

ISBN nr. 9076994315  
Wettelijk depotnr. D/2004/7795/3



---

## VIS EN GEZONDHEID BIJ VOLWASSENEN

---

FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en  
Leefmilieu  
**Hoge Gezondheidsraad**

Adres: Zelfbestuursstraat 4  
B-1070 BRUSSEL

Fax: 02/525.09.77

---

### **Samenvatting :**

De wetenschappelijke literatuur, zowel met betrekking tot epidemiologisch, klinisch en fundamenteel onderzoek, lijkt ons samenhangend te zijn voor wat betreft de promotie van de gezondheid in het domein van de hart- en vaatziekten bij volwassenen, qua primaire en secundaire preventie.

De gegevens in verband met kanker zijn veelbelovend en in andere gebieden, zoals de darmaandoeningen, is het onderzoek gestart.

Sommige toxicologische gegevens over mogelijke contaminanten van enkele vissoorten in bepaalde zeeën en meren verdienen beraad in verband met een « overdreven » verbruik van bepaalde vissen. In de huidige stand van onze kennis zijn we echter van oordeel dat aanbevelingen inzake volksgezondheid geformuleerd kunnen worden.

### **1. INLEIDING**

De hypothese volgens welke vis het risico van bepaalde ziekten, in het bijzonder coronaire hartziekten, zou kunnen verlagen vloeit voort uit onderzoeken, uitgevoerd bij niet geciviliseerde eskimobevolkingen, die in Groenland leven en die zich in belangrijke mate voeden met voedingsmiddelen van mariene oorsprong (zeehond, vis) en dus een hoge inname hebben van meervoudig onverzadigde vetstoffen van de omega-3 reeks, vooral eicosapentaëenzuur (EPA) en

docosahexaëenzuur (DHA) (Dyerberg et al., 1978). Er werd vastgesteld dat ischemische hartziekten alsook diabetes in deze eskimobevolkingen bijna niet aanwezig waren (Kromann et al., 1980). Ongeveer hetzelfde werd op het eiland Okinawa, in Japan waargenomen.

Hoewel de eerste studies meer dan 30 jaar oud zijn, hebben de epidemiologische studies alsook het fundamenteel onderzoek in verband met vis én visoliën zich pas tijdens de laatste 20 jaar ontwikkeld.

## **2. VISVERBRUIK EN CARDIOVASCULAIRE ZIEKTEN**


### **2.1. Ischemische hartziekten**

De eerste prospectieve studie is die van Zutphen waarbij Kromhout et al. (1985) gedurende een follow-up van 20 jaar een verlaging van de coronaire mortaliteit hebben aangetoond ; dit werd ook in de Verenigde Staten aangetoond , in de Western Electric studie, waarbij een hoog visverbruik geassocieerd was met een verlaging van zowel de coronaire mortaliteit als de totale mortaliteit over een follow-up van 25 jaar; deze inverse associatie bleef bestaan na correctie voor een belangrijk aantal variabelen (Shekelle et al., 1985 ; Daviglus et al., 1997). Gelijkaardige resultaten werden in Zweden waargenomen (Norell et al., 1986).

In een recente studie, de « US Physician Health Study », hebben Albert et al. (1998) aangetoond dat een hoog visverbruik geassocieerd was met een significante verlaging van plotse dood, zonder effect op het niet-fataal infarct. Deze bescherming tegen plotse dood werd toegeschreven aan anti-aritmische effecten van meervoudig onverzadigde vetstoffen van de omega-3 reeks, zoals verder besproken worden.

In de Honolulu studie bij een bevolking van Japanse oorsprong, werd geen inverse relatie gevonden tussen visverbruik en coronaire mortaliteit (Curb et al., 1985). Echter, in een recentere studie bij dezelfde cohorte, werd deze inverse relatie wel teruggevonden, maar uitsluitend bij zware rokers (Rodriguez et al., 1996). In de 3 cohorten van de Zeven Landen studie, wordt de omgekeerde relatie tussen visverbruik/coronaire mortaliteit slechts waargenomen in geval van hoog verbruik van vette vis (Oomen et al, 2000). Recentelijk, hebben Tavani et al. (2001) een inverse relatie waargenomen tussen visverbruik en niet-fataal infarct in een Italiaanse studie van controlegevallen bij gehospitaliseerde patiënten. Tot slot heeft een ecologische epidemiologische studie in 36 landen de inverse relatie tussen visverbruik/coronaire mortaliteit, mortaliteit door CVA en totale mortaliteit bevestigd (Zhang et al., 1999).

De inverse relatie tussen visverbruik/coronaire mortaliteit werd niet in




alle studies waargenomen : vis bood geen « bescherming » in een case/controle studie van de « US Physician Health Study » die de incidentie van acuut myocardinfarct (AMI) bestudeerd heeft (Guallar et al., 1995 ; Morris et al., 1995); dit was ook het geval in een tweede Amerikaanse studie (Ascherio et al., 1995) evenals in een Noorse studie (Vollset et al., 1985) en 2 Finse studies, de eerste van Pietinen et al. (1997) uitsluitend bij rokers en de tweede van Salonen et al. (1995). In deze laatste studie ging het om niet-vette zoetwatervissen die belangrijke hoeveelheden kwik bevatten : een rechtstreekse relatie werd waargenomen tussen de oorspronkelijk gevonden hoeveelheid kwik in het haar van de deelnemers en het risico van hartinfarct tijdens de follow-up. Tenslotte, heeft de Amerikaanse studie NHANES I recentelijk een inverse relatie waargenomen tussen een hoog visverbruik en de totale mortaliteit, alsook de niet-cardiovasculaire mortaliteit, terwijl de cardiovasculaire mortaliteit en de coronaire incidentie geen associatie met het visverbruik vertoonden (Gillum et al., 2000).

Kortom, er wordt in een groot aantal bevolkingsstudies een inverse relatie waargenomen tussen visverbruik en ischemische hartziekten ; deze relatie is voornamelijk in verband te brengen met de plotse dood ten gevolge van ritmestoornissen . In deze gedachtegang hebben Siscovick et al. (1995) een case-control studie gepubliceerd waarin de gevallen een primaire hartstilstand zonder antecedent van coronair lijden hebben gehad en de controles zich in dezelfde bevolking bevinden en gekoppeld zijn qua leeftijd en geslacht; de echtgenoten van de gevallen en de controles werden geïnterviewd in verband met hun verbruik van omega-3 meervoudig onverzadigde vetzuren gedurende de vorige maand; dit werd in een aantal gevallen bevestigd door een bloedanalyse uitgevoerd op bloed afgenomen vóór het overlijden van de gevallen. Vergeleken met het niet-verbruiken van EPA en DHA , was een inname van 5,5 g van deze omega-3 vetzuren verbonden met een verlaging met 50% van het risico van primaire hartstilstand (relatief risico, 0.5 ; 95% betrouwbaarheidsinterval , 0.4-0.8) en dit na correctie voor een aantal versturende variabelen .

De epidemiologische studies hebben de temporele relatie aangetoond : het visverbruik gaat de gebeurtenissen vooraf; de inverse relatie is bovendien sterk, gradueel en onafhankelijk, met echter wel een gebrek aan samenhang in de resultaten uit de verschillende studies.

Verschuillende hypothesen kunnen naar voren worden geschoven om de uiteenlopende resultaten te verklaren :

- 1) er is inderdaad geen inverse relatie tussen visverbruik en ischemische hartziekten

- 
- 2) verschillende methodes werden aangewend voor de gegevensinzameling m.b.t de blootstelling, m.a.w. het visverbruik en er werd in het bijzonder zeer zelden rekening gehouden met de verbruikte vissoort
  - 3) de variatie is niet groot genoeg voor wat betreft het visverbruik aangezien de bevolking meestal veel vis (blootstelling) verbruikt en er weinig of geen consument(en) zijn, die geen vis verbruiken
  - 4) er werd niet altijd rekening gehouden met andere voorspellende variabelen, die interacties zouden kunnen vertonen , zoals vezels, antioxydantia en verzadigde vetten.
  - 5) de bestudeerde gebeurtenissen werden niet altijd goed gedefinieerd; men spreekt meestal van coronaire mortaliteit zonder te preciseren of het al dan niet om plotse dood gaat.

## 2.2. Secundaire preventie van ischemische hartziekten

De eerste studie, Diet and Reinfarction Trial of DART (Burr et al., 1989), betreft een experiment bij 2000 coronaire patiënten in Groot-Brittannië ; in deze studie heeft het verbruik van tenminste 2 porties vette vis per week in de experimentele groep de coronaire sterfte met 33% doen dalen en de totale mortaliteit met 29% ten opzichte van de controlegroep. Volgens deze auteurs is het mogelijk dat de omega-3 meervoudig onverzadigde vetzuren de risico's van ritmestoornissen na infarct verlagen.

De tweede gerandomiseerde proef is veel recenter en betreft de GISSI-Prevenzione Investigators (1999) : de bedoeling was na te gaan of een suppletie met omega-3 vetzuren en vitamine E na een acuut myocardiinfarct het risico voor totale mortaliteit + niet fataal infarct + cerebraal vaataccident verlaagde. Voor Vitamine E werd geen effect aangetoond, maar voor de omega-3 vetzuren werd het risico van de hierboven vermelde primaire evenementen met 10 tot 15% verlaagd. Dit voordeel was vooral te danken aan een verlaging van het mortaliteitsrisico (14 tot 20 % afhankelijk van het type analyse). Volgens de auteurs heeft een suppletie met omega-3 vetzuren belangrijke klinische implicaties terwijl voor vitamine E geen enkel voordeel in deze studie wordt aangetoond.

## 2.3. Coronaire angioplastiek

In een gerandomiseerde klinische studie met placebogroep ontving de helft van de patiënten een supplement van 3 g EPA/d vanaf 7 dagen vóór de angioplastiek en verder gedurende 6 maanden. Deze groep werd vergeleken met een controlegroep, die geen EPA ontving. De resultaten hebben een significante vermindering van het risico van restenose aangetoond (bij alle patiënten werd een tweede coronarografie 3 tot 4 maanden na de angioplastiek verricht). (Dehmer et al., 1988).

In een tweede gecontroleerd dubbel blind onderzoek bij 205 patiënten, die een coronaire dilatatie moesten ondergaan, heeft de helft een supplement van 2,7 g EPA + 1,8 g DHA per dag gekregen terwijl de controlegroep olijfolie kreeg 3 weken vóór de dilatatie en verder gedurende 6 maanden na de dilatatie : deze studie heeft de eerste bevestigd door ook een vermindering van het risico van restenose in de interventiegroep aan te tonen (Bairati et al., Circulation 1992).

Anderzijds hebben Eritsland et al. (1996) het gunstige effect aangetoond van een suppletie met vis in een klinische trial bij personen die een coronaire bypass hebben ondergaan : deze suppletie verlaagt de incidentie van occlusie van de bypass ten opzichte van de controlegroep.

Tenslotte dient vermeld te worden dat geringe effecten, gecontroleerd door coronarografie, vastgesteld werden op de coronaire atheromatose, in een klinische trial, waarbij de interventiegroep 6 g/d (3 maanden) vervolgens 3g/d (21 maanden) visolie ontving (Von Schacky et al., 1999).

#### 2.4. Cerebro-vasculair accident (CVA)

In de studie van Zutphen werd, tijdens een follow-up van 20 jaar, een inverse relatie genoteerd tussen visverbruik en risico van CVA bij vergelijking tussen degenen die 20 g vis of meer per dag verbruikten en degenen die er minder van verbruikten, met een hazard ratio van 0,49 na correctie voor potentiële verstoringe variabelen (Keli et al., 1994). Er valt te noteren dat, in dezelfde cohorte, de auteurs opgemerkt hebben dat het visverbruik het risico van belangrijke cognitieve aantasting verlaagde, alsook het afnemen in de tijd van het kenvermogen, onafhankelijk van bèta-caroteen, vitamine C, vitamine E en flavonoiden (Kalmijn et al., 1997).

Anderzijds werd, in de studie van de Amerikaanse verpleegsters (Nurses' Health Study), een inverse relatie waargenomen tussen CVA (voornamelijk onder de vorm van trombose) en visverbruik (Iso

et al., 2001).

In de studie van Rotterdam tenslotte heeft men een inverse relatie geobserveerd tussen de incidentie van dementie, in het bijzonder van de ziekte van Alzheimer, en het visverbruik, met een relatief risico van 0,3 (betrouwbaarheidsinterval 0.1-0.9), terwijl de verzadigde vetten en het verbruik van cholesterol het risico van dementie verhoogden.

## 2.5. De biologische waarschijnlijkheid

De resultaten van epidemiologische observatieonderzoek alsook,

in secundaire preventie, van gerandomiseerde klinische trials, nopen ertoe na te gaan of een biologische plausibiliteit bestaat én of het dierexperiment sommige van deze waarnemingen kan bevestigen. Linolzuur kan gedesatureerd worden in de chlorofyl van de groene bladen van algen en fytoplanktons om alfa-linoleenzuur te vormen, welke de moederverbinding is van alle omega-3 vetzuren en in het bijzonder van EPA en DHA.

Er dient genoteerd te worden dat enkele plantaardige oliën zoals koolzaad- en lijnzaadolie ook alfa-linoleenzuur (ALA) bevatten, dat in vivo gedesatureerd kan worden om EPA en DHA te vormen. Er wordt eraan herinnerd dat meervoudig onverzadigde vetzuren essentiële vetten zijn, die door de mens niet kunnen gesynthetiseerd worden.

In een klinische trial met placebogroep hebben patiënten met ventriculaire extrasystolen een suppletie met omega-3 gekregen, onder de vorm van 0,9 g EPA en 1,5 g DHA, terwijl de placebogroep 5 g linolzuur toegediend kreeg; na 16 weken, wordt op een Holter-registratie van 24 uur een zeer duidelijke afname (- 48%) van ventriculaire extrasystolen waargenomen; volgens de auteurs heeft een matige suppletie met visolie een onmiskenbaar anti-aritmisch effect (Sellmayer et al., 1995).

In een andere studie werd een hoog visverbruik bij patiënten, die een infarct overleefden, geassocieerd met de hartslagvariabiliteit en men stelde een correlatie vast tussen de toename van de hartslagvariabiliteit en het DHA-niveau in de bloedplaatjes. Los van elke suppletie met omega-3 vetzuren is er bijgevolg een rechtstreeks verband tussen visverbruik en hartslagvariabiliteit. We weten anderzijds dat een daling van de variabiliteit gecorreleerd is met een hoger risico van ritmestoornissen na een AMI (Christensen et al.,

1997).

De groep van Kang heeft het meeste fundamentele onderzoeken uitgevoerd betreffende het anti-aritmische vermogen van meervoudig onverzadigde omega-3 vetzuren. Zo hebben ze aangetoond dat de infusie van omega-3 vetzuren vóór de experimentele occlusie van de arteria coronaria circumflexa bij honden (die een infarct hadden gehad), de hartslag verlaagt en dodelijke ventriculaire ritmestoornissen voorkomt; de omega-3 vetzuren verkorten op abrupte wijze hevige ritmestoornissen waarbij de asynchroon contraherende cellen snel naar synchrone en ritmische contracties terugkeren. Ze hebben ook aangetoond dat de verlaging van de elektrische prikkelbaarheid geïnduceerd door de vrije omega-3 vetzuren waargenomen kan worden bij gekweekte cardiomyocyten, en dat het effect op de natriumkanalen plaats vindt (Kang et al., 1995).

Dezelfde groep heeft dit ook aangetoond bij pasgeboren ratten (Kang et al., 1995; Xiao et al., 1997; Kang et al., 1994).

Men heeft anderzijds kunnen aantonen dat de drempel van kamerfibrillatie bij makaken gemoduleerd was door meervoudig onverzadigde vetten en in het bijzonder door de omega-3 PUFA in een gecontroleerde studie waarbij de controlegroep een dieet zonder vetten kreeg. In de experimentele groep, die de omega-3 ontving, was de drempel van kamerfibrillatie na geïnduceerde ischemie verlaagd maar toch duidelijk hoger dan in de controlegroep; dit ging gepaard met een lagere incidentie van aanhoudende kamerfibrillatie alsook van overlijden (Mc Lennan et al., 1992). Dezelfde resultaten werden bij honden geboekt (Billman et al., 1999).

Talrijke studies hebben aangetoond dat de omega-3 vetzuren de triglyceriden in het bloed zeer duidelijk verlagen, sommige tonen een verhoging van de HDL-cholesterol aan. Deze studies tonen anderzijds geen effect aan op de LDL-cholesterol (Holub et al., 1988; Connor, 1988; Jensen et al., 1988). Anderzijds veroorzaken visoliën een zeer duidelijke verlaging van de triglyceridemie bij hypertriglyceridemische patiënten (Harris et al., 1988; Zucker et al., 1988; Blonk et al., 1990). De omega-3 vetzuren hebben gunstige effecten op de viscositeit van het bloed (Rillaerts et al., 1989). Onlangs hebben Mori et al. (1999) in een klinische trial aangetoond

dat een suppletie met omega-3 vetzuren van de orde van 3,6 g/d in een controlegroep van hypertensie patiënten gunstige effecten had zowel op de koolhydraatstofwisseling als op de vetstofwisseling (verlaging van de triglyceriden ). Deze waarnemingen werden anderzijds door dezelfde groep bevestigd bij zwaarlijvige patiënten, die ofwel 4 g/d EPA, ofwel 4 g/d DHA ontvingen, terwijl de controlegroep olijfolie kreeg (Mori et al. ; 2000).

In feite hebben meerdere dierlijke studies de anti-atherogene effecten van de omega-3 vetzuren aangetoond, die hyperplasie van de intima voorkomen en dit zowel bij honden als bij niet-humane primaten. Anderzijds hebben de omega-3 antitrombotische effecten met langere bloedingstijd, inhibitie van de bloedplaatjesaggregatie in aanwezigheid van epinefrine of collageen, verlaging van de bloedviscositeit, verhoging van de vervormbaarheid van de rode bloedlichaampjes , verhoging van de concentratie aan plasminogene weefselactivator en verlaging van de remmende factor van het plasminogeen na inname van visolie omega-3; een verlaging van het fibrinogeen door de omega-3 vetzuren dient ook genoteerd te worden. Tenslotte hebben de visoliën vasculaire effecten aangezien de omega-3 vetzuren de productie van de Platelet Derived Growth Factor (PDGF) remmen en de secretie van de Endothelium Derived Relaxing Factor (EDRF) verhogen (Simopoulos, 1991). Daarnaast hebben verschillende gerandomiseerde studies aangetoond dat de toevoeging van EPA en DHA de arteriële bloeddruk bij hypertensiepatiënten verlaagt (Bønaa et al., 1990; (Radack et al., 1991).

### 3. VIS EN KANKER

In zijn monografie van 1997 (Food, Nutrition and the Prevention of Cancer : a global perspective), zegt het American Institute for Cancer Research letterlijk « dat het mogelijk is dat het visverbruik het risico van dikke darm-, endeldarm-, borst- en eierstokkanker verlaagt ». Wat betreft borstkanker, steunen de experimentele modellen het principe van een beschermende rol van visoliën op de tumorigenese van de borstklier maar de epidemiologische gegevens zijn onvoldoende. Case-control studies tonen een verlaging aan van het risico van eierstokkanker bij vrouwen met hoge visinname maar deze verschillen zijn niet statistisch significant en het bewijs van een inverse relatie tussen eierstokkanker en visverbruik is eens te meer

onvoldoende.

Drie cohortenstudies en 9 case-control studies hebben geen relatie waargenomen tussen risico van colorectumkanker en visverbruik terwijl 3 case-control studies een beschermend effect hebben aangetoond. Volgens Grant (2000), is de chronische ontsteking één van de risicofactoren voor kanker en de kankergevallen, waarvoor men geen verlaging van het risico in functie van het visverbruik waargenomen heeft, zijn bijgevolg die welke niet verbonden zijn met ontstekingsfactoren.

In een zeer recente ecologische epidemiologische studie, hebben Zhang et al. (2000) een inverse relatie aangetoond tussen visverbruik en longkanker bij mannen in 32 landen. Deze inverse relatie vindt men voornamelijk in landen waar hoge niveaus van sigarettenverbruik en van dierlijke vetinname geobserveerd worden. Een recente case-control studie heeft de bescherming aangetoond van EPA en DHA in erythrocyten, ten opzichte van prostaatkanker (Norrish et al., 1999) met respectieve Odds Ratio (OR) voor EPA van 0.59 en voor DHA van 0.62. Anderzijds hebben Terry et al. (2001), in een cohorte van 6272 Zweden, die gedurende 30 jaar gevolgd werden, deze inverse relatie met het risico van prostaatkanker bevestigd. Beide studies bevestigen de resultaten van een grote ecologische epidemiologische studie in 59 landen (Hebert et al., 1998). Een recente ecologische epidemiologische studie in 24 Europese landen heeft een inverse relatie aangetoond tussen visverbruik en borst- en colorectumkanker, deze laatste bij beide geslachten; deze inverse relatie komt vooral tot uiting in landen met hoge dierlijke vetinname (> 85 g/d). Volgens de auteurs, zouden de visoliën kunnen geassocieerd zijn met een bescherming tegen het carcinogeen vermogen van dierlijke vetten (Caygill et al., 1996). In een andere ecologische studie hebben Sasaki et al. (1993) aangetoond dat er een inverse relatie tussen risico van borstkanker en verbruik van visoliën is terwijl een positieve relatie bestaat tussen plantaardige vetten en risico. In een omstandiger rapport betreffende waarnemingen tussen 1983 en 1996 in Noord-Italië, hebben Fernandez et al. (2000) aangetoond dat er een bescherming bestond tegen een belangrijk aantal kankers dankzij een hoog visverbruik en dit in een multipele logistische regressie met OR voor de mondholte en de farynx van 0.5, van 0.6 voor de slokdarm, 0.7 voor de maag, 0.6 voor de dikke darm, 0.5 voor de endeldarm en 0.7 voor de pancreas. Er waren anderzijds ook odds ratio van 0.7 voor de

larynx, 0.8 voor het baarmoederslijmvlies, 0.7 voor de eierstok, 0.5 voor het multipole myeloom. Er was daarentegen geen relatie tussen visverbruik en lever-, galblaas-, borst-, urineblaas-, nier-, schildklier- en lymfomenkanker.

Kortom, recente analytische epidemiologische studies (tijdens de laatste 5 tot 10 jaar) tonen een inverse relatie aan tussen visverbruik en risico van bepaalde types kanker; er zouden anderzijds experimentele argumenten bestaan: visvetten kunnen de experimenteel bij het dier geïnduceerde tumorigenese remmen en diezelfde visvetten, die anti-inflammatoire functies hebben, zouden anderzijds het risico van bepaalde types kanker kunnen verlagen.

De relatie dioxine/hoger risico van bepaalde types kanker schijnt in de literatuur naar voren te komen. In dat verband herinneren Kiviranta et al. (2000) eraan dat de dioxineconcentraties in een bevolking, die vaak vis afkomstig van de Oostzee eet, vergelijkbaar zijn met die welke bij de inwoners van Seveso na het ongeval van 1976 waargenomen werden. De auteurs herinneren er echter aan dat, bij deze vissers in de Oostzee, die veel vis eten, bepaalde gegevens een verlaging van de mortaliteit door cardiovasculaire aandoeningen en sommige types kanker aantonen; daarentegen is de mortaliteit door myeloom hoger in vergelijking met die van de vissers van de Noordzee. De auteurs concluderen met de suggestie dat men het algemeen effect van het visverbruik op de gezondheid van de algemene bevolking in acht moet nemen.

#### 4. VISVERBRUIK EN DIABETES

In de studie van Zutphen, hebben de auteurs een inverse relatie waargenomen tussen visverbruik en risico van glucose-intolerantie bij mannelijke en vrouwelijke, bejaarde normoglycemische individuen. De incidentie van glucose-intolerantie is duidelijk lager bij visverbruikers in vergelijking tot niet visverbruikers met een OR van 0.40 in multivariate analyse (Feskens et al., 1991).

Een verhoging van de omega-3 vetzuren via de voeding leidt tot een verhoging van membraanfluiditeit, van het aantal insulinerceptoren alsook van de werking van insuline.

Drieëntwintig studies werden gepubliceerd betreffende het effect van

omega-3 vetzuren bij patiënten met een diabetes van type II. In de meeste studies worden de triglyceriden verlaagd door het verbruik van visoliën. In sommige van deze studies neemt de glycemie concentratie toe; er dient echter genoteerd dat, in de meeste studies, het aantal patiënten laag was. In een gerandomiseerde dubbel blind studie kregen de diabetici 6 g omega-3 vetzuren per dag gedurende 6 maanden : de nuchtere glycemie nam met 11% toe gedurende de omega-3 fase en met 8% gedurende de placebofase (olijfolie), met dus een niet significante verhoging van 3 %. In deze studie namen de nuchtere triglyceridenspiegels met 43 % af ; deze studie toont aan dat de toevoeging van omega-3 vetzuren aan de klassieke behandeling van diabetes de triglyceridemie substantieel verlaagt zonder de glycemie op significante wijze te verhogen (Connor et al., 1993; Simopoulos, 1999).

In een recent artikel tenslotte, tonen Möllsten et al. (2001) aan dat hoge inname van visolie geassocieerd zijn met een lager risico van micro-albuminurie bij jonge Zweden met een diabetes van type I.


#### 5. Vis en zwangerschap

In een recente klinische studie werd een suppletie met visolie aan vrouwen met hoog risico zwangerschappen, in het kader van een multicentrische studie, toegediend terwijl de placebogroep olijfolie kreeg; daarbij heeft men kunnen vaststellen dat de interventiegroep een verlaging van het voorkomen van vroeggeboorte van 33 naar 21 % vertoonde ; deze studie had anderzijds geen invloed op de verlaging van het risico van prematuriteit in geval van tweelingzwangerschap. Deze studie heeft tenslotte geen invloed aangetoond op de intra-uteriene groeiachterstand noch op het induceren van hypertensie door de zwangerschap (Olsen et al., 2000)

#### 6. Bespreking :

We hebben hier epidemiologische gegevens aangevoerd, die zeker niet volledig zijn en die voornamelijk betrekking hebben op cardiovasculaire ziektes, kanker en diabetes.

Enkele artikels hebben onlangs een gunstige invloed van het visverbruik op auto-immune ziektes zoals psoriasis en reumatoïde artritis aangetoond.



Zowel de analytische epidemiologische gegevens als de klinische studies voor secundaire preventie tonen schijnbaar een gunstig effect op de coronaire sterfte aan, zowel van het visverbruik als van de suppletie met visoliën. Er bestaat een waarschijnlijk pathogenetisch mechanisme en dierexperimenteel onderzoek bevestigt de bij de mens waargenomen gegevens. We hebben anderzijds gesteld dat er een zekere inconsistentie in de resultaten bestond en we hebben verklaringen voorgesteld voor deze heterogeniteit in de resultaten.

Uit bevolkingsstudies blijkt dat 1 tot 2 porties vis per week, of 150 tot 300 g per week of 20 tot 40 g per dag, voldoende zou kunnen zijn om het cardiovasculair risico aanzienlijk te verlagen, in het kader van de primaire preventie van ischemische hartziekten in de bevolking.

Voor de secundaire preventie, zijn supplementen (EPA en DHA) in farmacologische dosissen waarschijnlijk nodig om een verlaging van het risico van plotse dood na infarct of van recidief van stenose na coronaire dilatatie te kunnen waarnemen; deze supplementen behoren meer bijzonder tot de bevoegdheid van de clinici, die de patiënten volgen.

De gegevens in verband met de bescherming gekoppeld aan visverbruik tegenover verschillende types kanker alsook diabetes van type II zijn veelbelovend maar vereisen zeker nog tal van studies zowel op het vlak van de epidemiologie als op dat van het fundamenteel onderzoek.

Het is anderzijds mogelijk dat alle types vis niet hetzelfde beschermend effect hebben als dit laatste uitsluitend verbonden is met omega-3 vetzuren. Het lijkt ons echter redelijk moeilijk de culturele voedingsgewoonten in een gegeven land te wijzigen.

In België is het zo dat de meest verbruikte zeevissen kabeljauw of schelvis, zeebrasem, schol, rog, haring en maatjes zijn; voor wat de zoetwatervissen betreft, gaat het voornamelijk om forel en zalm.

Onder de schaal- en schelpdieren vindt men eerst de garnalen, de steurgarnalen en daarna de mosselen.

Er dient anderzijds genoteerd te worden dat in Europa, België momenteel een land met laag visverbruik is met 9,9 kg/persoon/jaar

tegen 60 kg/jaar in Portugal, 23 kg/jaar in Italië, 26 kg/jaar in Frankrijk, 14,5 kg in Nederland en 40 kg respectievelijk in Noorwegen en in Spanje.

Er dient tenslotte genoteerd te worden dat het visverbruik in de loop van de laatste 7 jaar een constante toename vertoont, gaande van 8,44 kg per persoon per jaar in 1991 naar 9,94 in 1998.

De thans beschikbare gegevens pleiten voor een gunstige rol van het visverbruik in de voeding van de Belg. Eens te meer dient erop gewezen te worden dat we niet beschikken over gegevens inzake frequentie van het visverbruik in België in functie van de leeftijd, het geslacht en het opleidingsniveau en dat alleen ad hoc voedselconsumptiepeilingen ons antwoorden kunnen geven in verband met het individueel verbruik terwijl de FAO tabellen algemene antwoorden geven, die tot een gemiddelde waarde teruggebracht worden.

Het is inderdaad belangrijk de hele verdelingscurve van het visverbruik te kennen; de grote visverbruikers (3 maal per week of meer) versus de gemiddelde verbruikers en de niet-verbruikers zouden meer in het bijzonder moeten bestudeerd worden vanuit toxicologisch oogpunt.

## 7. Aanbevelingen :

1. De kenmerken van het visverbruik in de bevolking regelmatig bestuderen, zowel kwalitatief als kwantitatief door middel van ad hoc enquêtes in het kader van voedselconsumptiepeilingen.
2. De relatie bestuderen tussen visverbruik in België en morbiditeit en mortaliteit, met inbegrip van die welke aan contaminanten zoals dioxine en PCB's kunnen gerelateerd zijn.
3. Een verbruik van 20 tot 40 g vis per dag, hetzij het verbruik van vis 1 tot 2 maal per week, momenteel voor de Belgische volwassen bevolking aanbevelen.
4. Een ad hoc Commissie oprichten voor het bestuderen van het nut van een suppletie met omega-3 vetzuren voor de algemene bevolking.

# Visverbruik in de pediatrie

## 1. Inleiding

Het visverbruik, dat voor de kinderbevolking wenselijk is, kan vanuit verschillende onderling afhankelijke aspecten geëvalueerd worden, nl. de leeftijd en het beoogde voordeel op het vlak van de gezondheid.

Wanneer men de potentiële nutritionele aanbreng van dit voedingsmiddel beschouwt in het perspectief van de samenstelling van een lichaam in groei, dienen reeds van bij de aanvang verschillende levensfasen in acht te worden genomen : de fase van de zwangerschap en van de invloed van de verbruikte vis op de foetus, die van de peuter en kleuterperiode tijdens welke de hersengroei kwalitatief een belangrijke expansie kent, die van de kinderjaren en de adolescentie tijdens welke de lichaamssamenstelling bepaald wordt, met belangrijke differentiaties tijdens de puberteit tussen spiermassa en vetweefsel respectievelijk bij de jongen en het meisje. Daarna is er waarschijnlijk geen gevoelig onderscheid meer te maken met de toestand bij de volwassene, aangezien vanaf dan het functioneel aspect van de voedingsmiddelen veel belangrijker wordt dan het samenstellende aspect ervan.

Tijdens de kinderjaren zal het kind, in een grotere mate dan de volwassene, nutriënten, en vooral vetten, integreren in zijn lichaam en dit voor lange periodes, soms decennia, misschien zelfs het hele leven. Deze periode is bijgevolg essentieel, ongetwijfeld voor wat betreft de maanden rond de geboorte (28<sup>ste</sup> week van de zwangerschap tot 4<sup>de</sup> levensmaand).

Een tweede invalshoek bij de studie van het belang van het visverbruik, betreft de nutritionele waarde van dit voedingsmiddel. Daar het belang ligt in de inname van essentiële nutriënten - aanwezig in vis en nuttig voor de volksgezondheid -, gebeurt er een echte overdracht van nutriënten tussen het verbruikte product en de gebruiker

Daarbij moet de potentiële begunstigde nog de kwaliteitsvolle stoffen in voldoende hoeveelheid erin vinden en deze mogen niet vergezeld zijn van of gemengd zijn met andere ongewenste of toxische stoffen. In deze

context is de gestelde vraag eenvoudigweg de volgende : welke zijn de nuttige nutriënten die eigen aan of zelfs uniek zijn voor vis en omgekeerd welke zijn de eventuele gevaarlijke of schadelijke bestanddelen. De daaropvolgende vraag is of, in dat opzicht, vissen allemaal eenzelfde nutritionele waarde hebben.

Bijgevolg zullen we uiteindelijk moeten bepalen het verbruik van welke vissen aanbevelingswaardig is, in welke hoeveelheden en tijdens welke levensperiodes, wel wetende dat de inname bij de foetus door het verbruik van de zwangere moeder gebeurt.

## 2. Theoretisch gezondheidsbelang van het visverbruik

Vis is een interessant voedingsmiddel omwille van zijn eiwitgehalte.

De biologische kwaliteit van deze eiwitten heeft de overhand omwille van een aminozurenprofiel dat de menselijke behoefte tegemoet komt. Vis is ook van belang omwille van zijn mager karakter ten opzichte van vlees en melkproducten (die gelijkwaardige eiwitbronnen zijn) en omwille van de kwaliteit van zijn vetstoffen, die weinig verzadigd en dus meervoudig onverzadigd zijn (essentiële vetzuren).

Vis vormt ook een goede bron van selenium, meestal beter dan vlees- en melkproducten.

Als voorbeeld wordt de hoeveelheid te verbruiken vis om één gram EPA/DHA te benutten in onderstaande tabel weergegeven :

**Hoeveelheid visvlees**  
**die 1 g van een mengsel EPA-DHA aanbrengt**

70 gram	Makreelvlees
100 gram	Haring- of zalmvlees
200 gram	Zeeforel
250 gram	Krabvlees
500 gram	Garnalen

500 gram	Kreeftvlees
5 gram	Levertraan
7 gram	Olie uit haringlever

**Volgens Fossati et Fermon C (1988). Visolie**

**Nutritioneel belang en preventie van atheromatose NPN Médecine VIII : 17-23**


**Vissen met blauwe vel (sardines, makrelen) gevestigd in koude en diepe wateren bevatten de grootste hoeveelheden onverzadigde vetzuren. Dit hoog gehalte verzekert hun overleving in zeer koude wateren; bij gebrek hieraan zou hun lichaam stijf worden.**

**Tenslotte dient opheldering te worden gegeven in verband met bepaalde eigenschappen, die ten onrechte aan vis toegekend worden. Vis bevat minder jodium dan vlees - het zijn vooral schelpdieren die op dit vlak een duidelijk voordeel aanbrenge. Vissen zijn magere voedingsmiddelen en kunnen niet gelijkgesteld worden met olie (uit lever) die ervan geëxtraheerd wordt, zelfs indien de verdiensten ervan geprezen worden (vitamine D, essentiële vetzuren). We verbruiken vooral het (zeer) magere vlees, soms de (vettere) vel. De gefrituurde visstick in een (over)verwarmde vetstof heeft op nutritioneel vlak nog weinig te maken met het filet dat hij oorspronkelijk was.**

### **3. Studies en praktische overwegingen om het visverbruik te promoten**

**Net als voor de volwassene, maar om andere redenen en voordelen, vormt vis voor de foetus en de zuigeling een voedingsmiddel met een bijzonder nutritioneel belang.**

**Tijdens de foetale en postnatale periode worden de hersenen onderhevig aan een snelle groei : hun gewicht gaat van 10 naar 400 g tussen de 24<sup>e</sup> en de 38<sup>e</sup> week van de zwangerschap (voldragen kind). Dit vereist een snelle opstapeling van vetten en vertaalt zich in een grotere behoefte aan meervoudig onverzadigde vetzuren. Deze behoefte kan slechts vervuld worden door toevoer van buitenaf : door de moeder tijdens het foetale leven, via de voeding na de geboorte. Deze periode van « kwetsbaarheid » ten opzichte van essentiële nutriënten duurt langer bij de mens dan bij elk ander zoogdier. Bijvoorbeeld, tijdens de 26<sup>e</sup> week van de zwangerschap, gaan 10 tot**



22 mg meervoudig onverzadigde vetzuren van de omega 3-reeks in de hersenen van de foetus geïncorporeerd worden .

De hersenen beschikken nu slechts over vier potentiële theoretische bronnen van meervoudig onverzadigde vetzuren. De eerste bestaat in een synthese in situ door verlenging, maar deze metabole weg lijkt slechts weinig operationeel. De tweede is het hergebruik van reeds aanwezige stoffen die in situ vrijkomen. Deze modaliteit is uiteraard beperkt. De derde bron is de transplacentaire overdracht (voeding van de moeder) en de vierde in deze sequentie is de inname via de aan de zuigeling gegeven voeding (borstvoeding of kunstmatige voeding).


Studies tonen aan dat het type vetten, die de moeder verbruikt, het gehalte aan verschillende vetten van de foetusweefsels beïnvloedt. De invloed van zeeoliën is bijzonder goed aangetoond (Nettelton,1995).

Dit effect weerspiegelt zich ook op het gehalte en het type vetzuren (verhouding omega-3/omega-6) opgespoord in moedermelk. Daarom werd nu de verhouding in poedermelk voor pasgeborenen gewijzigd in de zin van een hoger gehalte aan meervoudig onverzadigde vetzuren van het type omega-3 (ten nadele van de omega-6 vetzuren) (Innis et al.,1996).

Bovendien, omwille van de twijfel over het vermogen van prematuren en pasgeborenen om de verlenging van de essentiële vetzuren naar vetzuren met zeer lange ketens te verzekeren, werd soms melk, op initiatief van de fabrikanten, verrijkt met zeeoliën.

De gunstige impact van een voeding verrijkt met zeer lange keten vetzuren op de samenstelling van de hersenen en het netvlies werd ook goed aangetoond, zowel bij het dier als bij de premature pasgeborene (Agostini et al.,1995) (Benolken et al., 1973) (Birch et al., 1993) (Birch et al.) (Bourre et al.) (Bourre et al,1989) (Fitsgerald et al.,1996) (Neuringer et al.,1986)

Zelfs als een tekort ter hoogte van de hersenen niet rechtstreeks kon aangetoond worden door studies bij de zuigeling om duidelijke ethische redenen, kan men zich indenken dat het type vroegtijdige voeding, die aan de zuigeling aangeboden wordt, een invloed



uitoefent op de samenstelling en dus op de functionaliteit van de hersenen en de ogen (Auestad et al.), (Delion SS et al.1994), (Farquharson et al.,1992), (Innis et al.,1994), (Makrides et al.,1994), (Makrides et al., 1995), (Rakic et al.,1995), (Uauy et al.,1992), (Uauy et al.), (Werkman et al., 1996), (Youyou et al.,1985).

Dit theoretische concept heeft geleid tot het uitvoeren van studies inzake suppletie met meervoudig onverzadigde vetzuren van de omega-3 reeks, in het bijzonder bij prematuren (Carlson et al., 1994), (Carlson et al., 1996), (Carlson et al., 1986), (Carlson et al., 1996), (Carlson et al., 1993), (Damli et al., 1996).

Deze suppletie normaliseert de afwijkingen van de gezichtsfunctie (staafjes) geëvalueerd door elektroretinogram (Carlson et al., 1996). Niemand weet momenteel of het de moeite waard is deze suppletie na 6 maanden of één jaar voort te zetten. Onder de betrokken vetzuren is de ideale onderlinge verhouding van deze verschillende bestanddelen ook niet gepreciseerd (Nettleton et al, 1995).

Rekening houdend met zijn hoge energiebehoefte (groei/inspanning), zal een jong kind « vet » en dus « rijker » moeten eten dan een volwassene. Dit vereiste laat een aanzienlijke plaats over aan vetten, en daaronder oliën met hoge nutritionele waarde zoals visolie. Slechts vanaf 3 jaar zal de energie-inname door vetten beneden de 40% dalen en op leerplichtige leeftijd zal hij tussen 30 et 35% schommelen. In deze omstandigheden berust het dieet voor zijn energie op vetten en hun kwalitatieve keuze is essentieel. Daarom dient het verbruik van verzadigde vetzuren beperkt te worden en dat van enkelvoudig onverzadigde vetzuren tussen 10 et 12 % gehandhaafd te worden. De plaats van de meervoudig onverzadigde vetzuren blijft primordiaal (10 tot 12 % ook). De kwaliteit van deze laatste klasse verdient bijzondere aandacht. Vis draagt tot dergelijke inname bij maar kan alleen het geheel niet dekken.

#### **4. Beperkingen visverbruik**

Een reeks eetbare vissen zwemt vandaag niet meer vrij maar wordt in gevangenschap gekweekt in zogenaamde visboerderijen. Wilde vis wordt op diverse plaatsen in de oceanen gevangen en dan in grote hoeveelheden getransporteerd op fabrieksboten waar de vis volledig verwerkt wordt en waarbij de traceerbaarheid voor het grootste deel

verloren gaat.

Er bestaan echter wel grote verschillen qua gehalte aan contaminanten tussen zoetwater- en zeewatervis, tussen vis uit de Oostzee, Alaska of de Middellandse Zee ... Het belangrijkste is het gemiddelde contaminatieniveau te kennen want deze contaminatie zal, in functie van het verbruik, gecumuleerd worden. Het kwikgehalte draait rond 0.1 ppm en loopt op tot 1.0 ppm (0.05 tot 2.0 ppm afhankelijk van de geanalyseerde vissen). Als men een hoge veiligheidswaarde van 1.0 ppm weerhoudt en een verbruik van 120 g vis per maaltijd, is de inname van kwik dus van de orde van  $10^{-6} \times 120 \cdot 10^6 / \mu\text{g}$  hetzij  $120 \mu\text{g}$  of  $2 \mu\text{g}/\text{kg}$  voor een volwassene van 60 kg. Maar dit cijfer loopt op tot  $8 \mu\text{g}/\text{kg}$  voor een kind van 4 jaar, dat 15 kg weegt en dezelfde portie zou kunnen eten.

De maximale blootstelling aan kwik zou  $0.17 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$  niet mogen overschrijden volgens de EPA (Environmental Protection Agency). Voor de FDA is dat  $3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$  en voor de WGO  $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$  - norm die door de Europese wetenschappelijke Gemeenschap wordt gevolgd.

Met een verbruik van 100 g vis met laag gehalte (0.2 ppm) twee maal per week kan een volwassene geen van deze drie limieten overschrijden terwijl het kind van 15 kg reeds boven de strengste limiet is zonder de door de FDA of de WGO vastgestelde marge te overschrijden. Met een verbruik één maal per week van vis met hoog gehalte (2 ppm) zal een volwassene reeds boven de strengste Amerikaanse limiet van de EPA zijn en beide andere limieten (FDA en WGO) zullen ook overschreden worden als het om een kind gaat.

## **BESLUIT**

In de praktijk zou het visverbruik zonder beperking en op alle leeftijden kunnen aanbevolen worden moest het alleen op de natuurlijke samenstelling van de vis zelf berusten.

Bepaalde externe factoren inzake vervuiling leiden noodzakelijk tot een beperking van deze raadgeving voor personen, die nog in volle groei zijn, en voor zwangere vrouwen, die de foetusgroei op zich nemen.

Het belangrijkste nut van een vis- (eerder dan vlees-)verbruik ligt in

het gehalte ervan aan meervoudig onverzadigde vetzuren van het type omega-3. In dat verband mag er geen verwarring zijn tussen vis- of zeeolie (100% vetten) en vis zelf die slechts 1% (magere vis), 5–10% (halfvette vis) en tot 20% (vette vis) vetten bevat.

Maar alles welbeschouwd, ligt het significante voordeel van de vervanging van vlees door vis evenveel in het niet opnemen van een deel slechte (verzadigde) vetzuren (uit vlees) als in het opnemen van een beetje meer goede (meervoudig onverzadigde omega-3) vetzuren waarvan de hoeveelheden afhankelijk zijn van de gekozen vis en van de voeding die hij zelf gevonden of gekregen heeft.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij de zwangere vrouw en de zuigeling vóór één jaar. Als het niet mogelijk is een niet-besmette natuurlijk gevoerde vis te waarborgen zou een eventuele nuttige suppletie met essentiële omega-3 vetzuren onder de vorm van gezuiverde visolie kunnen verstrekt worden. Voor de pasgeborenen kan een gecontroleerde olie aan kindermelk worden toegevoegd (dit is reeds het geval voor sommige merken). Voor kinderen, die borstvoeding krijgen, m.a.w. die moedermelk krijgen, sluit de problematiek van contaminanten aan bij die van dioxine, maar in mindere mate vermits een eventuele kwikopstapeling minder lang duurt (40 tot 70 dagen). De moeder, die borstvoeding geeft, zou ook gevarieerde vissen moeten verbruiken en dit 2 tot 3 maal per week.

Samengevat kan men het volgende aanbevelen : omwille van de grote onzekerheid in verband met de mogelijke gehalten aan kwik en PCB onder andere verdient het de voorkeur het verbruik van vis a rato van twee maaltijden per week aan te bevelen. Het type vis en zijn herkomst zouden gevarieerd moeten zijn.

#### **Referenties**

- Agostoni C, Trojan S, Bellu R, Riva E, Giovannini M : Neurodevelopmental quotient of healthy term infants at 4 months and feeding practice. The role of long-chain polyunsaturated fatty acids. *Pediatr Res*38,262-266 (1995).
- Auestad N, Monatlto MB, Hall RT, Fitzgerald KM, Wheeler RE, Connor WE, NeuringerM, Connor SL, Taylor JA, Hartman EE. Visual acuity, erythrocyte fatty acid composition and growth in term infants fed formulas with long-chain polyunsaturated fatty acids for one year. *Pediatr Res*, in pres.
- Benolken RM, Anderson RE, Wheeler TG: Membrane fatty

acids associated with the electrical response in visual excitation. *Science* 182,1253-1254 (1973).

- Birch DG, Birch EE, Hoffman Dr, Uauy RD: Retinal development in very low birth weight infants fed diets differing in omega-3 fatty acids, *Ophthalmol Vis Sci* 33,2365-2376.
- Birch EE, Birch DG, Hoffman D, Hale L, Everett M, Uauy R: Breast-feeding and optimal visual development, *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 30,33-38 (1993).
- Bourre J, Pascal G, durand G, Masson M, Dumont O, Piciotti M (1984) Alterations in the fatty acid composition of rat brain cells (neurons, astrocytes, and oligodendrocytes) and of subcellular fractions (myelin and synaptosomes) induced by a diet devoid of n-3 fatty acids. *J. Neurochem* 43 : 342-348
- Bourre JM, François M, Youyou A, Dumont O, Piciotti M, Pascal G, Durand G: The effects of dietary  $\alpha$ -linolenic acid on the composition of nerve membranes, enzymatic activity, amplitude of electrophysiological parameters, resistance to poisons and performance of learning tasks in rats. *J Nutr* 119,1880-1892 (1989).
- Carlson SE :Growth and development of premature infants in relation to  $\omega$ 3 and  $\omega$ 6 fatty status. In *Fatty Acids and Lipids : Biological Aspects* (Galli C, Simopoulos AP, Tremol E, eds), *World Rev Nutr Diet*, vol 75. Basel, Switzerland : Karger, 1994,pp63-69.
- Carlson SE, Ford AJ, Werkman SH, Peeples JM, Koo WWK : Visual acuity and fatty acid status of term infants fed human milk and formulas with and without docosahexaenoate and arachidonate from egg yolk lecithin. *Pediatr Res* 39,882-888 (1996)
- Carlson SE, Rhodes PG, Ferguson MG : Docosahexadnoic acid status of preterm infants at birth and following feeding with human milk or formula. *Am J clin Nutr* 44, 798-800 (1986).
- Carlson SE, Werkman SH : A randomized trial of visual attention of preterm infants fed docosahexaenoic acid until two months. *Lipids* 31,85-90 (1996).
- Carlson SE, Werkman SH, Rhodes PG, Tolley EA: Visual acuity development in healthy preterm infants: effects of marine oil supplementation. *Am J Clin Nutr* 58,35-42 (1993)
- Carlson SE, Werkman SH, Peeples JM, Cooke RJ, Tolley EA: Arachidonic acid status correlates with first year growth in preterm infants. *PNAS* 90,1073-1077 (1993).
- Damli A, von Schenk U, Clausen U, Koletzko B : Effects of long chain polyunsaturated fatty (LC-PUFA) acids on early visual and mental development of preterm infants. *AOCS*

**Conference on PUFA in Infant Nutrition: *Consensus and Contrversies*, (abstract), 1996 (in press).**

- Delion SS, Chalon S, Herault J, Guilloteau D, Besnard J-C, Durand G : Chronic dietary alpha-linolenic acid deficiency alters dopamine and serotonergic neurotransmission in rats. *J Nutr* 124, 2466-2476 (1994).
- Farquharson J, Cockburn F, Patrick WA, Jamieson EC, Logan RW : Infant cerebral cortex phospholipid fatty acid composition and diet. *Lancet* 340, 810-813 (1992)
- Fitzgerald K, Hartmann E, Montalto M, Auestad N : Longitudinal VEP measures of contrast sensitivity in full-term human infants fed different dietary fatty acids. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37,p1068 (1996) (abstract).
- Innis SM, Essential fatty acids in growth an development Prog. *Lipid Res* 1996;30;39-103
- Innis SM, Nelson CM, Rioux MF, King DJ : Development of visual acuity in relation to plasma and erythrocyte omega-6 and omega-3 fatty acids in healthy term gestation infants. *Am J Clin Nutr* 60,347-352 (1994).
- Jorgensen MH, Hernell O, Lund P, Holmer G, Michaelsen KF : Visual acuity and erythrocyte docosahexaenoic acid status in breast-fed and formula-fed term infants during the first four months of life. *Lipids* 31,99-105 (1996).
- Makrides M, Neuman MA, Byard RW, Simmer K, Gibson RA. The fatty acid composition of brain, retina and erythrocytes in breast and formula fed infants. *Am J Clin Nutr* 60, 189-194 (1994)
- Makrides M, Neumann M, Simmer K, Pater J, Gibson R : Are long-chain polyunsaturated fatty acids essential nutrients in infancy ? *Lancet* 345, 1463-1468 (1995).
- Markrides M, Simmer K, Goggin M, Gibson RA: Erythrocyte docosahexaenoic acid correlates with the visual response of healthy, term infants.*pediatr Res* 34,425-427
- Nettleton, D.Sc,R.D. : Omega-3 Fatty Acids and Health, *Chapman & Hall*,1995.
- Neuringer M, Connor WE, Lin DS, Barstad L, Luck SJ: Biochemical and functional effects of prenatal and postnatal omega-3 fatty acid deficiency on retina and brain in rhesus monkeys, *Proc natl Acad Sci* 83, 285-294 (1986).
- Rakic P : Cotrticogenesis in human and nonhuman primates. In *The Cognitive Neuro-sciences* (Ms Gazzaniga, ed). Cambridge, MA : Mit Press, 1995, 127-145
- The Report of the British Nutrition Foundation's Task force :

**Unsaturated Fatty acids , Nutrition and physiological significance, *Chapman & Hall, 1994.***

- **Uauy R, Birch E, Birch D, Peirano P : Visual and brain function measurements in studies of n-3 fatty acid requirements of infants. *J Pediatr* 120, 168-180 (1992).**
- **Uauy RD, Birch DG, Birch EE, Tyson JE, Hoffman DR: Effect of dietary omega-3 fatty acids on retinal function of very-low-birth-weight neonates. *Pediatr Res* 28, 485-492**
- **Werkman SH, Carlson SE : A randomized trial of visual attention of preterm infants fed docosahexaenoic acid until nine months. *Lipids* 31,91-97 (1996).**
- **Youyou A, Durand G, Pascal G, Dumont O, Piciotti M, Bourre J (1985) Importance des acides gras polyinsaturés de la série n-3 dans le système nerveux. *Cah nutr Diet XX* :115-122**

---

**PREVIOUS**

