

ACIDE DOCOSAHEXAENOÏQUE, INFLAMMATION ET DYSBIOSE BACTERIENNE
EN RELATION AVEC LES MALADIES PARODONTALES,
LES MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN ET LE SYNDROME
METABOLIQUE.

Maria Tabbaa, Mladen Golubic, Michael F. Roizen and Adam M. Bernstein *

Cleveland Clinic, Wellness Institute, 1950 Richmond Road/TR2-203, Lyndhurst, OH 44124, USA;
E-Mails: tabbam@ccf.org (M.T.); golubim@ccf.org (M.G.); roizenm@ccf.org (M.F.R.)

* Author to whom correspondence should be addressed; E-Mail: bernsta2@ccf.org; Tel.: +1-216-448-8538; Fax: +1-216-448-8565.

Received: 2 June 2013; in revised form: 30 July 2013 / Accepted: 8 August 2013 / Published: 19 August 2013

Résumé : L'acide docosahexaénoïque (DHA), un acide gras polyinsaturé oméga-3 à longue chaîne, a été utilisé pour traiter une gamme d'affections différentes, y compris les maladies parodontales (DP) et les maladies inflammatoires de l'intestin (MII). Le fait que le DHA soit une aide dans les maladies bucco-dentaires et gastro-intestinales dans lesquelles l'inflammation et la dysbiose bactérienne jouent un rôle clé soulève la question de savoir si le DHA peut aider à la prévention ou au traitement d'autres affections inflammatoires, comme le syndrome métabolique, qui sont également liées à l'inflammation et aux altérations des populations microbiennes normales de l'hôte. Nous examinons ici les associations établies et étudiées entre DHA, maladie parodontale (DP) et dysbiose bactérienne (IBD). Nous concluons qu'en modifiant avantageusement la production de cytokines, le recrutement des macrophages, la composition du microbiote intestinal, l'intégrité intestinale, l'inflammation induite par les lipopolysaccharides et les adiposés, et la signalisation de l'insuline, le DHA peut être un outil clé dans la prévention du syndrome métabolique.

Mots-clés :

Inflammation ; maladie parodontale ; maladie intestinale inflammatoire ; syndrome métabolique ; dysbiose bactérienne ; microbiote ; DHA ; acide docosahexaénoïque ; oméga-3 ; acide gras.

1. Introduction

Les propriétés anti-inflammatoires des acides gras polyinsaturés (AGPI) oméga-3 (oméga-3) et oméga-6 (oméga-6) ont été largement étudiées pour leur rôle dans la prévention et le traitement de maladies telles que les maladies coronariennes, le diabète, les maladies inflammatoires de l'intestin, la maladie d'Alzheimer, les maladies bipolaires, la schizophrénie et la fibrose kystique [1-9]. Il est reconnu depuis longtemps que les AGPI oméga-3 aident à diminuer la production de prostaglandines et des leucotriènes

proinflammatoires dérivées de l'acide arachidonique (AA) [10]. Ce n'est que récemment, cependant, que l'on a découvert que les résolvines et les protectines, deux types de médiateurs lipidiques, dérivés de l'acide docosahexaénoïque (DHA), un AGPI oméga-3, modulent la réponse inflammatoire, et pas seulement en diminuant la production de cytokines [11], mais en favorisant activement la résolution de l'inflammation [12]. Cette découverte a contribué en particulier à la compréhension par laquelle la supplémentation en DHA améliore l'état inflammatoire d'une maladie parodontale.

Que la supplémentation en DHA aide à lutter contre les maladies bucco-dentaires et gastro-intestinales dans lesquelles l'inflammation et la dysbiose bactérienne (déséquilibre de la flore naturelle) jouent un rôle clé, soulève la question de savoir si le DHA peut aider à la prévention ou au traitement d'autres affections inflammatoires, comme le syndrome métabolique [13].

Le syndrome métabolique est un complexe de conditions - y compris l'hyperglycémie, l'hypertension artérielle, un taux élevé de triglycérides, un faible taux d'HDL et obésité (en particulier l'adiposité ventrale) - ce qui augmente le risque de maladies cardiovasculaires et de diabète [14].

Cependant, à ce jour, ce domaine d'étude a reçu peu d'attention.

Nous examinons ici les associations établies et étudiées entre le DHA, les maladies parodontales, les maladies inflammatoires intestinales. Nous explorons les sciences émergentes liant l'obésité et le syndrome métabolique avec le microbiote, et discuteront de la façon dont la supplémentation en DHA pourrait jouer un rôle clé dans la gestion de leur développement. Pour ce faire, nous avons fait des recherches dans PubMed jusqu'en avril 2013 afin d'obtenir toutes les recherches, examens, méta-analyses, essais cliniques et études expérimentales utilisant des mots clés tels que DHA, bactéries et infections bactériennes. Nous nous concentrons plus particulièrement sur le rôle que le DHA peut jouer dans la composition du microbiote intestinal, le métabolisme lipidique, l'intégrité intestinale et l'inflammation chronique. Nous sommes arrivés à des conclusions pertinentes sur le plan clinique pour la prise en charge du syndrome métabolique.

2. DHA, maladies parodontales et maladies inflammatoires de l'intestin.

La maladie parodontale (DP) est caractérisée par une inflammation chronique des tissus gingivaux résultant de l'infection induite par la plaque dentaire [15,16]. La destruction caractéristique des tissus n'est pas le résultat de microorganismes pathogènes, mais est due à la réponse immunitaire de l'hôte et, par conséquent, le but du traitement sera d'atténuer les lésions tissulaires induites par les neutrophiles et l'infiltration monocyttaire et restaurer la santé du tissu parodontal [11,17,18]. La supplémentation nutritionnelle en AGPI oméga-3, a été la condition suggérée en tant que complément alimentaire [19] et 900 mg de DHA et de suppléments d'acide eicosapentaénoïque (EPA), (environ 50 % de chaque ; non signalé dans le manuscrit, mais noté dans les communications personnelles

avec les membres de l'équipe de recherche) en association avec une faible dose d'aspirine s'est avérée être un traitement efficace. Comme le montre l'exemple suivant, on constate une augmentation du nombre de poches gingivales avec une profondeur <4 mm (79,5% chez le groupe ayant pris les oméga-3, par rapport à 54,7 % dans le groupe témoin) après six mois de traitement [11]. En outre, on a observé environ 25 % de moins de sites gingivaux nécessitant un traitement oral supplémentaire chez les patients ayant reçu des suppléments d'AGPI oméga-3 avec de l'aspirine par rapport à ceux qui n'en prenaient pas [11]. Une étude a également indiqué que la supplémentation en oméga-3 avec de l'aspirine pourrait être efficace pour moduler le profil cytokine comme l'interleukine-1 β (IL-1 β) et de l'interleukine-10 (IL-10) dans le fluide gingival (le transsudat sérique que l'on trouve dans le sillon gingival) [17].

Les bienfaits anti-inflammatoires des AGPI oméga-3 dans la DP peuvent également être attribués aux produits métabolisés du DHA déclenchés par l'aspirine. L'aspirine améliore la lipo-oxygénase endogène catalysée par la lipo-oxygénase produisant l'hydroxylation de l'acide arachidonique qui, à son tour, produit des résolvines et la Protectine D1 par l'acétylation de l'enzyme cyclo-oxygénase-2[20]. Il a été démontré que Protectine D1 réduit les neutrophiles recrutés dans la parodontite de manière dose-dépendante [17].

La modulation de ces voies inflammatoires peut expliquer de la même façon comment le DHA aide à traiter les maladies inflammatoires de l'intestin (MII), y compris la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse. Avec les maladies inflammatoires des intestins, la capacité réduite des récepteurs de reconnaissance de formes (PRR), tels que les récepteurs de type Toll (TLR), sur les cellules épithéliales et immunitaires dans l'intestin pour différencier les bactéries pathogènes des commensales, mène à l'activation prolongée du facteur nucléaire- κ B, un facteur de transcription pro-inflammatoire qui déclenche la surproduction de cytokines inflammatoires, telles que le facteur de nécrose tumorale (TNF) et IL-1 β [21]. L'inflammation du tractus gastro-intestinal interrompt à son tour l'équilibre naturel entre l'équilibre du système immunitaire muqueux et le microbiote intestinal normal [22].

Symptômes résultant d'une maladie chronique comprennent la douleur, les saignements et la modification des habitudes intestinales, et avec un risque accru de cancer de l'intestin [23].

L'objectif principal du traitement des MICI est d'améliorer les symptômes du patient, d'induire et de maintenir une rémission clinique sans stéroïdes, d'améliorer la qualité de vie et minimiser la toxicité des traitements [24,25]. Les acides gras oméga-3, l'acide linoléique (ALA), l'EPA et le DHA peuvent faire partie du traitement, comme tous les autres acides gras oméga-3, car ils ont tous démontré leur capacité à inhiber la voie du facteur nucléaire (κ B) dans les modèles expérimentaux [10].

Toutefois, une analyse de six essais explorant l'efficacité de la supplémentation en oméga-3 pour le maintien de l'efficacité de la rémission dans la maladie de Crohn n'a pas permis de confirmer un effet thérapeutique [4].

Bien que statistiquement un bénéfice significatif des AGPI oméga-3 dans la réduction des rechutes dans la maladie de Crohn ait été observé (RR 0,77 ; 95 % (IC) : 0,61-0,98 ; p = 0,03), l'examen systématique a conclu que ces études étaient cliniquement et statistiquement hétérogènes, qu'il y a eu un biais de publication possible, et que les acides gras oméga-3, bien qu'ils soient sans danger, sont probablement inefficaces pour le maintien de la rémission dans la maladie de Crohn [4].

De même, une analyse regroupée de trois études utilisant des suppléments d'oméga-3 (avec une dose combinée d'EPA et de DHA) d'au moins 5 g/jour pour la colite ulcéreuse n'a montré aucune différence significative avec le groupe de contrôle (RR 1,02 ; IC à 95 % : 0,51-2,03 ; p = 0,96) [3].

De tels résultats peu concluants sur la relation entre les AGPI oméga-3 et les MICI peuvent être dus à des différences de méthodes et de populations étudiées dans les différentes études [10]. Par exemple, depuis la conversion de l'acide linoléique oméga-3 α et l'acide linoléique oméga-6 jusqu'aux AGPI à longue chaîne, des acides gras polyinsaturés requièrent un taux limité d'enzyme delta-6 désaturase. Le métabolisme des oméga-3 est grandement influencé par l'équilibre acido-basique des sujets participant à l'étude, ainsi que par leurs habitudes alimentaires en graisses [26]. Différences dans les régimes de base peuvent donc mener à des résultats différents d'une étude à l'autre. Différences génétiques dans les récepteurs aux AGPI peuvent également affecter la réactivité à la supplémentation en acides gras [10] et les altérations individuelles des récepteurs de protéines G [21] et PPAR- α , un récepteur nucléaire considéré être un capteur de lipides alimentaires, ont tous deux démontré qu'ils affectent l'efficacité des apports nutritionnels aux oméga-3 [10]. De plus, la version ester éthylique (EE) des acides gras oméga-3 a des effets différents de ceux de la forme native TG que l'on trouve dans l'acide gras oméga-3 des poissons et certains suppléments et dont les formulations différentes peuvent conduire à des résultats divergents [27].

3. DHA et le syndrome métabolique

L'augmentation du rapport oméga-3 / oméga-6 est considérée comme faisant partie de l'alimentation souhaitée pour les patients atteints de coronaropathie (CHD) et une combinaison d'EPA et de DHA de 0,5 g/jour est utilisée pour la prévention des maladies coronariennes, et 1,0 g/jour pour le traitement des maladies coronariennes [9].

L'efficacité des AGPI oméga-3 pour l'hyperlipidémie, un facteur de risque de coronaropathie et une composante de l'indice de masse corporelle du syndrome métabolique (Met-S), s'appuie sur une étude récente de 17 essais [28] : oméga-3 AGPI, à des doses de 1 g ou plus pendant au moins trois mois, ont entraîné une réduction significative des concentrations sériques en triglycérides de 7 à 25 % et des doses plus élevées (p. ex., 3 grammes ou plus par jour) pourraient produire davantage de baisses,

Mais, peut aussi augmenter d'autres facteurs de risque, comme le cholestérol LDL [28]. L'huile de poisson peut réduire la pression sanguine et peut-être le faire de manière dose-

réponse (-0,66/0,35 mmHg par gramme d'oméga-3) ; cependant, l'effet antihypertenseur des doses inférieures à 0,5 g/jour demeure incertain [29,30].

Une étude récente n'a pas été en mesure de détecter un effet bénéfique de la supplémentation en huile de poisson sur les marqueurs de l'inflammation Met-S, y compris la protéine chimiotactique monocyte-1 (MCP-1), l'interleukine-6 (IL-6) et la molécule d'adhésion intercellulaire soluble (sICAM-1)[31] et aucun changement dans la sensibilité à l'insuline ou au glucose n'a été observé chez des adultes en surpoids et obèses auxquels on a ajouté 2 g/jour de DHA d'algues pour un traitement de 4 mois et demi[32]. Ainsi, le DHA peut avoir un effet limité sur le syndrome métabolique une fois établi, cependant, elle peut jouer un rôle dans sa prévention.

Les modifications apportées aux bactéries intestinales ont été soupçonnées de jouer un rôle dans l'obésité, le foie gras, le diabète, les maladies cardiovasculaires [33-38]. Elles peuvent également être un facteur dans l'apparition et la progression du syndrome métabolique par des changements dans le métabolisme énergétique, la production de métabolite gras à chaîne courte (SCFA), l'intégrité de la paroi intestinale et les interactions avec les cellules immunitaires de l'hôte [39,40].

Par exemple, certaines espèces bactériennes fermentent les glucides non digérés ou les fibres en SCFA, comme le butyrate, qui, dans ce cas se lie aux récepteurs d'acides gras libres 2 et 3 (FFAR2 et FFAR3), qui sont impliqués dans l'activité de la régulation des hormones du contrôle de l'appétit, du peptide YY et du peptide glucagon-like peptide 1[40]. De plus, on a constaté que l'obésité et le syndrome métabolique ont tous les deux des niveaux élevés de lipopolysaccharides circulants (LPS) [41]. LPS, une endotoxine libérée par les bactéries Gram-négatif de la paroi cellulaire de l'organisme, est absorbée par l'intestin et pénètre dans le système circulatoire, probablement par l'intermédiaire de chylomicron- facilitateur de transport ou par des fuites intercellulaires des jonctions de l'épithélium [42].

Lorsqu'il est lié à des PRR comme le récepteur 4 (TLR4) sur les cellules immunitaires, le LPS induit une inflammation par la production et la libération de cytokines, de leucotriènes et de prostaglandines [43]. L'inflammation chronique de faible intensité, caractérisée par des niveaux élevés de protéine C-réactive (CRP), contribue au développement de Met-S, et à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (comme l'IL-6 et le TNF- α), et la libération des acides gras à partir du tissu adipeux puis aggravent l'inflammation [44]. L'expansion excessive des tissus adipeux, comme dans l'obésité, accroît la réponse immunitaire [44] et sont associés à l'infiltration de macrophages activés dans le tissu adipeux [45]. Étant donné que les TLR sont encastrés dans des cellules adipeuses, les LPS circulant peuvent interférer directement avec la détection de l'insuline [43].

L'intégrité épithéliale de l'intestin est donc essentielle pour prévenir cette cascade d'événements. Huile de poisson, une source majeure de DHA, semble efficace pour améliorer l'intégrité intestinale dans les modèles animaux [46], et peut donc être

bénéfique dans la prévention ou le traitement de Met-S. Par exemple, à la suite d'une injection intraveineuse d'Escherichia coli LPS dans des modèles animaux, la supplémentation en DHA s'est révélée être un facteur important pour améliorer l'expression protéique de la jonction intestinale, y compris l'occludine et claudine-1[46].

On a également constaté que le DHA améliorerait la morphologie des tissus intestinaux, y compris l'augmentation de la hauteur des villosités, la diminution de l'activité de la diamine oxydase plasmatique (DOA) et l'augmentation de l'activité muqueuse de la DOA à la suite de l'inflammation induite par le LPS [46].

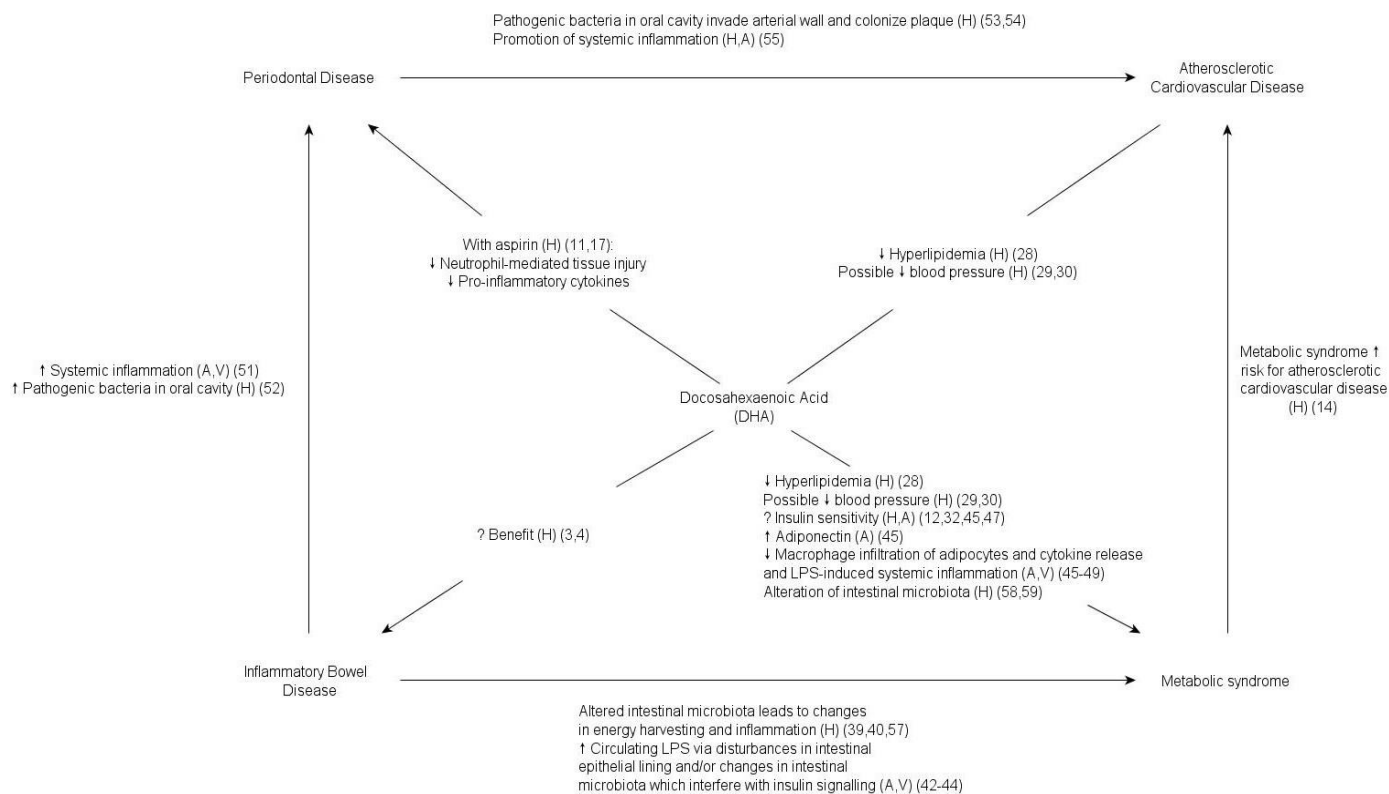
Il a également été démontré que la supplémentation en DHA diminue l'inflammation systémique induite par le LPS [47,48].

Après l'injection d'Escherichia coli LPS dans des modèles animaux, la supplémentation en DHA a entraîné la baisse de l'ARNm de la TLR4 intestinale [46]. Les médiateurs dérivés des lipides ont également modulé l'inflammation en modifiant de façon significative la réponse des macrophages humains au LPS [49] : par exemple, 17(R)-Resolvine D1 a aidé à résoudre l'inflammation causée par les LPS en réduisant la réponse pro-inflammatoire des macrophages à l'infection par le LPS associé à E. coli et a été associé à une plus grande production de TNF afin d'aider l'élimination des bactéries pathogènes [49]. Des modèles animaux ont également montré que les médiateurs lipidiques dérivés du DHA peuvent être efficaces pour soulager l'inflammation induite par un excès de tissu adipeux tout en améliorant l'insulino-résistance [12]. L'administration de la Résolvine D1, formé à partir de DHA par l'action de 15-lipoxygénase, ou acétylée COX-2[12], restaure la sensibilité à l'insuline [45] et la Résolvine D1 et la Protectine D1 induisent toutes les deux l'expression de l'adiponectine dans les modèles animaux [45]. De faibles taux d'adiponectine sont associés à l'obésité et au diabète de type 2[50].

Ainsi, le DHA peut aider à prévenir le syndrome métabolique en améliorant l'intégrité intestinale, l'amélioration de la sensibilité à l'insuline et la diminution de l'inflammation systémique associée au LPS ou à l'adipose. (Figure 1).

Figure 1.

Relations établies et proposées entre l'acide docosahexaénoïque, les maladies parodontales, les maladies inflammatoires de l'intestin, les maladies métaboliques et les maladies cardiovasculaires athéro-sclérotiques. A = étude animale ; V = étude in vitro ; H = étude humaine.



4. Bactéries pathogènes, le microbiote et le DHA

L'ADH peut également contribuer à la prévention de Met-S en modifiant le microbiote intestinal, et à la compréhension de la relation entre la DP, les MII et le microbiote peut aider à éclairer des voies potentielles [51].

Il a été démontré que les patients atteints d'une MII présentent une diversité de microbiote oral significativement moins importante et une prédominance d'espèces bactériennes liées à des infections opportunistes par rapport aux patients sans MII [52]. De plus, les patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin possèdent un pourcentage plus élevé de bactéries pathogènes dans les sites oraux que les patients atteints de DP sans MII [52]. Ensemble, ces données suggèrent que le microbiote intestinal a un impact sur le microbiote oral. En outre, et c'est important, certaines bactéries orales, telles que *Porphyromonas gingivalis*, une des espèces bactériennes communément signalées dans la DP, ont été trouvées dans des plaques d'athérosclérose [53,54], suggérant que ces bactéries voyagent de façon systémique et peuvent être impliquées dans le développement de maladies cardio-métaboliques [55].

Un microbiote intestinal altéré est observé chez les patients obèses, avec un pourcentage plus élevé de Firmicutes, par opposition aux Bactéroïdes, par rapport aux normes individuelles [40,56]. Dans les modèles animaux, l'obésité induite par l'alimentation est en corrélation avec la diminution du nombre d'espèces de bifidobactéries [56]. On a également constaté que les bifidobactéries réduites sont en corrélation avec

l'augmentation des marqueurs inflammatoires et de la résistance à l'insuline [39]. Toutefois, il est possible que l'observation des changements microbiens se produise de manière bidirectionnelle, l'obésité et la résistance à l'insuline étant à la fois à l'origine et une conséquence de ces conditions [57].

Le DHA peut modifier les populations microbiennes de l'hôte, comme en témoignent les études pédiatriques et infantiles [58,59].

Le lait maternel est riche en acides gras oméga-3 et les bifidobactéries sont plus abondantes chez les nourrissons allaités au sein que chez les nourrissons nourris au lait maternisé, ce qui suggère que les AGPI oméga-3 peuvent influencer la colonisation intestinale précoce [58,59]. Une étude prospective a révélé que la supplémentation en huile de poisson a retardé l'augmentation des Bacteriodes dominants chez les enfants de 9 à 18 mois, avec des changements plus prononcés chez les enfants qui avaient cessé d'allaiter avant le début de l'intervention [58]. Dans cette étude, les auteurs ont conclu que le microbiote se développe encore à l'âge de 9-18 mois et que la supplémentation à l'huile de poisson peut influencer les changements en accroissant les principaux groupes bactériens chez les enfants qui avaient été déjà sevrés [58].

Il est intéressant de noter que, de façon réciproque, la composition bactérienne gastro-intestinale affecte également le métabolisme des acides gras [60,61]. Les modèles animaux montrent que l'administration d'espèces de Bifidobacterium en combinaison avec ALA entraîne des concentrations plus élevées d'EPA dans les tissus hépatiques et de DHA dans les tissus cérébraux que si il n'y avait pas eu administration bactérienne [60,61].

Ainsi, un tissu contenant la quantité adéquate de DHA ne peut être obtenu avec la seule supplémentation si les populations bactériennes pour métaboliser les acides gras ne sont pas en place.

Il est à noter, qu'il y a peu de rapport sur les effets néfastes ou contre indication de la consommation de DHA. Quelques rares huiles de poisson, pouvant être des sources d'ADH, se sont révélées contaminées par des polluants organiques [62,63].

Toute supplémentation en DHA doit se faire sous la supervision d'un médecin, pour surveiller les effets secondaires, les réactions indésirables et les interactions potentielles avec d'autres médicaments.

5. Conclusions

Comprendre le rôle de la supplémentation en DHA dans le traitement d'affections telles que les maladies parodontales et les maladies inflammatoires de l'intestin contribue à l'appréciation des façons dont le DHA peut avoir un impact sur d'autres maladies caractérisées par l'inflammation et la dysbiose bactérienne.

En altérant sérieusement la production de cytokine, le recrutement des macrophages, la composition du microbiote et l'intégrité intestinale, le LPS et l'adipose induisent une

inflammation systémique et un signal insulinaire, le DHA peut être un outil utile dans la prévention du syndrome métabolique.

De futures recherches avec des essais cliniques bien menés seraient nécessaires dans ce domaine important, ainsi que sur l'interconnexion entre les pathologies orales et l'intestinales, les bactéries hôtes et la relation bidirectionnelle entre le DHA et le microbiote.

De telles recherches pourraient montrer que le DHA, que l'on trouve en quantité dans les huiles de poisson et les algues, et converties en huile diététique, source d'ALA, pourrait jouer un rôle dans la lutte contre les épidémies mondiales d'obésité et de diabète.

Conflit d'intérêts

Michael Roizen préside le conseil consultatif scientifique d'une entreprise qui vend de l'huile de poisson, du DHA, des vitamines prénatale contenant du DHA, des probiotiques et d'autres suppléments, dont certains contiennent de l'huile de poisson.

Michael Roizen participe également au comité de prescription bien-être de la clinique Cleveland qui débat et publie des comptes-rendus sur les suppléments, y compris les huiles de poisson et le DHA.

References

1. Lu, G. The role of *n*-3 polyunsaturated fatty acid on coronary heart disease. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* **1990**, *18*, 279–281.
2. Wu, J.H.; Micha, R.; Imamura, F.; Pan, A.; Biggs, M.L.; Ajaz, O.; Djousse, L.; Hu, F.B.; Mozaffarian, D. Omega-3 fatty acids and incident type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Br. J. Nutr.* **2012**, *107* (Suppl. 2), 214–227.
3. Turner, D.; Steinhart, A.H.; Griffiths, A.M. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2007**, doi: 10.1002/14651858.CD 006443.pub2.
4. Turner, D.; Zlotkin, S.H.; Shah, P.S.; Griffiths, A.M. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in crohn's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2007**, 10.1002/14651858.CD006320.pub2.
5. Sydenham, E.; Dangour, A.D.; Lim, W.S. Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2012**, doi: 10.1002/14651858.CD005379.pub3.
6. Sarris, J.; Mischoulon, D.; Schweitzer, I. Omega-3 for bipolar disorder: Meta-analyses of use in mania and bipolar depression. *J. Clin. Psychiatry* **2012**, *73*, 81–86.
7. Joy, C.B.; Mumby-Croft, R.; Joy, L.A. Polyunsaturated fatty acid supplementation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2006**, doi: 10.1002/14651858.CD001257.pub2.
8. Oliver, C.; Jahnke, N. Omega-3 fatty acids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2011**, doi: 10.1002/14651858.CD002201.pub3.
9. Russell, F.D.; Burgin-Maunders, C.S. Distinguishing health benefits of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids. *Mar. Drugs* **2012**, *10*, 2535–2559.

10. Marion-Letellier, R.; Savoye, G.; Beck, P.L.; Panaccione, R.; Ghosh, S. Polyunsaturated fatty acids in inflammatory bowel diseases: A reappraisal of effects and therapeutic approaches. *Inflamm. Bowel Dis.* **2013**, *19*, 650–661.
11. El-Sharkawy, H.; Aboelsaad, N.; Eliwa, M.; Darweesh, M.; Alshahat, M.; Kantarci, A.; Hasturk, H.; van Dyke, T.E. Adjunctive treatment of chronic periodontitis with daily dietary supplementation with omega-3 fatty acids and low-dose aspirin. *J. Periodontol.* **2010**, *81*, 1635–1643.
12. Weylandt, K.H.; Chiu, C.Y.; Gomolka, B.; Waechter, S.F.; Wiedenmann, B. Omega-3 fatty acids and their lipid mediators: Towards an understanding of resolvin and protectin formation. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* **2012**, *97*, 73–82.
13. Robinson, L.E.; Buchholz, A.C.; Mazurak, V.C. Inflammation, obesity, and fatty acid metabolism: Influence of *n*-3 polyunsaturated fatty acids on factors contributing to metabolic syndrome. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* **2007**, *32*, 1008–1024.
14. Alberti, K.G.; Eckel, R.H.; Grundy, S.M.; Zimmet, P.Z.; Cleeman, J.I.; Donato, K.A.; Fruchart, J.C.; James, W.P.; Loria, C.M.; Smith, S.C., Jr. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; american heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. *Circulation* **2009**, *120*, 1640–1645.
15. Tsioufis, C.; Kasiakogias, A.; Thomopoulos, C.; Stefanadis, C. Periodontitis and blood pressure: The concept of dental hypertension. *Atherosclerosis* **2011**, *219*, 1–9.
16. Lockhart, P.B.; Bolger, A.F.; Papapanou, P.N.; Osinbowale, O.; Trevisan, M.; Levison, M.E.; Taubert, K.A.; Newburger, J.W.; Gornik, H.L.; Gewitz, M.H.; *et al.* Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: Does the evidence support an independent association?: A scientific statement from the american heart association. *Circulation* **2012**, *125*, 2520–2544.
17. Elkhoul, A.M. The efficacy of host response modulation therapy (omega-3 plus low-dose aspirin) as an adjunctive treatment of chronic periodontitis (clinical and biochemical study). *J. Periodontal Res.* **2011**, *46*, 261–268.
18. Kantarci, A.; van Dyke, T.E. Lipoxin signaling in neutrophils and their role in periodontal disease. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* **2005**, *73*, 289–299.
19. Rosenstein, E.D.; Kushner, L.J.; Kramer, N.; Kazandjian, G. Pilot study of dietary fatty acid supplementation in the treatment of adult periodontitis. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* **2003**, *68*, 213–218.
20. Serhan, C.N.; Fredman, G.; Yang, R.; Karamnov, S.; Belayev, L.S.; Bazan, N.G.; Zhu, M.; Winkler, J.W.; Petasis, N.A. Novel proresolving aspirin-triggered dha pathway. *Chem. Biol.* **2011**, *18*, 976–987.
21. Silverberg, M.S.; Satsangi, J.; Ahmad, T.; Arnott, I.D.; Bernstein, C.N.; Brant, S.R.; Caprilli, R.; Colombel, J.F.; Gasche, C.; Geboes, K.; *et al.* Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a working party of the 2005 montreal world congress of gastroenterology. *Can. J. Gastroenterol.* **2005**, *19* (Suppl. A), 5–36.
22. Shores, D.R.; Binion, D.G.; Freeman, B.A.; Baker, P.R. New insights into the role of fatty acids in the pathogenesis and resolution of inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* **2011**, *17*, 2192–2204.

23. Cheifetz, A.S. Management of active crohn disease. *JAMA* **2013**, *309*, 2150–2158.
24. Lichtenstein, G.R.; Hanauer, S.B.; Sandborn, W.J. Management of crohn's disease in adults. *Am. J. Gastroenterol.* **2009**, *104*, 465–483.
25. Ordas, I.; Eckmann, L.; Talamini, M.; Baumgart, D.C.; Sandborn, W.J. Ulcerative colitis. *Lancet* **2012**, *380*, 1606–1619.
26. Brenna, J.T. Efficiency of conversion of α -linolenic acid to long chain *n*-3 fatty acids in man. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* **2002**, *5*, 127–132.
27. Hoshi, T.; Wissuwa, B.; Tian, Y.; Tajima, N.; Xu, R.; Bauer, M.; Heinemann, S.H.; Hou, S. Omega-3 fatty acids lower blood pressure by directly activating large-conductance Ca²⁺-dependent K⁺ channels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2013**, *110*, 4816–4821.
28. Lopez-Huertas, E. The effect of EPA and DHA on metabolic syndrome patients: A systematic review of randomised controlled trials. *Br. J. Nutr.* **2012**, *107* (Suppl. 2), 185–194.
29. Geleijnse, J.M.; Giltay, E.J.; Grobbee, D.E.; Donders, A.R.; Kok, F.J. Blood pressure response to fish oil supplementation: Metaregression analysis of randomized trials. *J. Hypertens.* **2002**, *20*, 1493–1499.
30. Morris, M.C.; Sacks, F.; Rosner, B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation* **1993**, *88*, 523–533.
31. Dewell, A.; Marvasti, F.F.; Harris, W.S.; Tsao, P.; Gardner, C.D. Low- and high-dose plant and marine (*n*-3) fatty acids do not affect plasma inflammatory markers in adults with metabolic syndrome. *J. Nutr.* **2011**, *141*, 2166–2171.
32. Neff, L.M.; Culiner, J.; Cunningham-Rundles, S.; Seidman, C.; Meehan, D.; Maturi, J.; Wittkowski, K.M.; Levine, B.; Breslow, J.L. Algal docosahexaenoic acid affects plasma lipoprotein particle size distribution in overweight and obese adults. *J. Nutr.* **2011**, *141*, 207–213.
33. Tang, W.H.; Wang, Z.; Levison, B.S.; Koeth, R.A.; Britt, E.B.; Fu, X.; Wu, Y.; Hazen, S.L. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N. Engl. J. Med.* **2013**, *368*, 1575–1584.
34. Wang, Z.; Klipfell, E.; Bennett, B.J.; Koeth, R.; Levison, B.S.; Dugar, B.; Feldstein, A.E.; Britt, E.B.; Fu, X.; Chung, Y.M.; *et al.* Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* **2011**, *472*, 57–63.
35. Gill, S.R.; Pop, M.; Deboy, R.T.; Eckburg, P.B.; Turnbaugh, P.J.; Samuel, B.S.; Gordon, J.I.; Relman, D.A.; Fraser-Liggett, C.M.; Nelson, K.E. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* **2006**, *312*, 1355–1359.
36. Backhed, F.; Ding, H.; Wang, T.; Hooper, L.V.; Koh, G.Y.; Nagy, A.; Semenkovich, C.F.; Gordon, J.I. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 15718–15723.
37. Wen, L.; Ley, R.E.; Volchkov, P.Y.; Stranges, P.B.; Avanesyan, L.; Stonebraker, A.C.; Hu, C.; Wong, F.S.; Szot, G.L.; Bluestone, J.A.; *et al.* Innate immunity and intestinal microbiota in the development of type 1 diabetes. *Nature* **2008**, *455*, 1109–1113.
38. Dumas, M.E.; Barton, R.H.; Toyne, A.; Cloarec, O.; Blancher, C.; Rothwell, A.; Fearnside, J.; Tatoud, R.; Blanc, V.; Lindon, J.C.; *et al.* Metabolic profiling reveals a contribution of gut microbiota to fatty liver phenotype in insulin-resistant mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 12511–12516.

39. Esteve, E.; Ricart, W.; Fernandez-Real, J.M. Gut microbiota interactions with obesity, insulin resistance and type 2 diabetes: Did gut microbiote co-evolve with insulin resistance? *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* **2011**, *14*, 483–490.
40. Flint, H.J.; Scott, K.P.; Louis, P.; Duncan, S.H. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **2012**, *9*, 577–589.
41. Blaut, M.; Klaus, S. Intestinal microbiota and obesity. *Handb. Exp. Pharmacol.* **2012**, *209*, 251–273.
42. Ghoshal, S.; Witta, J.; Zhong, J.; de Villiers, W.; Eckhardt, E. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *J. Lipid Res.* **2009**, *50*, 90–97.
43. Piya, M.K.; Harte, A.L.; McTernan, P.G. Metabolic endotoxaemia: Is it more than just a gut feeling? *Curr. Opin. Lipidol.* **2013**, *24*, 78–85.
44. Monteiro, R.; Azevedo, I. Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Mediat. Inflamm.* **2010**, *2010*, doi:10.1155/2010/289645.
45. Hellmann, J.; Tang, Y.; Kosuri, M.; Bhatnagar, A.; Spite, M. Resolvin D1 decreases adipose tissue macrophage accumulation and improves insulin sensitivity in obese-diabetic mice. *FASEB J.* **2011**, *25*, 2399–2407.
46. Liu, Y.; Chen, F.; Odle, J.; Lin, X.; Jacobi, S.K.; Zhu, H.; Wu, Z.; Hou, Y. Fish oil enhances intestinal integrity and inhibits TLR4 and NOD2 signaling pathways in weaned pigs after LPS challenge. *J. Nutr.* **2012**, *142*, 2017–2024.
47. Oliver, E.; McGillicuddy, F.C.; Harford, K.A.; Reynolds, C.M.; Phillips, C.M.; Ferguson, J.F.; Roche, H.M. Docosahexaenoic acid attenuates macrophage-induced inflammation and improves insulin sensitivity in adipocytes-specific differential effects between LC *n*-3 PUFA. *J. Nutr. Biochem.* **2012**, *23*, 1192–1200.
48. Titos, E.; Rius, B.; Gonzalez-Periz, A.; Lopez-Vicario, C.; Moran-Salvador, E.; Martinez-Clemente, M.; Arroyo, V.; Claria, J. Resolvin D1 and its precursor docosahexaenoic acid promote resolution of adipose tissue inflammation by eliciting macrophage polarization toward an m2-like phenotype. *J. Immunol.* **2011**, *187*, 5408–5418.
49. Palmer, C.D.; Mancuso, C.J.; Weiss, J.P.; Serhan, C.N.; Guinan, E.C.; Levy, O. 17(*R*)-Resolvin D1 differentially regulates TLR4-mediated responses of primary human macrophages to purified LPS and live *E. coli*. *J. Leukoc. Biol.* **2011**, *90*, 459–470.
50. Ukkola, O.; Santaniemi, M. Adiponectin: A link between excess adiposity and associated comorbidities? *J. Mol. Med. (Berl.)* **2002**, *80*, 696–702.
51. Brandtzaeg, P. Inflammatory bowel disease: Clinics and pathology. Do inflammatory bowel disease and periodontal disease have similar immunopathogeneses? *Acta Odontol. Scand.* **2001**, *59*, 235–243.
52. Brito, F.; Zaltman, C.; Carvalho, A.T.; Fischer, R.G.; Persson, R.; Gustafsson, A.; Figueredo, C.M. Subgingival microflora in inflammatory bowel disease patients with untreated periodontitis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **2013**, *25*, 239–245.
53. Kozarov, E.V.; Dorn, B.R.; Shelburne, C.E.; Dunn, W.A., Jr.; Progulske-Fox, A. Human atherosclerotic plaque contains viable invasive actinobacillus actinomycetemcomitans and porphyromonas gingivalis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2005**, *25*, e17–e18.

54. Gaetti-Jardim, E., Jr.; Marcelino, S.L.; Feitosa, A.C.; Romito, G.A.; Avila-Campos, M.J. Quantitative detection of periodontopathic bacteria in atherosclerotic plaques from coronary arteries. *J. Med. Microbiol.* **2009**, *58*, 1568–1575.
55. Tonetti, M.S.; van Dyke, T.E. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: Consensus report of the joint efp/aap workshop on periodontitis and systemic diseases. *J. Periodontol.* **2013**, *84*, S24–S29.
56. Kallus, S.J.; Brandt, L.J. The intestinal microbiota and obesity. *J. Clin. Gastroenterol.* **2012**, *46*, 16–24.
57. Musso, G.; Gambino, R.; Cassader, M. Gut microbiota as a regulator of energy homeostasis and ectopic fat deposition: Mechanisms and implications for metabolic disorders. *Curr. Opin. Lipidol.* **2010**, *21*, 76–83.
58. Andersen, A.D.; Molbak, L.; Michaelsen, K.F.; Lauritzen, L. Molecular fingerprints of the human fecal microbiota from 9 to 18 months old and the effect of fish oil supplementation. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2011**, *53*, 303–309.
59. Nielsen, S.; Nielsen, D.S.; Lauritzen, L.; Jakobsen, M.; Michaelsen, K.F. Impact of diet on the intestinal microbiota in 10-month-old infants. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2007**, *44*, 613–618.
60. Wall, R.; Marques, T.M.; O’Sullivan, O.; Ross, R.P.; Shanahan, F.; Quigley, E.M.; Dinan, T.G.; Kiely, B.; Fitzgerald, G.F.; Cotter, P.D.; *et al.* Contrasting effects of bifidobacterium breve ncimb 702258 and bifidobacterium breve dpc 6330 on the composition of murine brain fatty acids and gut microbiota. *Am. J. Clin. Nutr.* **2012**, *95*, 1278–1287.
61. Wall, R.; Ross, R.P.; Shanahan, F.; O’Mahony, L.; Kiely, B.; Quigley, E.; Dinan, T.G.; Fitzgerald, G.; Stanton, C. Impact of administered bifidobacterium on murine host fatty acid composition. *Lipids* **2010**, *45*, 429–436.
62. Rawn, D.F.; Breakell, K.; Verigin, V.; Nicolidakis, H.; Sit, D.; Feeley, M.; Ryan, J.J. Persistent organic pollutants in fish oil supplements on the canadian market: Polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, and polybrominated diphenyl ethers. *J. Food Sci.* **2009**, *74*, T31–T36.
63. Rawn, D.F.; Breakell, K.; Verigin, V.; Nicolidakis, H.; Sit, D.; Feeley, M. Persistent organic pollutants in fish oil supplements on the canadian market: Polychlorinated biphenyls and organochlorine insecticides. *J. Food Sci.* **2009**, *74*, T14–T19.

© 2013 by the authors; licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution license (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>).