmarisico van het kind, en wisselende resultaten werden gevonden voor de relatie tussen n-6-vetzuren en atopisch dermatitis (AD).^{17,18} In een Engelse studie bleek hoge ma-

ternale EPA- en DHA-inname en een hoge n-3:n-6-ratio te beschermen tegen het ontwikkelen van luchtwegklachten in de nakomelingen, zowel in de atopische als niet-atopische groep.¹⁹ In de niet-atopische groep bleek arachidonzuur ook beschermend.¹⁹ Bij kinderen van 8-11 jaar waren hoge serum alfa-linoleenzuur- of arachidonzuurniveaus geassocieerd met het hebben van astma, en waren hoge arachidonzuurniveaus geassocieerd met een verminderde luchtwegfunctie (FEV1).²⁰ De lengte van de vetzuurkoolstofketen en de mate van dubbele bindingen van vetzuren beschikbaar tijdens de zwangerschap waren geassocieerd met verminderde allergiekans van het kind.²¹ Bij 'single nucleotide polymorfisme' (SNP's) op het 'minor' vetzuur-desaturase-allel, kan de omzetting naar langeketen-n-3- en n-6-vetzuren zijn verminderd, omdat dit enzym minder tot expressie komt. Dit kan van belang zijn voor de mate van allergiebescherming.⁵ Zo bleek borstvoeding te beschermen tegen astma in homo- en heterozygote 'minor'-alleldragers, maar niet in homozygote 'major'-allel dragers.²² De LISApplus geboortecohortstudie vond geen verband tussen n-3- en n-6-vetzuurgehalten in navelstrengbloed, en allergische sensitisatie of allergie op 6- en 10-jarige leeftijd. De n-3:n-6-ratio van het navelstrengbloed was in deze populatie echter al vrij hoog en de allergie-incidentie was relatief laag.^{22,23} Kinderen met astma op 6-jarige leeftijd hadden echter wel significant verlaagde serum langeketen-n-3-vetzuurniveaus.²³ Bij jong volwassenen bleek n-6-vetzuur dihomogammalinoleenzuur geassocieerd met astma, terwijl hoog DHA was geassocieerd met verminderde ernst van symptomen.²⁴ Bovendien bleek een hoge dieetinname van n-3-vetzuren geassocieerd met goede astmacontrole in volwassenen.²⁵ Observatoire studies zijn gevoelig voor bias; factoren zoals leefstijl, woonomgeving en opleidingsniveau kunnen invloed hebben op het allergierisico en daarnaast maken observatoire studies vaak gebruik van dieetvragenlijsten. Een objectief alternatief is een analyse van de vetzuursamenstelling in (navelstreng)plasma of erythrocytmembranen. Op basis van deze studies is echter aangetoond dat langeketen-n-3-vetzuren mogelijk bijdragen aan het ontstaan of tegengaan van allergie, waarin het vetzuurprofiel en dus de genetische predispositie medebepalend kan zijn.

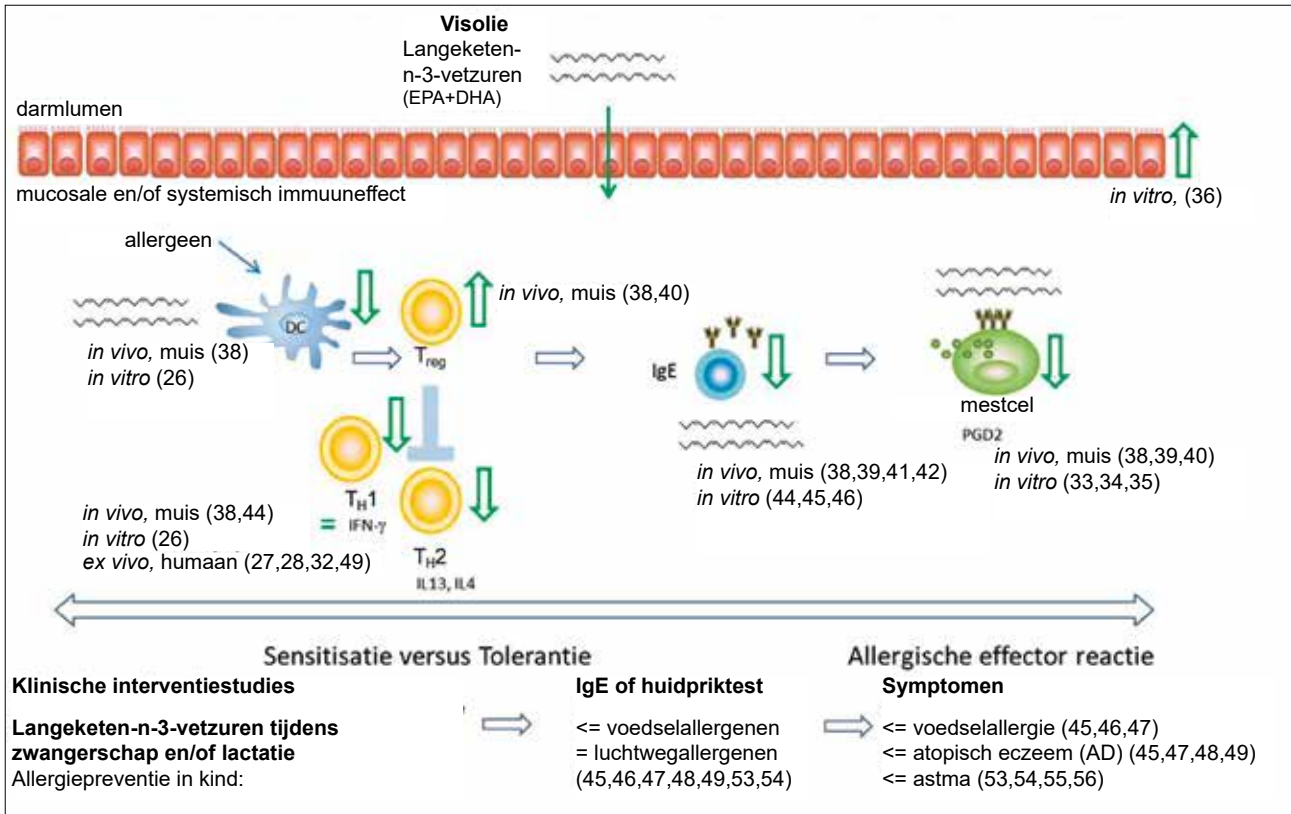
EFFECTEN VAN PUFA OP CELLEN VAN HET AANGEBOREN EN VERWORVEN AFWEERSYSTEEM

Bij allergische sensitisatie presenteren geactiveerde dendritische cellen (DC's) onschadelijke eiwitten uit voeding of inhalatieallergenen aan naïeve T-cellen in lokale lymfeklieren en ontstaat T-helper-(Th)2 type immuniteit (allergie) in

plaats van tolerantie. Th2-cellen activeren IgE-vorming ('isotype switch') door allergeenspecifieke B-cellen. Het IgE bindt aan de Fcε-receptor op mestcellen, basofielen en eosinofielen. IgE-verknoping ('crosslinking') door het allergeen leidt vervolgens tot degranulatie en allergische symptomen. Bij tolerantie-inductie worden allergeenspecifieke T-cellen anergisch of gedepleteerd en kunnen regulatoire T-cellen ontwikkelen die overmatige immuunactivatie kunnen dempen (Figuur 2). Meervoudig onverzadigde vetzuren kunnen de functie van immuuncellen beïnvloeden. Zo verminderen EPA en arachidonzuur de expressie van costimulatorische moleculen (activatie) op humane DC's en de T-celproliferatie, terwijl ander vetzuren zoals palmitinezuur of oliezuur geen effect hebben.²⁶ Bij ouderen gaf supplementie met 1 g EPA + DHA (4 g visolie) per dag na 12 weken een verminderde *ex vivo* T-celproliferatie terwijl de Th1-type IFN-γ productie gelijk bleef.²⁷ Ook in gezonde volwassenen verminderde de ontstekingsreactie na 4 weken supplementie met 1 g EPA+DHA na *ex vivo* activatie.²⁸ Het n-6-vetzuur arachidonzuur is de voorloper van prostaglandine E2 en kan Th2-celpolarisatie en IgE-isotype switch ondersteunen en allergische symptomen onderdrukken of versterken.²⁹⁻³¹ Dagelijkse supplementie met 400 mg DHA (algenolie) gedurende de laatste 4-5 maanden van de zwangerschap zorgt voor een verminderde methylatie van zowel de Th2-type IL-13 als de Th1-type IFN-γ-promotor in immuuncellen uit navelstrengbloed. Dit wijst op epigenetische modificatie door langeketen-n-3-vetzuurinterventie.³² Deze vetzuren hebben ook een effect op mestcellen; zo kan DHA de degranulatie verminderen, terwijl het n-6-vetzuur arachidonzuur de TNFα-afgifte verhoogt.^{33,34} EPA en DHA verdringen arachidonzuur uit het mestcelmembraan en verminderen de productie van de ontstekingsmediator prostaglandine 2 na activatie.^{33,35} Naast de effecten op de immuunfunctie kunnen langeketen-n-3- en -n-6-vetzuren de epitheelfunctie verbeteren. Dit is al aangetoond voor het darmepitheel, waarbij zowel EPA, DHA als arachidonzuur -maar niet alfa-linoleenzuur en linolzuur- de weerstand konden verhogen en de barrièreverstoring door Th2-cytokine IL-4 konden tegengaan.³⁶

STUDIES VAN ALLERGIE IN MUISMODELLEN

Effecten van n-3- versus n-6-vetzuren werden bestudeerd in een koemelkallergiemuismodel. De allergische huidreactie was groter als de muizen tijdens sensitisatie en provocatie een dieet met 10% sojaolie (hoog in linolzuur) kregen in vergelijking met een dieet met 7% sojaolie.³⁷ Als 6% van de 10% sojaolie werd vervangen door tonijnolie -waardoor het DHA-gehalte in het erythrocytmembraan verdubbelde (6



FIGUUR 2. Werkingsmechanisme van meervoudig onverzadigde n-3-vetzuren in de preventie van (voedsel)allergie, op basis van in vitro en/of in vivo preklinisch onderzoek via het darmepitheel en/of direct op immuuncellen lokaal in de darm en/of systemisch. Onderaan de figuur staan de effecten op allergische sensitisatie en de symptomen die zijn gevonden in placebogecontroleerde humane interventiestudies.

DHA=docosahexaeenzuur, EPA=eicosapentaeenzuur, IgE=immunoglobuline E, IL=interleukine, PGD2=prostaglandine D2, TH=T-helpercel, Treg=regulatorische T-cel.

naar 12%) en arachidonzuur (14 naar 7%) halveerde- bleef het specifieke IgE laag en ontstonden amper allergische symptomen (Figuur 2).³⁸ Als in plaats van tonijnolie (hoog in DHA) een ander type visolie (hoog in EPA) werd gebruikt, dan was dit effect minder sterk.³⁹ Het tonijnoliedieet verminderde het percentage geactiveerde Th2-cellen in de milt en verhoogde de vorming van regulatorische T-cellen in de milt en darm. Bij een overdracht van deze cellen, voorafgaand aan sensitisatie van naïeve ontvangermuizen die gevoerd werden met een controledieet, bleek dit het ontwikkelen van allergie tegen te gaan.^{38,40} Het tonijnoliedieet verminderde de acute huidreactie (allergische effectorreactie) ook sterk in naïeve muizen die geïnjecteerd werden met serum met allergeenspecifiek IgE, en daarna in het oor werden geprikt met het allergeen.³⁹ In 2 studies met een muismodel voor ei-allergie bleek een dieet met 7-13% zalm-olie ook allergische sensitisatie of symptomen te remmen, terwijl het in een muismodel voor influenzavaccinatie de reactie juist versterkte.^{41,42} Dit effect werd alleen aangetoond voor visolie en niet voor soja-, zonnebloem-, en lijnzaadolie, of rundervet.⁴² Daarbij kon ook kokosolie het ontwik-

kelen van pinda-allergie niet tegengaan. Voor deze vorm van allergie bleek visolie echter ook minder effectief.^{39,43} Naast voedsel-allergie kan ook allergisch astma worden tegengegaan in muizen. Een dieet met 6,3% visolie en 0,7% sojaolie bleek de allergische eosinofiele luchtwegontsteking, hyperreactiviteit en matrixdepositie tegen te gaan en allergeenspecifiek IgE en Th2- en Th17-cytokineconcentraties in de long sterk te verlagen in vergelijking met een 7% sojaoliedieet.⁴⁴ Dit was geassocieerd met verhoogde PPAR γ en verminderde NF κ B-expressie in de longen.⁴⁴ Deze studies laten zien dat visolie met een hoog langeketen-n-3-vetzuurgehalte het ontwikkelen van allergie tegen kan gaan in proefdiermodellen van voedselallergie en allergisch astma.

DUBBELBLINDE, PLACEBOGECONTROLEERDE, GERANDOMISEERDE INTERVENTIESTUDIES

Humane interventiestudies met visolie ter preventie van allergische aandoeningen, richten zich op het moduleren van het immuunsysteem vroeg in het leven, dus al tijdens de

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Langeketen-n-3-vetzuren zijn gezonde dieetvetzuren en de consumptie van vette vis (2 keer per week) of het gebruik van capsules met visolie kan worden aangemoedigd om de n-6:n-3-balans te verbeteren.
- 2 Overmatig gebruik van plantaardige oliën met een hoog n-6-vetzuurgehalte, zoals zonnebloemolie, beïnvloedt de n-6:n-3-balans op een negatieve manier.
- 3 Langeketen-n-3-vetzuursuppletie tijdens de zwangerschap en lactatie kan mogelijk bescherming bieden tegen het ontstaan van atopisch dermatitis en astma in het kind, met name bij een laag langeketen-n-3-vetzuurgehalte en een hoge n-6/n-3-plasmaratio van de moeder.
- 4 Het meten van de n-3- en n-6-vetzuurstatus in patiënten met atopisch dermatitis of allergisch astma kan zinvol zijn om deficiënties te identificeren, zodat vervolgens kan worden gekozen voor langeketen-n-3-vetzuursuppletie via dieetaanpassingen of visoliecapsules. Of dit kan bijdragen aan vermindering van de ernst van de symptomen is echter niet of nog onvoldoende onderzocht.

zwangerschap en/of lactatie of in het eerste levensjaar. In 2 studies kregen vrouwen met familiair risico op astma vanaf de 20-21ste week van de zwangerschap dagelijks visoliecapsules, terwijl de controlegroep plantaardige oliën kreeg. Op de leeftijd van 1 jaar was bij de kinderen de ernst van atopisch eczeem en/of het risico op ei-sensitisatie verminderd, maar niet voor andere voedsel- en luchtwegallergenen (Tabel 2, pagina 7).⁴⁵⁻⁴⁷ In een andere studie werd visolie dagelijks gesuppleerd vanaf week 25 tijdens de zwangerschap en gedurende de lactatieperiode, terwijl de controlegroep sojaolie kreeg. Tijdens deze studie werden op een aantal momenten dieetdagboeken bijgehouden. Uit de analyse hiervan bleek dat er geen verschil was in de totale vet- en n-3- en n-6-vetzuuriname tussen de controle- en de interventiegroep. In de visoliegroep steeg het gehalte EPA en DHA in het navelstrengplasma met 4%, ten koste van arachidonzuur. Bij de kinderen waarbij de moeders in de visoliegroep waren geïncludeerd, was de cumulatieve incidentie van atopisch eczeem en de huidpriktest voor ei, melk of tarwe met 50% gereduceerd op 1- en 2-jarige leeftijd.^{48,49} Een hoge plasma langeketen-n-3-vetzuurstatus van de moeder of hoog DHA-niveau van het kind bleek geassocieerd met bescherming tegen allergie.⁴⁸ In een andere studie werd visolie dagelijks voorafgaand aan het voeden tot de leeftijd van 6 maanden gegeven aan kinderen met verhoogd allergierisico. Ondanks een verminderde productie van Th2-type IL-13 na allergeenstimulatie, was er echter op de leeftijd van 1 jaar geen vermindering van eczeem, luchtwegklachten of voedselallergie.^{50,51} De auteurs gaven echter aan dat de visoliecapsules n-3-ethylesters bevatten. Door deze manier van bewerken kan een hogere n-3-vetzuurdosering worden gehaald per capsule. De biobeschikbaarheid van vetzuren gekoppeld aan ethylesters is echter lager dan

de triglyceridevorm. In de studie bleek ook de n-3-membraanbouw laag. Toevoeging van DHA en arachidonzuur aan flesvoeding bleek wel de kans op het ontwikkelen van allergie in kinderen van 1 jaar te verminderen.⁵² In de CAPS-studie kregen vrouwen met familiair astma vanaf week 36 van de zwangerschap en tijdens de lactatie tonijnolie, of kregen kinderen een suppletie in de flesvoeding tot 6 maanden, waarbij de controlegroep Sunola-olie ontving. Er was geen effect op allergische sensitisatie, maar op de leeftijd van 1,5 jaar hadden de kinderen minder luchtwegklachten en een lager medicatiegebruik. Op 3-jarige leeftijd had 10% van de atopische kinderen minder last van hoesten.^{53,54} Langeketen-n-3-vetzuursuppletie tijdens de zwangerschap verminderde ook het astmarisico bij kinderen van 3-5 jaar, met name bij kinderen van moeders met lage langeketen-n-3-vetzuur-plasmawaardes (<4,3% EPA+DHA). Het astmarisico was ongeveer 50% groter bij kinderen met vetzuurdesaturasegenotype GG (dit omvatte 12% van de onderzochte kinderen). Hierbij is de conversie van alfa-linoleenzuur naar EPA en DHA verminderd en het astmarisico met meer dan 60% verhoogd.⁵⁵ Ook in een andere studie naar de langetermijneffecten van langeketen-n-3-vetzuursuppletie tijdens de zwangerschap werd gevonden dat kinderen op latere leeftijd (18-19 jaar) minder astmamedicatie gebruikten.⁵⁶ Een aantal studies heeft dus uitgewezen dat interventie met langeketen-n-3-vetzuren (visolie) tijdens de zwangerschap het kind op latere leeftijd bescherming kan bieden tegen het ontwikkelen van luchtwegklachten en astma. Behandelstudies met kinderen en volwassenen laten daarentegen wisselende resultaten zien bij atopisch astma, maar langeketen-n-3-vetzuursuppletie kan mogelijk wel bij inspanningsastma de luchtwegfunctie verbeteren en ontsteking verminderen.^{7,57}

CONCLUSIE

Een aantal studies laat zien dat de langeketen-n-3-vetzuren EPA en DHA de ontwikkeling van sensitisatie en allergie (atopisch eczeem en astma) bij kinderen kunnen tegen gaan, terwijl andere studies geen effect aantonen. Langeketen-n-3-vetzuursuppletie (met visolie) vroeg in de zwangerschap en tijdens de lactatie biedt mogelijk bescherming tegen het ontwikkelen van een allergie bij het kind. Dit moet echter bevestigd worden in grootschalige interventiestudies, met aandacht voor verschil in effect in de algemene populatie en bij atopische predispositie. Hierbij moet gelet worden op de kwaliteit van de visoliebron (hoog in DHA) en de behaalde plasmaniveaus en/of mate van membraanbouw (maat van compliance en biobeschikbaarheid), waarbij het vetzuurdesaturasegenotype medebepalend kan zijn voor het effect. Er zijn aanwijzingen dat allergische aandoeningen geassocieerd zijn met lagere langeketen-n-3-vetzuurplasmawaarden. Bepaling van dit gehalte en de n-6:n-3-vetzuur-ratio kan mogelijke deficiënties vaststellen bij patiënten met atopisch dermatitis of allergisch astma. Of het aanvullen van langeketen-n-3-vetzuren in dat geval leidt tot het verminderen van symptomen is niet goed onderzocht en mogelijk interessant voor toekomstige klinische studies. Meer onderzoek is nodig naar de toepassing van langeketen-n-3-vetzuren voor de preventie en behandeling van allergieën, eventueel in combinatie met medicijnen.

REFERENTIES

1. Agache I, et al. *Allergy* 2019;74:2064-76.
2. Devereux G. *Nat Rev Immunol* 2006;6:869-74.
3. Julia V, et al. *Nat Rev Immunol* 2015;15:308-22.
4. Demmelmair H, et al. *World Rev Nutr Diet* 2015;112:31-47.
5. Lattka E, et al. *Br J Nutr* 2013;109:1196-210.
6. De Giuseppe R, et al. *Eur J Nutr* 2014;53:1147-54.
7. Willemsen LEM. *Eur J Pharmacol* 2016;785:174-86.
8. Miles EA, et al. *Nutrients* 2017;9:784.
9. Calder PC. *Proc Nutr Soc* 2018;77:52-72.
10. European Food Safety Authority (EFSA). *EFSA Journal* 2012;10:2815.
11. WHO. *Food Nutr Pap* 2010;91:1-166.
12. Grootendorst-van Mil NH, et al. *Clin Nutr* 2018;37:1367-74.
13. Sausenthaler S, et al. *Am J Clin Nutr* 2007;85:530-7.
14. Sausenthaler S, et al. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:85-93.
15. Lumia M, et al. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:827-35.
16. Stratakis N, et al. *Br J Nutr* 2018;119:202-10.
17. Rucci E, et al. *Clin Exp Allergy* 2015;46:461-71.
18. Notenboom ML, et al. *Clin Exp Allergy* 2011;41:407-16.
19. Pike KC, et al. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:474613.
20. Bolte G, et al. *Clin Exp Allergy* 2006;36:293-302.
21. Hong X, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144:729-37.
22. Standl M, et al. *Allergy* 2012;67:83-90.
23. Standl M, et al. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:344-50.
24. Woods RK, et al. *Thorax* 2004;59:105-10.
25. Barros R, et al. *Br J Nutr* 2011;106:441-50.
26. Zeyda M, et al. *J Biol Chem* 2005;280:14293-301.
27. Thies F, et al. *J Nutr* 2001;131:1918-27.
28. Trebble T, et al. *Br J Nutr* 2003;90:405-12.
29. Fedyk ER, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:10978-83.
30. Roper RL, et al. *J Immunol* 1990;145:2644-51.
31. Saffholm J, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1232-9.e1.
32. Lee HS, et al. *Am J Clin Nutr* 2013;98:480-7.
33. van den Elsen LW, et al. *Br J Nutr* 2013;109:1821-31.
34. Wang X, et al. *J Nutr Biochem* 2015;26:1580-8.
35. Obata T, et al. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1129-35.
36. Willemsen LE, et al. *Eur J Nutr* 2008;47:183-91.
37. van den Elsen LW, et al. *Br J Nutr* 2015;114:577-85.
38. van den Elsen LW, et al. *Clin Exp Allergy* 2013;43:798-810.
39. van den Elsen LW, et al. *J Nutr* 2014;144:1970-6.
40. van den Elsen LW, et al. *Allergy* 2013;68:1562-70.
41. de Matos OG, et al. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:236564.
42. Hogenkamp A, et al. *J Nutr* 2011;141:698-702.
43. Li J, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:442-50.
44. Bargut TC, et al. *PLoS One* 2013;8:e75059.
45. Dunstan JA, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:1178-84.
46. Palmer DJ, et al. *BMJ* 2012;344:e184.
47. Best KP, et al. *World Allergy Organ J* 2018;11:10.
48. Furuholm C, et al. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:505-14.
49. Furuholm C, et al. *Acta Paediatr* 2009;98:1461-7.
50. D'Vaz N, et al. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1206-16.
51. D'Vaz N, et al. *Pediatrics* 2012;130:674-82.
52. Foiles AM, et al. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:156-61.
53. Mihrshahi S, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:162-8.
54. Peat JK, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:807-13.
55. Bisgaard H, et al. *N Engl J Med* 2016;375:2530-9.
56. Hansen S, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:104-11.e4.
57. Williams NC, et al. *Br J Nutr* 2017;117:1379-89.