

6 Fettzufuhr und Prävention der Dyslipoproteinämie

S. Lorkowski, H. Boeing und G. Wolfram

6.1 Einleitung

Unter dem Begriff Dyslipoproteinämien, auch Dyslipidämien, werden die Krankheitsbilder der Hyper- und Hypolipoproteinämien zusammengefasst (Schwandt & Parhofer 2007). Dyslipoproteinämien können primäre und/oder sekundäre Ursachen haben. Den primären Dyslipoproteinämien liegt ein Gendefekt zugrunde; dennoch können auch andere Faktoren wie beispielsweise Ernährung oder Übergewicht das Ausmaß dieser Form der Fettstoffwechselstörung beeinflussen. Sekundäre Dyslipoproteinämien können als Folgen verschiedener Krankheiten entstehen (z. B. Diabetes mellitus, Nieren-, Leber- oder Schilddrüsenkrankheiten), durch die Einnahme bestimmter Medikamente hervorgerufen werden (z. B. Diuretika, orale Kontrazeptiva, Corticosteroide) und auch durch die Art der Ernährung bedingt sein (z. B. Alkoholkonsum, Überernährung, Fehlernährung). Im Gegensatz zu primären Dyslipoproteinämien können sekundäre Dyslipoproteinämien meist durch die erfolgreiche Behandlung der zugrunde liegenden Ursachen behoben werden.

Erhöhte LDL¹- und erniedrigte HDL²-Cholesterolkonzentrationen sind validierte Risikofaktoren für die Manifestation einer koronaren Herzkrankheit (KHK) (Khot et al. 2003, Grundy et al. 2004), während die Hypertriglyceridämie einen geringeren Einfluss auf das KHK-Risiko hat (Hokanson & Austin 1996). Auch durch *Mendelian Randomisation* konnte die Bedeutung lebenslang erhöhter LDL-Cholesterolkonzentrationen für das KHK-Risiko nachgewiesen (Linsel-Nitschke et al. 2008, Ference et al. 2012) und für erhöhte Triglyceridkonzentrationen wahrscheinlich gemacht werden (Sarwar et al. 2010); für erniedrigte HDL-Cholesterolkonzentrationen konnte dies jedoch nicht eindeutig gezeigt werden (Voight et al. 2012). Der Beitrag der Triglyceride als Risikofaktor einer KHK erhärtete sich (Do et al. 2013), ist aber noch nicht abschließend geklärt und wird kontrovers diskutiert (Reiner et al. 2011). Es ist hierbei zu berücksichtigen, dass die Veränderung einer Lipidfraktion im Plasma auch mit Veränderungen bei anderen Plasmalipiden einhergehen kann. So sind erhöhte LDL-Cholesterolkonzentrationen und/oder erhöhte VLDL³-Triglyceridkonzentrationen meist von erniedrigten HDL-Cholesterolkonzentrationen begleitet.

Groß angelegte prospektive Humanstudien deuten darauf hin, dass im nicht nüchternen Zustand ermittelte Triglyceridkonzentrationen besser zur Bestimmung des Risikos einer KHK geeignet sind als im nüchternen Zustand gemessene (Zilversmit 1979, Bansal et al. 2007, Nordestgaard et al. 2007, Mora et al. 2008). Da jedoch die Datenlage zum Zusammenhang zwischen Triglyceriden im postprandialen Zustand und der Entstehung einer KHK aufgrund einer noch unzureichenden Anzahl von Humanstudien nicht eindeutig geklärt ist und in

¹ LDL = low density lipoprotein

² HDL = high density lipoprotein

³ VLDL = very low density lipoprotein

Humanstudien Cholesterol und Triglyceride i. d. R. im nüchternen Zustand gemessen werden, sind auch im vorliegenden Kapitel der Leitlinie ausschließlich Studien mit Messungen der Triglyceride im nüchternen Zustand berücksichtigt worden.

Auch das in den Lipoprotein-*Remnants* enthaltene, sogenannte *Remnant*-Cholesterol scheint ein wesentlicher Risikofaktor für ischämische Herzkrankheiten zu sein (Varbo et al. 2013, Varbo et al. 2014). Aufgrund einer unzureichenden Zahl an Humanstudien wird das *Remnant*-Cholesterol im vorliegenden Kapitel der Leitlinie nicht als eigenständiger Parameter berücksichtigt.

In Deutschland wiesen 56,6 % der Männer und 60,5 % der Frauen im Alter von 18 bis 79 Jahren erhöhte Gesamtcholesterolkonzentrationen oberhalb des aktuell empfohlenen Grenzwerts von 190 mg/dl ($\geq 5,0$ mmol/l) auf; 17,9 % der Männer und 20,3 % der Frauen hatten stark erhöhte Gesamtcholesterolkonzentrationen von ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2$ mmol/l). HDL-Cholesterolkonzentrationen von < 40 mg/dl⁴ fanden sich bei 19,3 % der Männer und 3,6 % der Frauen. Die Gesamtprävalenz von Dyslipidämien, d.h. Gesamtcholesterol ≥ 190 mg/dl oder ärztliche Diagnose einer Fettstoffwechselstörung, betrug 64,5 % für Männer und 65,7 % für Frauen; allerdings blieb etwa die Hälfte der Dyslipidämien unerkannt (Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland, DEGS1, Erhebungszeitraum: 2008–2011) (Scheidt-Nave et al. 2013).

In den USA hingegen war die Prävalenz für stark erhöhte Gesamtcholesterolkonzentrationen von ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2$ mmol/l) niedriger als in Deutschland. In den USA hatten 12,2 % der Männer und 14,3 % der Frauen im Alter von 20 Jahren oder älter stark erhöhte Gesamtcholesterolkonzentrationen; die Gesamtprävalenz lag hier bei 13,4 %. Im Gegensatz dazu war die Prävalenz niedriger HDL-Cholesterolkonzentrationen von < 40 mg/dl (< 1 mmol/l) in den USA in der Altersgruppe 20 Jahre und älter deutlich größer als in Deutschland. Sie lag für Männer bei 31,4 % und für Frauen bei 11,9 %; die Gesamtprävalenz für niedrige HDL-Cholesterolkonzentrationen betrug in den USA 21,3 % (Carroll et al. 2012).

Nach Angaben des *WHO Global Health Observatory* variiert die Prävalenz erhöhter (≥ 190 mg/dl bzw. $\geq 5,0$ mmol/l) und stark erhöhter (≥ 240 mg/dl bzw. $\geq 6,2$ mmol/l) Gesamtcholesterolkonzentrationen zwischen den einzelnen Mitgliedstaaten der Europäischen Union sehr. So fanden sich für Erwachsene im Alter von 25 Jahren oder älter mit > 65 % die höchsten Gesamtprävalenzen für erhöhte Gesamtcholesterolkonzentrationen von ≥ 190 mg/dl in Deutschland, Dänemark, Großbritannien und Luxemburg; in Bulgarien, Kroatien, Griechenland, Rumänien hingegen lag die Gesamtprävalenz in dieser Altersgruppe unter 50 % (Nichols et al. 2012).

⁴ Um eine Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen des US-amerikanischen *National Health and Nutrition Examination Surveys* (NHANES) zu ermöglichen, wurden in der DEGS1-Studie die Empfehlungen des *Adult Treatment Panel III* (ATP III) zugrunde gelegt und für Frauen HDL-Werte < 40 mg/dl (ca. 1,0 mmol/l) als erniedrigt definiert. Im Gegensatz dazu empfiehlt die Leitlinie der *European Society of Cardiology* (ESC) aus dem Jahr 2012 im Unterschied zum Gesamtcholesterol für das HDL-Cholesterol geschlechtsspezifische Grenzwerte von < 40 mg/dl für Männer und < 45 mg/dl für Frauen (Perk et al. 2012)

Eine Hypertriglyceridämie liegt vor, wenn die Triglyceridkonzentration im nüchternen Zustand > 150 mg/dl ($\sim 1,7$ mmol/l) beträgt (Reiner et al. 2011). Dies war etwa bei einem Drittel der erwachsenen deutschen Männer und Frauen der Fall (Kotseva et al. 2009).

In diesem Kapitel werden die Auswirkungen der Fettzufuhr auf die Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterolkonzentrationen sowie die Triglyceridkonzentration und auch auf die Verhältnisse von Gesamt- zu HDL-Cholesterol und LDL- zu HDL-Cholesterol, sofern diese zur Verfügung standen, betrachtet. Die einzelnen Lipoproteinklassen stellen jedoch heterogene Gruppen von Partikeln dar, und verschiedene Subklassen der LDL und HDL scheinen unterschiedlich zum Risiko der KHK beizutragen (Sacks & Campos 2003, Packard 2006). Auf eine Betrachtung dieser Subklassen wird hier verzichtet, da ihre Bedeutung für das Erkrankungsrisiko sowie ihre genetischen Ursachen und die Beziehungen zwischen Genotyp und Phänotyp unzureichend geklärt sind (Mora et al. 2007). Es kommt erschwerend hinzu, dass die Einteilung dieser Lipoproteine in Subfraktionen stark von der verwendeten Analyseverfahren abhängt.

Lipoproteinmuster und -konzentrationen im Plasma des Menschen stehen unter dem Einfluss genetischer Determinanten, des Alters und der Ernährung. Die Ernährung kann vor allem über die Energiebilanz, die Art und Menge der Nahrungsfettsäuren und das Nahrungscholesterol die Lipoproteine im Plasma beeinflussen (Hegsted et al. 1993). Weitere nutritive Einflüsse, wie z. B. Alkohol, Kohlenhydrate, Ballaststoffe, Phytosterole und Phospholipide werden in diesem Kapitel der Leitlinie nicht für eine Evidenzbewertung berücksichtigt. Zusätzlich sind Unterschiede in der Zufuhr von Energie und Ballaststoffen zwischen Verum- und Kontrollgruppe möglich. Fett aus Nüssen wird beispielsweise nur teilweise absorbiert, sodass sich folglich Unterschiede in der Energiezufuhr ergeben (Novotny et al. 2012). Die Ballaststoffe in Nüssen entfalten zusätzlich eine lipidsenkende Wirkung. Phytosterole senken nur bei ausreichend hoher Zufuhr die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma. In der vorliegenden Leitlinie wurde keine Evidenzbewertung zum Einfluss von natürlicherweise in Nahrungsmitteln vorkommenden Phytosterolen für die Primärprävention von Dyslipoproteinämien vorgenommen, da die mit der Nahrung üblicherweise zugeführten Mengen an Phytosterolen i. d. R. so gering sind, dass sie keine signifikant messbaren Unterschiede in der Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma bewirken.

Die Zufuhr fetthaltiger Nahrung verändert die Konzentration und Zusammensetzung der Lipoproteine und führt zu diurnalen Veränderungen der Lipoproteine im Plasma (Schlierf et al. 1971). Da mittel- und langfristige Studien hierzu fehlen und die Bedeutung für die Entstehung der KHK nicht bekannt ist, werden in dieser Leitlinie nur Werte im Nüchternplasma und nicht postprandial gemessen berücksichtigt.

6.2 Personen mit einem erhöhten Risiko für eine Dyslipoproteinämie

Mit zunehmendem Alter des Menschen steigt i. d. R. wegen einer sinkenden Aktivität des LDL-Rezeptors die Konzentration des LDL-Cholesterols im Plasma an, bei Frauen nach der Menopause mehr als bei Männern dieser Altersgruppe (Miller 1984, Thefeld 2000). Neben

einer genetischen Disposition können eine erhöhte Zufuhr von Nahrungsfett und -cholesterol sowie spezielle Wirkungen einzelner Fettsäuren (s. u.) eine Dyslipoproteinämie verursachen. Eine positive Energiebilanz mit daraus resultierender Adipositas verstärkt diese Wirkungen. Aufgrund genetischer Unterschiede kann die Reaktion einzelner Personen auf Nahrungsfaktoren jedoch sehr unterschiedlich sein (Schaefer et al. 1997, Parks & Hellerstein 2000, Masson & McNeill 2005).

Personen, in deren Familie eine primäre Dyslipoproteinämie vorliegt, haben je nach Art dieser angeborenen Störung im Lipoproteinstoffwechsel ein erhöhtes Risiko für diese Krankheit (Schwandt & Parhofer 2007). Eine nicht gesundheitsfördernde Ernährungsweise kann dieses erhöhte Risiko noch verstärken.

6.3 Bedeutung der Fettzufuhr für das Risiko einer Dyslipoproteinämie

Die bedeutsamsten Einflüsse auf die Lipoproteine im Plasma sind auf die Menge und die Art der Fettsäuren in der Nahrung zurückzuführen. Die Einflüsse der Nahrungsfette auf die Konzentrationen der Lipoproteine im Plasma wurden in Übersichtsartikeln und Meta-Analysen wiederholt ausführlich dargestellt und werden nachfolgend beschrieben. Die Nahrungsfettsäuren beeinflussen aber auch Zusammensetzung, Größe und Oxidationsneigung der LDL und verändern dadurch eventuell zusätzlich das Krankheitsrisiko (Kratz et al. 2002a, Kratz et al. 2002b).

6.3.1 Wirkungsmechanismen von Fett/Fettsäuren mit potenzieller Relevanz für eine Dyslipoproteinämie

Langkettige SFA in der Nahrung erhöhen die Konzentration von LDL-Cholesterol im Plasma durch eine verminderte Bindung und Aufnahme der LDL-Partikel über den LDL-Rezeptor in die Zellen. Ungesättigte Fettsäuren können die Aktivität des LDL-Rezeptors erhöhen und so die Konzentration von LDL-Cholesterol im Plasma senken (Loscalzo et al. 1987, Thornburg & Rudel 1992, Dietschy 1998, Lin et al. 2005); hierbei ist die Wirkung einzelner ungesättigter Fettsäuren unterschiedlich. So senkte beispielsweise die in der Nahrung mengenmäßig häufigste PUFA, die Linolsäure, die Cholesterolkonzentration stärker als die Ölsäure (Mensink & Katan 1992). Der Einfluss der ungesättigten Fettsäuren auf die Aktivität des LDL-Rezeptors ist im Einzelnen unterschiedlich: So haben beispielsweise n-3 Fettsäuren einen größeren aktivierenden Einfluss auf den LDL-Rezeptor als n-6 Fettsäuren. Die cholesterolsenkende Wirkung von MUFA fällt geringer aus, wenn gleichzeitig mit der verminderten Zufuhr von MUFA auch die Zufuhr langkettiger SFA vermindert wird und so die plasmacholesterolanhebende Wirkung der SFA wegfällt (Ginsberg et al. 1990). Ölsäure bewirkt ferner intrazellulär eine Abnahme des regulatorischen Cholesterol-Pools (Dietschy 1998); von einem vergleichbaren Effekt ist auch bei einer vermehrten Zufuhr anderer ungesättigter Fettsäuren auszugehen. n-3 Fettsäuren steigern über ihren Einfluss auf Zellkernrezeptoren zusätzlich den Abbau von Fettsäuren und hemmen deren Synthese; so senken sie die Konzentration von Triglyceriden im Plasma (Clarke 2001).

Nahrungscholesterol senkt zwar die Cholesterolsynthese in Hepatozyten und auch nicht hepatischen Geweben, führt jedoch gleichzeitig über eine verminderte Aktivität des LDL-Rezeptors zu einem Anstieg der Cholesterolkonzentration im Plasma (Dawson et al. 1988). Ein Anstieg des Cholesterolgehalts in Hepatozyten hemmt direkt und indirekt über den Anstieg von Oxysterolen die LDL-Rezeptorsynthese. Dadurch wird die Aufnahme von LDL in die Zelle verlangsamt und die Konzentration von LDL-Cholesterol im Plasma steigt an. Die individuell unterschiedliche Reaktion des Menschen auf Nahrungscholesterol wird unter anderem vom Apolipoprotein-E-Polymorphismus bestimmt (Miettinen & Kesäniemi 1989, Schaefer et al. 1997).

Die HDL-Cholesterolkonzentration wird im Vergleich zu SFA durch MUFA wenig verändert und durch PUFA geringfügig gesenkt. Die Wirkungsmechanismen sind noch nicht eindeutig geklärt. Dabei sagt die HDL-Cholesterolkonzentration wenig über die Wirksamkeit des Rücktransports von Cholesterol aus peripheren Geweben zur Leber, d. h. die Effizienz des reversen Cholesteroltransports, aus (von Eckardstein et al. 2001). HDL-Cholesterol wirkt über verschiedene Mechanismen antiatherogen (Nofer et al. 2002). Ein Anstieg des Fettanteils an der Energiezufuhr geht mit einer Senkung der Kohlenhydratzufuhr einher, wodurch akut die Triglyceridsynthese in der Leber und die Triglyceridkonzentration im Plasma sinkt (Howell et al. 1997). Höhere Zufuhrmengen an Nahrungsfett begünstigen jedoch eine positive Energiebilanz und somit die Entstehung von Übergewicht, das wiederum zu einem Anstieg der Konzentrationen von Triglyceriden und LDL-Cholesterol sowie zu einer Senkung der HDL-Cholesterolkonzentration führen kann (Yu-Poth et al. 1999, s. auch Kapitel 4). Eine durch eine Senkung der Fettzufuhr und einen gleichzeitigen Anstieg der Kohlenhydratzufuhr verursachte Anhebung der Triglyceridkonzentration im Plasma kann nach einigen Wochen bei gleichbleibender Ernährung durch eine Anpassung des Stoffwechsels wieder zurückgehen (Antonis & Bersohn 1961). Das erklärt unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich der Triglyceridkonzentrationen bei kurzfristigen bzw. langfristigen Untersuchungen.

Die primären Dyslipoproteinämien, phänotypisch am häufigsten sind Dyslipoproteinämien vom Typ IIa, IIb, III und der kohlenhydratinduzierte Typ IV, sprechen je nach dem zugrunde liegenden genetischen Defekt auf Ernährungsmaßnahmen unterschiedlich gut an (Harris 1989, Kris-Etherton & Yu 1997, Parks & Hellerstein 2000, Wolfram 2007). Die einzelnen Fettsäuren wirken bei Patienten mit primären Dyslipoproteinämien auf die Lipoproteinfraktionen im Plasma aber prinzipiell in die gleiche Richtung wie bei gesunden Personen.

6.3.2 Quantität und Qualität der Zufuhr von Nahrungsfett und -fettsäuren und primäre Prävention der Dyslipoproteinämie

Ziel der primären Prävention bei den erblichen Dyslipoproteinämien ist das Hinauszögern und/oder das Abschwächen der Manifestation. Für gesunde Personen gilt das Ziel, das Entstehen einer ernährungsbedingten Dyslipoproteinämie zu vermeiden.

Einzelne Interventionsstudien oder prospektive Kohortenstudien zur langfristigen primären Prävention der primären Dyslipoproteinämien in Abhängigkeit von der Zufuhr isolierter Nahrungsfaktoren wie Gesamtfett, SFA, MUFA, PUFA, n-3 Fettsäuren, trans-Fettsäuren oder Nahrungscholesterol konnten nicht identifiziert werden.

Den Einzelbetrachtungen werden Studien vorangestellt, die in einem multifaktoriellen Ansatz mit Änderungen der Fettzufuhr die primäre Prävention einer Dyslipoproteinämie zum Gegenstand haben. Diese sollen deutlich machen, dass die Auswirkung einer Veränderung in der Fettzufuhr auf das Lipoproteinmuster im Plasma von vielen weiteren Faktoren abhängt, die gleichzeitig mittel- oder unmittelbar Gegenstand der Intervention sein können, wie Körpergewicht, Energie- oder Ballaststoffzufuhr.

Menge und Art der Fettsäuren in der Nahrung haben unter den Nahrungsfetten quantitativ den größten Einfluss auf die Lipoproteine und Lipide im Plasma. Die zum kurzfristigen Einfluss von Fettsäuren auf die Serumlipoproteine durchgeführten Interventionsstudien wurden in mehreren großen Übersichtsarbeiten kritisch dargestellt (Keys et al. 1965, Gordon et al. 1989, Katan et al. 1994, Harris 1996, Harris 1997, Kris-Etherton & Yu 1997, Kris-Etherton et al. 2000). Darüber hinaus begünstigt eine positive Energiebilanz die Entstehung einer Dyslipoproteinämie. Bei Übergewicht vermindert eine negative Energiebilanz mit Gewichtsreduktion das Risiko einer Dyslipoproteinämie und hebt beispielsweise die HDL-Cholesterolkonzentration im Plasma wieder an (Dattilo & Kris-Etherton 1992). Ein Anstieg des Körpergewichts um 1 kg führt zu einem Anstieg der Triglyceridkonzentration um 1,1 % und einem Abfall der HDL-Cholesterolkonzentration um 0,8 % (Yu-Poth et al. 1999). Eine Gewichtsreduktion begünstigt demnach die Normalisierung aller Lipoproteinfraktionen (Dattilo & Kris-Etherton 1992). Aussagen über die Wirkungen bestimmter Fettsäuren sind deshalb nur möglich, wenn sich das Körpergewicht während der Intervention nicht verändert.

Einzelne Fettsäuren können auf die Plasmakonzentrationen von LDL- und HDL-Cholesterol sowie von Triglyceriden unterschiedliche Wirkungen haben, die deshalb im Folgenden getrennt dargestellt werden. Gesamt- und LDL-Cholesterol reagieren in der Regel gleichgerichtet, manchmal mit unterschiedlichem Signifikanzniveau. Ihre Veränderungen werden deshalb jeweils gemeinsam dargestellt. Verschiedene Speiseöle mit einem hohen Gehalt an MUFA können in Abhängigkeit von ihrem Gehalt an anderen Fettsäuren unterschiedliche Wirkungen auf die Plasmalipoproteine haben (Truswell & Choudhury 1998). Bei Patienten mit genetisch bedingten primären Dyslipoproteinämien können die Reaktionen der Lipoproteine im Plasma im Vergleich zu Gesunden stärker oder auch schwächer ausfallen, sie gehen aber i. d. R. in die gleiche Richtung.

In dieser 2. Version der Leitlinie wurde gemäß dem Arbeitsschwerpunkt der DGE zur Ernährung von Gesunden (Primärprävention) auf die Ergebnisse aus Studien zur sekundären Prävention verzichtet. Interventionsstudien und Meta-Analysen, die nur die Sekundärprävention betreffen wurden dementsprechend bei der Bewertung der Evidenz nicht berücksichtigt. In mehreren Meta-Analysen ist aber keine Trennung zwischen Interventionsstudien zur Primär- und Sekundärprävention erfolgt. In solchen Fällen wurde der gemeinsame Effektschätzer angegeben. Bei voller Einbeziehung der Ergebnisse aller

Meta-Analysen aus den Interventionsstudien zur Sekundärprävention ergäbe sich bisweilen eine andere Evidenzbewertung.

6.3.2.1 Gesamtfett

In einer Interventionsstudie mit 1 182 Schulkindern war nach Senkung der Anteile von Gesamtfett und SFA an der Energiezufuhr im Verlauf von 2 Jahren in der Interventionsgruppe im Vergleich zu einer Kontrollgruppe eine signifikante Senkung der Konzentration von Gesamt- und HDL-Cholesterol im Plasma festzustellen (Nicklas et al. 2002, EK Ib).

Yu-Poth et al. (1999, EK Ia) werteten 37 Ernährungsinterventionsstudien aus, die in den Jahren 1975 bis 1981 publiziert worden sind und bei denen die Gesamtfettzufuhr in den Interventionsgruppen zwischen < 10 En% und 32 En% lag (alle Interventionen waren entweder *Step I* oder *Step II* Diäten des *National Cholesterol Education Program*). In der Auswertung wurden 11 586 selbstständig lebende, erwachsene Gesunde und Risikopatienten beider Geschlechter berücksichtigt (Intervention: 9 276 Personen, Kontrolle: 2 310 Personen). Die eingeschlossenen Interventionsstudien wiesen sehr unterschiedliche Studiendesigns auf und die Studien dauerten zwischen 3 Wochen und 4 Jahren. Die Auswertung ergab, dass der Anteil des Gesamtfetts an der Energiezufuhr in einer signifikant positiven Beziehung zu den Konzentrationen an Gesamtcholesterol, LDL-Cholesterol und HDL-Cholesterol steht. Eine Senkung der Gesamtfettzufuhr um 1 En% führt laut dieser Meta-Analyse zu einer Absenkung der Konzentrationen von Gesamtcholesterol, LDL-Cholesterol und HDL-Cholesterol um 0,06 mmol/l (ca. 2,3 mg/dl; 0,9 %), 0,042 mmol/l (ca. 1,6 mg/dl; 1,0 %) und 0,01 mmol/l (ca. 0,39 mg/dl; 0,8 %). Die Triglyceridkonzentration im Plasma blieb hingegen unverändert.

Ergänzt werden diese Befunde durch Studien, in denen die Zufuhr von Gesamtfett und SFA gleichzeitig reduziert wurde. In der von *Lefevre* et al. (2005, EK Ib) vorgestellten randomisierten, doppelblinden, kontrollierten 3-Phasen-Crossover-Studie an 86 gesunden Männern im Alter von 22 bis 64 Jahren wurde in einem relativ kurzen Zeitraum von nur 6 Wochen der Einfluss einer verminderten Zufuhr von Gesamtfett und SFA (30 En% Fett und 9 En% SFA bzw. 25 En% Fett und 6 En% SFA) mit einer durchschnittlichen amerikanischen Ernährung mit 38 En% Fett und 14 En% SFA als Kontrolldiät verglichen. Die zugeführten Mengen an Cholesterol, MUFA und PUFA waren geringer und der Anteil der Kohlenhydrate an der Energiezufuhr war bei konstantem Proteinanteil höher als in der Kontrolldiät. Die Reduktion von Gesamtfett- und SFA-Zufuhr führte zu signifikanten Abnahmen der Konzentrationen von Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterol und steigerte aufgrund einer geringeren Senkung der LDL-Cholesterol- im Vergleich zur HDL-Cholesterolkonzentration das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol. Darüber hinaus kam es aufgrund einer höheren Zufuhr von Kohlenhydraten und einer verminderten Zufuhr von MUFA und PUFA zu einem signifikanten Anstieg der Triglyceridkonzentration.

Die zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Leitlinie umfassendste und jüngste Untersuchung zur Wirkung einer reduzierten oder modifizierten Zufuhr von Fetten auf die Blutfette ist die von *Hooper* et al. (2012, EK Ia) durchgeführte Meta-Analyse, in der insgesamt

48 Interventionsstudien mit insgesamt mehr als 65 000 Erwachsenen ausgewertet wurden. In die Meta-Analyse wurden Studien mit Personen unabhängig von ihrem kardiovaskulären Risiko und bestehender KHK eingeschlossen und für den jeweiligen Parameter konnten nicht immer alle Studien berücksichtigt werden. Lediglich Studien mit Erkrankten, Schwangeren oder Stillenden sowie nicht den Kriterien der Autoren entsprechende Studien und Studien mit fehlenden Angaben wurden ausgeschlossen. Im Rahmen der Meta-Analyse von *Hooper et al.* (2012, EK Ia) wurde die Reduktion der Fettzufuhr definiert als ein verminderter En%-Anteil der Fette bei vergleichbarer Gesamtenergiezufuhr; eine Diät mit niedrigerem Fettgehalt lag im Sinne der Autoren vor, wenn die Fettzufuhr < 30 En% betrug und der verminderte Fettanteil durch Energie aus Kohlenhydraten und Protein, bspw. in Form von Obst und Gemüse, kompensiert wurde. Von der Meta-Analyse waren u. a. Studien ausgeschlossen, in denen ALA, n-3 Fettsäuren oder Fischöl supplementiert wurden oder in denen eine Reduktion der Fettzufuhr durch Fettersatzstoffe (z. B. Olestra) erreicht wurde. Als tertiäre Endpunkte wurden in der Meta-Analyse von *Hooper et al.* (2012, EK Ia) der Einfluss einer reduzierten Fettzufuhr und einer Veränderung der Zusammensetzung der zugeführten Fette (s. 6.3.2.2) auf die Konzentrationen von Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterol und der Triglyceride im Vergleich zu einer herkömmlichen Ernährung untersucht. Alle Maßnahmen senkten die Gesamtcholesterolkonzentration, aber es konnte im Gegensatz zu den oben angeführten, vor der Meta-Analyse von *Hooper et al.* (2012, EK Ia) veröffentlichten Studien kein Einfluss auf die HDL-Cholesterolkonzentration ermittelt werden. Eine Reduktion der Gesamtfettzufuhr führte zu einer signifikanten Senkung der LDL-Cholesterolkonzentration, hatte jedoch in diesen über einen längeren Zeitraum ablaufenden Studien keinen Einfluss auf die Triglyceridkonzentration.

Die Evidenz ist **überzeugend**, dass eine Reduktion des Anteils von Fett an der Energiezufuhr und damit der Gesamtfettzufuhr im Rahmen einer Ernährung mit derzeitigem Fettgehalt und derzeitiger Fettqualität die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma senkt.

Es besteht **mögliche** Evidenz für eine Senkung der HDL-Cholesterolkonzentration im Plasma durch eine Reduktion des Anteils von Fett an der Energiezufuhr.

Es besteht **wahrscheinliche** Evidenz für einen fehlenden langfristigen Einfluss einer Reduktion des Anteils von Fett an der Energiezufuhr auf die Triglyceridkonzentration im Plasma.

Die Evidenz für eine Senkung des Verhältnisses von Gesamt- zu HDL-Cholesterol sowie von LDL- zu HDL-Cholesterol durch eine Reduktion des Anteils von Fett an der Energiezufuhr ist **unzureichend**.

6.3.2.2 Gesättigte Fettsäuren

Gesättigte Fettsäuren und Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration

Langkettige SFA (C12:0, C14:0, C16:0) hoben im Vergleich zu Kohlenhydraten die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration etwa doppelt so stark an, wie die gleiche Menge PUFA

(C18:2 n-6) die Gesamt- bzw. LDL-Cholesterolkonzentration senkte (Ginsberg et al. 1998 EK Ib; Mensink & Katan 1992, Yu-Poth et al. 1999, Mensink et al. 2003, EK Ia). Myristin- (C14:0) und Palmitinsäure (C16:0) erhöhen laut der von *Mensink* et al. (2003, EK Ia) durchgeführten Meta-Analyse von 60 Studien mit 1 672 Erwachsenen am stärksten die LDL-Cholesterolkonzentration. Die langkettige gesättigte Stearinsäure (C18:0) änderte im Vergleich zu Kohlenhydraten das Gesamtcholesterol im Plasma ebenso wenig, wie dies gesättigte MCT taten (Bonamone & Grundy 1988, Keys et al. 1988, EK Ib). In der von *Howell* et al. (1997, EK Ia) veröffentlichten Meta-Analyse von 224 Studien mit 8 143 Erwachsenen führte eine Senkung des Anteils der SFA in der Nahrung um 1 En% zu einer Reduktion der LDL-Cholesterolkonzentration um 1,8 mg/dl (= 0,047 mmol/l). Die Meta-Analyse von *Yu-Poth* et al. (1999, EK Ia) ergab, dass eine Reduktion des Anteils der mit der Nahrung zugeführten SFA um 1 En% zu einer Senkung der Gesamtcholesterolkonzentration um 0,056 mmol/l (= 2,2 mg/dl) und der LDL-Cholesterolkonzentration um 0,05 mmol/l (= 1,9 mg/dl) führte.

Die bisher umfassendste und aktuellste Untersuchung zur Wirkung einer modifizierten Zufuhr von Fetten auf die Blutfette ist die bereits im Abschnitt 6.3.2.1 vorgestellte Meta-Analyse von *Hooper* et al. (2012, EK Ia). Im Rahmen dieser Meta-Analyse wurde eine Modifikation der Fettzufuhr definiert als ein Anteil der Gesamtfette von ≥ 30 En% und damit nahezu gleichbleibender Gesamtfettzufuhr im Vergleich zu entsprechenden Kontrollgruppen sowie einer im Vergleich zu einer „normalen“ Diät höheren Zufuhr von MUFA und PUFA. Eine Modifikation der Zusammensetzung der zugeführten Fette senkte die Gesamtcholesterolkonzentration signifikant. Es konnte in dieser Meta-Analyse jedoch nicht ermittelt werden, ob sich die Modifikation auf die LDL-Cholesterolkonzentration signifikant auswirkt, da dieser Parameter nur in zwei Einzelstudien (*Sarkkinen* et al. 1994, *Due* et al. 2008) gemessen worden ist.

Niinikoski et al. (2007, EK Ib) führten beginnend im Alter von 7 Monaten bis zum Alter von 14 Jahren einmal jährlich Ernährungsberatungen mit 540 Kindern und ihren Eltern durch. Die Kontrollgruppe mit 522 Kindern erhielt keine Beratung. In den Beratungen wurde die Bedeutung einer an SFA und Cholesterol reduzierten Ernährung sowie einer Reduktion der Gesamtfettzufuhr auf 30 En% bis 35 En% vermittelt. Die Beratung führte zu einer verminderten Zufuhr von Gesamtfett und SFA. Die Konzentrationen an Gesamt- und LDL-Cholesterol waren bis zum Alter von 14 Jahren signifikant niedriger. In der Weiterführung der Studie von *Niinikoski* et al. (2007, EK Ib) bis zum Alter von 19 Jahren (*Niinikoski* et al. 2012, EK Ib) führte die einmal jährlich durchgeführte Ernährungsberatung zu einer verminderten Zufuhr von SFA; mit dem Alter nahm der Unterschied in der Gesamtfettzufuhr zwischen Interventions- und Kontrollgruppe ab, bis es bei Mädchen im Alter von 17 Jahren und Jungen im Alter von 19 Jahren keine Unterschiede mehr gab. Die geringere Zufuhr von SFA ging in beiden Gruppen mit signifikant niedrigeren LDL-Cholesterolkonzentrationen einher. Bei Jungen waren die Gesamtcholesterolkonzentration bei geringerer Zufuhr von SFA signifikant vermindert, bei Mädchen war dies nicht der Fall.

In der Interventionsstudie von *Müller* et al. (2003, EK Ib) an 25 gesunden Frauen mit einem mittleren Alter von $30,5 \pm 9,8$ Jahren führte eine SFA-arme Diät im Vergleich zu einer an

SFA-reichen Diät zu keinen signifikanten Änderungen der Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration.

Gesättigte Fettsäuren und HDL-Cholesterolkonzentration

Langkettige SFA erhöhen im Vergleich zu ungesättigten Fettsäuren oder Kohlenhydraten die HDL-Cholesterolkonzentration (Mensink & Katan 1992, Mensink et al. 2003, EK Ia), Laurinsäure wirkt hier am stärksten (Mensink et al. 2003, EK Ia). In der von Müller et al. (2003, EK Ib) publizierten Studie kam es durch eine verminderte SFA-Zufuhr zu einer signifikanten Reduktion der HDL-Cholesterolkonzentration. In der Studie von Niinikoski et al. (2012, EK Ib) kam es bei Jugendlichen durch eine verminderte Zufuhr von SFA nicht zu Veränderungen der HDL-Cholesterolkonzentration. In der Meta-Analyse von Hooper et al. (2012, EK Ia) konnte im Gegensatz zu früher durchgeführten Studien kein Einfluss einer Modifikation der zugeführten Fette auf die HDL-Cholesterolkonzentration ermittelt werden.

Gesättigte Fettsäuren und Triglyceridkonzentration

Die vermehrte Zufuhr von langkettigen SFA senkte die Triglyceridkonzentration im Nüchternplasma (Mensink & Katan 1992, Howell et al. 1997, Mensink et al. 2003, EK Ia). Müller et al. (2003, EK Ib) zeigten, dass eine verminderte Zufuhr von SFA die Triglyceridkonzentration im Plasma erhöht. In einer weiteren Meta-Analyse mit über längeren Zeiträumen durchgeführten Studien bestand hingegen keine signifikante Beziehung zwischen der SFA-Zufuhr und der Triglyceridkonzentration im Plasma (Yu-Poth et al. 1999, EK Ia). In der von Niinikoski et al. (2012, EK Ib) durchgeführten Studie hatten Jungen bei geringerer Zufuhr von SFA signifikant niedrigere Triglyceridkonzentrationen, während dies bei Mädchen nicht der Fall war. Im Gegensatz zu einer Reduktion der Fettzufuhr resultierte eine Modifikation der zugeführten Fette in einer Senkung der Triglyceridkonzentration (Hooper et al. 2012, EK Ia).

Gesättigte Fettsäuren und das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol

In der Meta-Analyse von Mensink et al. (2003, EK Ia) führten SFA im Vergleich zu Kohlenhydraten nicht zu einer Veränderung des Verhältnisses von Gesamt- zu HDL-Cholesterol, da es in dieser Studie sowohl zu einem Anstieg der Konzentration von Gesamt- als auch von HDL-Cholesterol durch die vermehrte Zufuhr von SFA kam.

Gesättigte Fettsäuren und das Verhältnis von LDL- zu HDL-Cholesterol

In der Interventionsstudie von Müller et al. (2003, EK Ib) führte eine verminderte Zufuhr von SFA aufgrund der signifikanten Senkung der HDL-Cholesterolkonzentration zu einem Anstieg des Verhältnisses von LDL- zu HDL-Cholesterol.

Die Evidenz ist **überzeugend**, dass SFA in der Nahrung die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma anheben und eine Reduktion der Zufuhr von SFA (außer Stearinsäure und MCT) zu einer Senkung führt.

Es besteht **mögliche** Evidenz dafür, dass eine vermehrte Zufuhr von SFA die HDL-Cholesterolkonzentration im Plasma erhöht.

Die Evidenz für eine Senkung der Triglyceridkonzentration im Plasma nach einer kurzzeitig vermehrten Zufuhr von SFA ist **überzeugend**.

Für einen fehlenden Einfluss der SFA-Zufuhr auf das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol besteht **wahrscheinliche** Evidenz.

Die Evidenz für einen Zusammenhang der SFA-Zufuhr mit dem Verhältnis von LDL- zu HDL-Cholesterol ist **unzureichend**.

6.3.2.3 Einfach ungesättigte Fettsäuren

Einfach ungesättigte Fettsäuren und Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration

MUFA (18:1) senkten laut *Mensink et al.* (2003, EK Ia) im Vergleich zu Kohlenhydraten die Konzentration des LDL-Cholesterols signifikant; die geringfügig konzentrationsenkende Wirkung auf das Gesamtcholesterol war jedoch nicht signifikant. In einer randomisierten, kontrollierten Interventionsstudie mit Parallelgruppendesign verglichen *Bos et al.* (2010, EK Ib) eine MUFA-reiche und eine mediterrane Diät mit einer SFA-reichen Ernährung an 57 Nichtdiabetikern mit einem BMI ≥ 25 oder einem Hüftumfang von ≥ 94 cm (Männer) bzw. ≥ 80 cm (Frauen) im Alter von 40 bis 65 Jahren über 8 Wochen nach einer 2-wöchigen SFA-reichen Run-in-Phase. In beiden Diäten wurde im Vergleich zur SFA-reichen Ernährung eine signifikante Senkung der Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration beobachtet, wobei es jedoch keine Unterschiede zwischen MUFA-reicher und mediterraner Diät gab. *Allman-Farinelli et al.* (2005, EK Ib) untersuchten in einer randomisierten Crossover-Interventionsstudie an 15 Erwachsenen (5 Männer und 10 Frauen) im Alter von 35 bis 69 Jahren den Einfluss einer MUFA-reichen Diät (ölsäurereiches Sonnenblumenöl; 32,6 En% Gesamtfett, 8,8 En% SFA, 3,5 En% PUFA und 20,3 En% MUFA) im Vergleich zu einer SFA-reichen Diät (33,1 En% Gesamtfett, 20,8 En% SFA, 2,7 En% PUFA, 9,6 En% MUFA). Die MUFA-reiche Intervention führte zu einer signifikanten Verringerung der Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration im Vergleich zur SFA-reichen Diät. Eine weitere Meta-Analyse zeigte, dass der Ersatz von SFA durch MUFA zu einer Senkung der Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration führt; es wurde kein signifikanter Unterschied der Wirkung von MUFA und PUFA festgestellt (*Gardner & Kraemer* 1995, EK Ia). In dieser Meta-Analyse wurden 14 Studien mit insgesamt 273 Männern und 166 Frauen in einem Alter von 18 bis 78 Jahren und einer Interventionsdauer zwischen 21 und 84 Tagen berücksichtigt. In den einzelnen Studien wurden verschiedene MUFA-reiche Öle (Olivenöl, ölsäurereiches Distelöl, Rapsöl oder unterschiedliche Mischungen von Oliven- und Rapsöl, Oliven- und Erdnussöl sowie Oliven- und Sonnenblumenöl) mit verschiedenen PUFA-reichen Ölen (Traubenkernöl, Distelöl, Maiskeimöl, Sonnenblumenöl oder eine Mischung aus Distel- und Maiskeimöl) verglichen.

Während SFA die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration anheben, senken MUFA laut der von *Mensink & Katan* (1992, EK Ia) durchgeführten Meta-Analyse von 27 Studien an 682 Erwachsenen im Vergleich zu Kohlenhydraten zwar die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration geringfügig, der Effekt war jedoch nicht signifikant. In der von *Schwingshackl et al.* (2011, EK Ia) durchgeführten Meta-Analyse von 12 Interventionsstudien

mit einer Dauer von mindestens 6 Monaten und bis zu 4 Jahren an insgesamt 1 990 Personen konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied der Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration zwischen einer hohen (> 12 En%) und einer niedrigen (≤ 12 En%) Zufuhr von MUFA festgestellt werden. In den analysierten Studien wurden MUFA-reiche mit verschiedenen MUFA-armen Kostformen (niedriger Fettgehalt, geringer oder hoher glykämischer Index, PUFA-reich, proteinreich oder eine nicht an einen dieser Aspekte angepasste Kontrollkostform mit einem Anteil des Gesamtfetts ≥ 30 En% und/oder mit einem Anteil von SFA ≥ 10 En%) verglichen. Unter den analysierten Studien befand sich jedoch auch die Studie von *Wien et al.* (2003), in der die Auswirkungen einer erhöhten MUFA-Zufuhr in Form eines erhöhten Mandelverzehr als Bestandteil der Intervention untersucht wurde. Aus Mandeln werden Fette jedoch nur unvollständig resorbiert (Novotny et al. 2012). Ferner ist die Studie von *Shai et al.* (2008) mit Patienten mit KHK in das Gesamtergebnis eingeflossen. Die Autoren geben jedoch an, dass eine erneute Analyse unter Ausschluss dieser beiden Studien von *Wien et al.* (2003) und *Shai et al.* (2008) zum gleichen Gesamtergebnis kommt. Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind auch unter dem Aspekt mit Vorsicht zu betrachten, dass Studien mit unterschiedlichen Gewichtseffekten sowie unterschiedlichen Diätformen einbezogen wurden. *Thijssen & Mensink* (2005, EK Ib) verglichen an 18 Männern und 27 Frauen im Alter von 18 bis 65 Jahren die Wirkung einer 5-wöchigen Diät, die 38 En% Fett lieferte und davon etwa 7 En% in Form von entweder Stearin-, Öl- oder Linolsäure enthielt. Auch in dieser Studie konnten keine signifikanten Veränderungen der Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration durch eine der drei Diäten beobachtet werden.

Einfach ungesättigte Fettsäuren und HDL-Cholesterolkonzentration

Eine fett- und MUFA-reiche Diät auf Basis von Olivenöl verhinderte laut *Mensink & Katan* (1987, EK Ib) im Vergleich zu einer fettarmen Kost mit hohem Anteil an komplexen Kohlenhydraten und Ballaststoffen einen Abfall der HDL-Cholesterolkonzentration. Die Meta-Analyse von *Mensink & Katan* (1992, EK Ia) ergab, dass der Austausch von Kohlenhydraten durch MUFA zu einem Anstieg der HDL-Cholesterolkonzentration führt.

In der Meta-Analyse von *Gardner & Kraemer* (1995, EK Ia) bewirkte der Ersatz von SFA durch MUFA keine Veränderung der HDL-Cholesterolkonzentration. In den Interventionsstudien von *Allman-Farinelli et al.* (2005, EK Ib), *Bos et al.* (2010, EK Ib) und *Thijssen & Mensink* (2005, EK Ib) wurden ebenfalls keine Hinweise darauf gefunden, dass eine MUFA-reiche Diät die Konzentration des HDL-Cholesterols im Vergleich zu einer SFA-reichen Diät verändert.

Einfach ungesättigte Fettsäuren und Triglyceridkonzentration

Laut der Meta-Analysen von *Mensink & Katan* (1992, EK Ia) und *Mensink et al.* (2003, EK Ia) senkten MUFA die Triglyceridkonzentration im Plasma im Vergleich zu Kohlenhydraten. Auch die von *Allman-Farinelli et al.* (2005, EK Ib) und *Bos et al.* (2010, EK Ib) durchgeführten Interventionsstudien zeigten eine Senkung der Triglyceridkonzentration für eine MUFA-reiche Intervention im Vergleich zu einer SFA-reichen Diät.

In der Meta-Analyse von *Gardner & Kraemer* (1995, EK Ia) hoben MUFA im Vergleich zu PUFA die Triglyceridkonzentration im Plasma um 0,14 mmol/l an; im Vergleich zu SFA zeigten MUFA jedoch keinen Effekt. Dies zeigte sich auch in der Interventionsstudie von *Thijssen & Mensink* (2005, EK Ib).

Einfach ungesättigte Fettsäuren und das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol

In der Meta-Analyse von *Mensink et al.* (2003, EK Ia) senkten MUFA im Vergleich zu Kohlenhydraten das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol. *Thijssen & Mensink* (2005, EK Ib) beobachteten keine Veränderungen durch eine MUFA-reiche Diät im Vergleich zu einer SFA-reichen.

Einfach ungesättigte Fettsäuren und das Verhältnis von LDL- zu HDL-Cholesterol

Mensink & Katan (1992, EK Ia) fanden eine geringfügige Absenkung des Verhältnisses von LDL- zu HDL-Cholesterol, wenn Kohlenhydrate durch MUFA ersetzt werden.

*Die Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang der MUFA-Zufuhr mit der Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma im Vergleich zu Kohlenhydraten ist **wahrscheinlich**, und es besteht **mögliche** Evidenz für eine senkende Wirkung von MUFA im Vergleich zu langkettigen SFA auf die Gesamt- und die LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma.*

*Die Evidenz ist **überzeugend**, dass MUFA im Vergleich zu Kohlenhydraten einen Abfall der HDL-Cholesterolkonzentration im Plasma verhindern, und es besteht **wahrscheinliche** Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang der Zufuhr von MUFA im Vergleich zu langkettigen SFA mit der HDL-Cholesterolkonzentration im Plasma.*

*Die Evidenz ist **überzeugend**, dass MUFA im Vergleich zu Kohlenhydraten die Triglyceridkonzentration im Plasma senken, und es existiert **mögliche** Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang der MUFA-Zufuhr mit der Triglyceridkonzentration im Plasma im Vergleich zu langkettigen SFA.*

*Für den senkenden Einfluss von MUFA auf das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol und von LDL- zu HDL-Cholesterol im Vergleich zu Kohlenhydraten ist die Evidenz **überzeugend**, und es besteht **unzureichende** Evidenz für einen Zusammenhang der MUFA-Zufuhr im Vergleich zu langkettigen SFA mit dem Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol und (aufgrund fehlender Studien) von LDL- zu HDL-Cholesterol.*

6.3.2.4 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren

a) Mehrfach ungesättigte Fettsäuren gesamt

Die Meta-Analyse von *Gardner & Kraemer* (1995, EK Ia) ergab, dass der Ersatz von SFA durch PUFA die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration senkt und keinen Einfluss auf die HDL-Cholesterolkonzentration und die Plasmatriglyceridkonzentration hat.

*Die Evidenz ist **überzeugend**, dass der Ersatz von SFA durch PUFA die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma senkt.*

Es besteht **wahrscheinliche** Evidenz, dass der Ersatz von SFA durch PUFA keinen Einfluss auf die HDL-Cholesterol- und Triglyceridkonzentration im Plasma hat.

Es besteht (aufgrund fehlender Studien) **unzureichende** Evidenz für einen Einfluss auf die Verhältnisse von Gesamt- zu HDL-Cholesterol und von LDL- zu HDL-Cholesterol beim Ersatz von SFA durch PUFA.

b) n-6 Fettsäuren

Mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren und Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration

n-6 Fettsäuren (C18:2) senkten sowohl die Gesamt- als auch die LDL-Cholesterolkonzentration etwa halb so stark, wie die gleiche Menge an SFA diese anhub (Mensink & Katan 1992, Mensink et al. 2003, EK Ia). Ein Anstieg des Anteils der n-6 Fettsäuren in der Nahrung um 1 En% bei konstanter Energiezufuhr führte zu einer Senkung der Gesamtcholesterolkonzentration um 0,90 mg/dl (= 23,3 µmol/l) und der LDL-Cholesterolkonzentration um 0,5 mg/dl (= 12,93 µmol/l) (Howell et al. 1997, EK Ia).

Mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren und HDL-Cholesterolkonzentration

Laut den Meta-Analysen von *Mensink & Katan* (1992, EK Ia) und *Mensink et al.* (2003, EK Ia) führte der Ersatz von SFA durch n-6 Fettsäuren zu einer geringen Senkung, während der Ersatz von SFA durch Kohlenhydrate zu einer deutlich größeren Senkung der Konzentration des HDL-Cholesterols führte. Wie groß diese Absenkung ausfällt, ist laut der Studie von *Mensink et al.* (2003, EK Ia) von der Art der SFA abhängig; so nahm die Wirkung von C12:0 bis C18:0 hin ab.

Mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren und Triglyceridkonzentration

Im Vergleich zu Kohlenhydraten senkten n-6 Fettsäuren die Triglyceridkonzentration in vergleichbarem Maße wie SFA und MUFA (Mensink & Katan 1992, Mensink et al. 2003, EK Ia).

Mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren und das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol

Das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol sank am stärksten, wenn trans-Fettsäuren und SFA durch n-6 Fettsäuren ersetzt wurden (Mensink et al. 2003, EK Ia). Der Ersatz von Kohlenhydraten oder SFA durch n-6 Fettsäuren senkte das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol in vergleichbarem Maße wie der Ersatz durch MUFA (Mensink & Katan 1992, Mensink et al. 2003, EK Ia).

Mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren und das Verhältnis von LDL- zu HDL-Cholesterol

Es konnte keine Studie identifiziert werden, in der ein Einfluss der n-6 Fettsäuren-Zufuhr auf das Verhältnis von LDL- zu HDL-Cholesterol untersucht wurde.

Die Evidenz ist **überzeugend**, dass eine Erhöhung des Anteils von n-6 Fettsäuren in der Nahrung die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma senkt.

Es besteht **überzeugende** Evidenz für eine Reduktion der HDL-Cholesterolkonzentration im Plasma durch eine Erhöhung des Anteils von n-6 Fettsäuren in der Nahrung.

*Die Evidenz für eine Senkung der Triglyceridkonzentration im Plasma durch eine Erhöhung des Anteils von n-6 Fettsäuren in der Nahrung auf Kosten von Kohlenhydraten ist **überzeugend**, während eine Erhöhung von n-6 Fettsäuren durch Ersatz von anderen Fettsäuren mit **wahrscheinlicher** Evidenz keinen Einfluss auf die Triglyceridkonzentration im Plasma hat.*

*Das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol wird durch n-6 Fettsäuren mit **überzeugender** Evidenz gesenkt, während die Evidenz für einen Einfluss auf das Verhältnis von LDL- zu HDL-Cholesterol (aufgrund fehlender Studien) **unzureichend** ist.*

c) n-3 Fettsäuren

α-Linolensäure

α-Linolensäure und Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration

In der von Egert et al. (2009, EK Ib) vorgestellten 6-wöchigen parallelen, verblindeten, randomisierten und kontrollierten Intervention an 74 gesunden Personen (27 Männer und 47 Frauen) im Alter von 19 bis 43 Jahren zeigte sich kein Einfluss einer täglichen Zufuhr von 4,4 g ALA auf die Gesamtcholesterolkonzentration. Durch Verzehr von mit ALA angereicherten Lebensmitteln konnten nach 4 bzw. 6 Wochen Intervention eine signifikante Senkung der Gesamt- (Karvonen et al. 2002, EK Ib) und LDL-Cholesterolkonzentration (Karvonen et al. 2002, Egert et al. 2009, EK Ib) erzielt werden. In der 2-wöchigen Studie von Sanders & Roshanai (1983, EK Ib) an 3 Männern und 2 Frauen hatte eine tägliche Zufuhr von 9,38 g ALA in Form von 20 ml Leinöl keinen Einfluss auf die Gesamtcholesterolkonzentration im Plasma. Allerdings ist ein Effekt von ALA auf die Gesamtcholesterolkonzentration in einer derart kurzen Intervention nicht zu erwarten. Daher wurde diese Studie zur Evidenzbewertung für das Gesamtcholesterol nicht berücksichtigt. Eine Interventionsstudie an 29 Männern im Alter von 18 bis 35 Jahren über 6 Wochen zeigte, dass der Vergleich einer ALA-reichen (10 g ALA und 12 g LA, 15 Versuchspersonen) mit einer LA-reichen Kost (1 g ALA und 21 g LA, 14 Versuchspersonen) nach 6 Wochen zu keinen signifikanten Unterschieden in der Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration führte (Pang et al. 1998, EK Ib). Eine weitere Interventionsstudie an jeweils 30 Versuchspersonen über 6 Monate zeigte beim isokalorischen Vergleich von ALA (9,5 g pro Tag) und LA in Form von speziell hergestellter Margarine keine signifikanten Unterschiede im senkenden Einfluss auf die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration (Finnegan et al. 2003, EK Ib).

α-Linolensäure und HDL-Cholesterolkonzentration

Die HDL-Cholesterolkonzentration wurde laut der Interventionsstudien von Egert et al. (2009, EK Ib), Sanders & Roshanai (1983, EK Ib) und Finnegan et al. (2003, EK Ib) durch die Zufuhr von 4,4 g, 9,38 g oder 9,5 g ALA täglich nicht beeinflusst. In einer anderen Studie führte der Verzehr von mit ALA angereicherten Lebensmitteln zu einer moderaten Erhöhung der Konzentration des HDL-Cholesterols (Karvonen et al. 2002, EK Ib).

α-Linolensäure und Triglyceridkonzentration

Bei Zufuhr sehr hoher Mengen ALA (38 g pro Tag) im Vergleich zu großen Mengen LA (45 g

pro Tag) wurde die Triglyceridkonzentration im Plasma in der Studie von *Singer et al.* (1986, EK Ib) signifikant gesenkt. Auch in der von *Egert et al.* (2009, EK Ib) durchgeführten Interventionsstudie an gesunden Frauen und Männern bewirkte die Zufuhr von 4,4 g ALA täglich ebenso wie der Verzehr von 2,2 g EPA oder 2,3 g DHA pro Tag eine signifikante Senkung der Triglyceridkonzentration.

In der Studie von *Sanders & Roshanai* (1983, EK Ib) hingegen hatte eine hohe tägliche Zufuhr von 9,38 g ALA in Form von 20 ml Leinöl im Gegensatz zu 20 ml Fischöl, die einer Zufuhr von 3,03 g EPA und 2,93 g DHA pro Tag entsprach, keinen Einfluss auf die Triglyceridkonzentration im Plasma. Auch in der Studie von *Pang et al.* (1998, EK Ib) senkte ALA (Diät mit 12 g LA und 10 g ALA) im Vergleich zu LA (Diät mit 21 g LA und 1 g ALA pro Tag) bei isokalorischer Ernährung die Triglyceridkonzentration im Plasma nicht. Ein vergleichbares Ergebnis zeigte die Studie von *Karvonen et al.* (2002, EK Ib).

In der von *Finnegan et al.* (2003, EK Ib) durchgeführten Interventionsstudie führten 9,5 g ALA pro Tag im Vergleich zu Fischöl (mit einer Gesamtmenge an EPA und DHA von 1,7 g pro Tag) jedoch zu einem signifikanten Anstieg (+10,9 %) der Triglyceridkonzentration im Plasma.

α -Linolensäure und das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol

Das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol stieg nach einer täglichen Zufuhr von 6,3 g ALA im Vergleich zur gleichen Menge LA an (*Bemelmans et al.* 2002, EK Ib). In der von *Egert et al.* (2009, EK Ib) vorgestellten Interventionsstudie kam es durch Zufuhr von 4,4 g ALA pro Tag zu keiner signifikanten Senkung des Verhältnisses von Gesamt- zu HDL-Cholesterol.

α -Linolensäure und das Verhältnis von LDL- zu HDL-Cholesterol

Es konnte für den Recherchezeitraum keine Studie identifiziert werden, in der ein Einfluss von ALA auf das Verhältnis von LDL- zu HDL-Cholesterol untersucht wurde.

Die Evidenz ist **wahrscheinlich**, dass ALA die Gesamtcholesterolkonzentration in Plasma senkt.

Die Evidenz ist **überzeugend**, dass ALA die LDL-Cholesterolkonzentration in Plasma senkt.

Für einen fehlenden Einfluss von ALA auf die HDL-Cholesterolkonzentration im Plasma ist die Evidenz **wahrscheinlich**.

Es besteht **unzureichende** Evidenz für einen Einfluss von ALA auf die Triglyceridkonzentration im Plasma.

Die Evidenz ist **unzureichend**, dass ALA das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol sowie von LDL- zu HDL-Cholesterol (hier fehlen Studien) beeinflusst.

Langkettige n-3 Fettsäuren

Langkettige n-3 Fettsäuren und Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration

In der Studie von *Schaefer et al.* (1996, EK Ib) wurde an 22 Männern und Frauen mit einem

mittleren Alter von 63 ± 10 Jahren der Effekt zweier *National Cholesterol Education Program* (NCEP) *Step II* Diäten mit ≤ 30 En% Gesamtfett, < 7 En% SFA und < 200 mg Cholesteroll pro Tag auf die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentrationen untersucht; die Diäten wiesen aufgrund eines unterschiedlich häufigen Verzehrs von Fisch entweder einen hohen oder niedrigen Gehalt ($0,1 \pm 0,1$ En% als Eicosatetraensäure, $0,2 \pm 0,1$ En% als EPA und $0,5 \pm 0,2$ En% als DHA vs. $< 0,02$ En% als Eicosatetraensäure, $< 0,02$ En% als EPA und $0,1 \pm 0,1$ En% als DHA) an n-3 Fettsäuren auf. Die mit dem erhöhten Verzehr von Fisch einhergehende höhere Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren führte zu einer signifikanten Reduktion der Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration; dabei wurde vermutlich auch der Einfluss einer Verdrängung von SFA wirksam.

In einer randomisierten, doppelt verblindeten, placebokontrollierten Crossover-Studie untersuchten *Watanabe et al.* (2009, EK Ib) den Einfluss der Einnahme von 1,26 g EPA und 0,54 g DHA pro Tag in Form von Fischölkapseln über 4 Wochen an 17 männlichen Japanern, die relativ viel Fisch verzehrten. Die Einnahme von Fischölkapseln bewirkte keine Veränderungen der Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration. Unklar ist, ob der fehlende Effekt durch den relativ hohen Fischverzehr der Studienteilnehmenden bedingt war. Auch in der von *García-Alonso et al.* (2012, EK Ib) durchgeführten randomisierten Interventionsstudie an 18 gesunden Frauen im Alter von 35 bis 55 Jahren führte der tägliche Verzehr eines mit 250 mg EPA und 181 mg DHA angereicherten Tomatensaftes zu keinen Veränderungen der Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration. Allerdings ist die pro Tag zugeführte Menge an n-3 Fettsäuren in dieser Studie sehr niedrig angesetzt, sodass ein Effekt vielleicht auch nicht zu erwarten ist. *Cazzola et al.* (2007, EK Ib) untersuchten eine mögliche Dosis- und Altersabhängigkeit des Verzehrs von EPA-reichem Öl in einer 12-wöchigen randomisierten Interventionsstudie an 93 gesunden, männlichen Nichtvegetariern, die keinen Fisch konsumierten. Die Zufuhr von 1,35 g, 2,70 g, oder 4,05 g EPA pro Tag beeinflusste weder in der Altersgruppe von 18 bis 42 Jahren noch in der Gruppe mit einem Alter von 53 bis 70 Jahren die Konzentration des Gesamt- oder LDL-Cholesterols. In der 8-wöchigen, randomisierten Studie von *Damsgaard et al.* (2008, EK Ib) an 64 gesunden Männern im Alter von 19 bis 40 Jahren wurde die Wirkung einer täglichen Zufuhr von 3,1 g n-3 Fettsäuren (1,8 g EPA, 0,2 g DPA und 1,1 g DHA) im Vergleich zur täglichen Zufuhr von 3,7 g Ölsäure untersucht. Beide Gruppen wurden darüber hinaus in jeweils 2 Untergruppen mit hoher und niedriger Zufuhr von ALA unterteilt. Es wurde ebenfalls kein Einfluss von n-3 Fettsäuren auf die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration gefunden. In einer von *Fontani et al.* (2005, EK Ib) durchgeführten doppelt verblindeten Crossover-Interventionsstudie an 33 gesunden Personen (13 Männer und 20 Frauen) im Alter von 22 bis 51 Jahren über 70 Tage ergab sich ebenfalls keine Veränderung der Gesamtcholesterolkonzentration bei einer Einnahme von 4 g Fischölkapseln (1,6 g EPA und 0,8 g DHA plus 0,4 g weitere n-3 Fettsäuren) pro Tag im Vergleich zu der Zufuhr von 4 g Olivenölkapseln pro Tag. Auch in der von *Egert et al.* (2009, EK Ib) vorgestellten 6-wöchigen parallelen, verblindeten, randomisierten und kontrollierten Intervention an 74 gesunden Personen (27 Männer und 47 Frauen) im Alter von 19 bis 43 Jahren fand sich kein Einfluss von 2,2 g EPA, 2,3 g DHA und 4,4 g ALA pro Tag über 6 Wochen auf die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration. Die Fettsäuren wurden in

Form von etwa 30 g Margarine pro Tag zugeführt. *Kaul et al.* (2008, EK Ib) untersuchten den Einfluss von 2 g verschiedener, in Kapselform täglich verabreichter Öle in einer doppelblinden, placebokontrollierten Interventionsstudie über 12 Wochen an 34 gesunden Männern und 54 gesunden Frauen. Die Zufuhr von n-3 Fettsäuren lag bei 606 mg pro Tag in der mit Fischöl behandelten Gruppe, bei 1022 mg in der Leinsamenöl-Gruppe, bei 372 mg in der mit Hanföl behandelten Gruppe und bei 30 mg in der Kontrollgruppe (Sonnenblumenöl). Die Tageszufuhr an n-6 Fettsäuren lag bei 1374 mg (Kontrolle), 30 mg (Fischöl), 298 mg (Leinsamenöl) und 1196 mg (Hanföl). Keine der Interventionen führte zu einer signifikanten Veränderung der Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration.

In anderen Studien wurden jedoch Anstiege der Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration durch n-3 Fettsäuren beobachtet. In einer Meta-Analyse von 11 randomisierten, kontrollierten Studien aus den Jahren 1996 bis 2011 wurden 485 gesunde Männer und Frauen eingeschlossen (*Bernstein et al.* 2012, EK Ia), um den Einfluss einer Zufuhr von DHA-reichem Algenöl auf kardiovaskuläre Risikofaktoren zu untersuchen. Die mittlere tägliche Zufuhr von DHA lag bei 1,68 g und führte zu einem signifikanten mittleren Anstieg der Konzentration des LDL-Cholesterols um 0,23 mmol/l. Der Einfluss auf die Gesamtcholesterolkonzentration wurde in dieser Studie nicht ausgewertet.

In der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Interventionsstudie mit Paralleldesign von *Milte et al.* (2008, EK Ib) an 36 Männern und 31 Frauen mit einem mittleren Alter von 53 Jahren zeigte sich bei einer täglichen Zufuhr von 2 g, 4 g und 6 g Fischöl kein Einfluss auf die Gesamtcholesterolkonzentration, es kam jedoch bei der täglichen Zufuhr von 4 g Fischöl zu einem signifikanten Anstieg der Konzentration des LDL-Cholesterols um 10 %, der jedoch nicht bei den täglichen Zufuhrmengen von 2 und 6 g zu beobachten war. In der von *Caslake et al.* (2008, EK Ib) an 312 Männern und Frauen im Alter von 20 bis 70 Jahren durchgeführten randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Crossover-Studie FINGEN wurde der Einfluss einer täglichen Zufuhr von 0,7 g und 1,8 g eines EPA- und DHA-haltigen Öls (mit einem Verhältnis von DHA zu EPA von 1:1,5) im Vergleich zu gleichen Mengen Kontrollöl aus 80 % Palmöl und 20 % Sojaöl auf die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration verglichen. In dieser Studie war kein signifikanter Einfluss der n-3 Fettsäuren auf die Gesamtcholesterolkonzentration, aber ein signifikanter Anstieg der LDL-Cholesterolkonzentration zu beobachten.

Langkettige n-3 Fettsäuren und HDL-Cholesterolkonzentration

Kein Hinweis auf eine Veränderung der HDL-Cholesterolkonzentration fand sich in mehreren Studien: an 67 gesunden Männern und Frauen im mittleren Alter von 53 ± 2 Jahren mit einer Zufuhr von 2, 4 oder 6 g Fischöl pro Tag (*Milte et al.* 2008, EK Ib), an 17 gesunden männlichen Japanern im Alter von 35 bis 64 Jahren mit hohem Fischkonsum und einer zusätzlichen Zufuhr von 1,7 g EPA und DHA pro Tag (*Watanabe et al.* 2009, EK Ib), an 18 gesunden Frauen im Alter von 35 bis 55 Jahren mit 250 mg EPA und 181 mg DHA als angereichertem Tomatensaft (*García-Alonso et al.* 2012, EK Ib), an 93 Männern im Alter von 18 bis 42 Jahren und 62 Männern im Alter von 53 bis 70 Jahren mit bis zu 4,05 g EPA pro Tag (*Cazzola et al.* 2007, EK Ib), an 64 gesunden Männern im Alter von 19 bis 40 Jahren mit

3,1 g n-3 Fettsäuren pro Tag (Damsgaard et al. 2008, EK Ib) und an 88 gesunden Männern und Frauen mit einem mittleren Alter zwischen 32,9 und 35,0 Jahren und 2 g an EPA- und DHA- reichem Fischöl pro Tag (Kaul et al. 2008, EK Ib).

Weitere Studien zeigten, dass eine Intervention mit n-3 Fettsäuren zu einem signifikanten Anstieg der HDL-Cholesterolkonzentration führte. In der von *Bernstein* et al. (2012, EK Ia) durchgeführten Meta-Analyse fand sich ein mittlerer signifikanter Anstieg der HDL-Cholesterolkonzentration um 0,07 mmol/l bei einer mittleren Zufuhr von 1,68 g DHA als Algenöl pro Tag. *Caslake* et al. (2008, EK Ib) fanden in der an 312 Männern und Frauen im Alter von 20 bis 70 Jahren durchgeführten FINGEN-Studie bei einer täglichen Zufuhr von 0,7 g oder 1,8 g EPA und DHA einen signifikanten Anstieg der HDL-Cholesterolkonzentration. In der von *Egert* et al. (2009, EK Ib) an 74 gesunden Männern und Frauen im Alter von 19 bis 43 Jahren durchgeführten Studie fand sich bei einer täglichen Zufuhr von 4,4 g ALA und 2,2 g EPA kein Anstieg der Konzentration des HDL-Cholesterols, aber die tägliche Zufuhr von 2,3 g DHA verursachte einen signifikanten Anstieg der HDL-Cholesterolkonzentration.

Langkettige n-3 Fettsäuren und Triglyceridkonzentration

Die von *Bernstein* et al. (2012, EK Ia) durchgeführte Meta-Analyse ergab eine signifikante mittlere Senkung der Triglyceridkonzentrationen um 0,20 mmol/l bei einer mittleren täglichen Zufuhr von 1,68 g DHA in Form von Algenöl. Zu signifikanten Senkungen der Triglyceridkonzentrationen durch die Zufuhr langkettiger n-3 Fettsäuren kam es auch in den Studien von *Milte* et al. (2008, EK Ib) mit einer täglichen Zufuhr von 4 g und 6 g Fischöl, *Cazzola* et al. (2007, EK Ib) an gesunden Männern verschiedener Altersgruppen mit einer Zufuhr von 4,05 g EPA täglich, *Caslake* et al. (2008, EK Ib; FINGEN-Studie) mit einer Zufuhr von 0,7 und 1,8 g EPA/DHA pro Tag, *Damsgaard* et al. (2008, EK Ib) mit einer täglichen Zufuhr von 3,1 g n-3 Fettsäuren und *Egert* et al. (2009, EK Ib) an gesunden Frauen und Männern mit einem täglichen Verzehr von sowohl 4,4 g ALA als auch 2,2 g EPA und 2,3 g DHA. Der Effekt war in der Studie von *Caslake* et al. (2008, EK Ib) bei Männern größer als bei Frauen. In der Studie von *Cazzola* et al. (2007, EK Ib) zeigte sich darüber hinaus, dass die Senkung der Triglyceridkonzentration bei einer Zufuhr von 1,35 g EPA täglich größer war als mit höheren Tageszufuhrmengen. In einer Interventionsstudie von *Finnegan* et al. (2003, EK Ib) bewirkten EPA und DHA in einer Dosis von 1,7 g pro Tag bei 30 gesunden Versuchspersonen über 6 Monate eine signifikante Senkung der Triglyceridkonzentration.

Im Recherchezeitraum der vorliegenden Leitlinie zeigten einige Studien jedoch auch andere Ergebnisse. So fanden sich keine signifikanten Veränderungen der Triglyceridkonzentrationen im Plasma in den Studien von *Kaul* et al. (2008, EK Ib) an 88 gesunden Männern und Frauen mit einem mittleren Alter zwischen 32,9 und 35,0 Jahren mit 2 g n-3 Fettsäuren pro Tag, von *García-Alonso* et al. (2012, EK Ib) an 18 gesunden Frauen im Alter von 35 bis 55 Jahren mit 250 mg EPA und 181 mg DHA in Form von angereichertem Tomatensaft pro Tag und von *Fontani* et al. (2005, EK Ib) an 13 Männern und 20 Frauen im Alter von 22 bis 51 Jahren mit 4 g Fischöl pro Tag im Vergleich zu 4 g Olivenöl.

Langkettige n-3 Fettsäuren und das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol

Die von *Kaul et al.* (2008, EK Ib) vorgestellte randomisierte, placebokontrollierte Interventionsstudie mit Gabe von an n-3 Fettsäuren reichen Ölkapseln (2 g Fischöl, 2 g Leinsamenöl oder 2 g Hanfsamenöl pro Tag) im Vergleich zu Sonnenblumenöl (2 g pro Tag) als Kontrolle führte nicht zu Veränderungen im Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol. In der Interventionsstudie von *Egert et al.* (2009, EK Ib) kam es durch Zufuhr von ALA oder EPA zu keiner Veränderung des Verhältnisses von Gesamt- zu HDL-Cholesterol, während eine vermehrte Zufuhr von DHA das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol signifikant senkte.

Langkettige n-3 Fettsäuren und das Verhältnis von LDL- zu HDL-Cholesterol

Es konnte für den Recherchezeitraum keine Studie identifiziert werden, in der ein Einfluss von langkettigen n-3 Fettsäuren auf das Verhältnis von LDL- zu HDL-Cholesterol untersucht wurde.

*Die Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang einer erhöhten Zufuhr langkettiger n-3 Fettsäuren mit der Nahrung auf die Gesamtcholesterolkonzentration im Plasma ist **wahrscheinlich**.*

*Es besteht **mögliche** Evidenz für eine Erhöhung der LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma durch eine vermehrte Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren.*

*Die Evidenz ist **möglich**, dass es keinen Zusammenhang zwischen der Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren und der HDL-Cholesterolkonzentration im Plasma gibt.*

*Eine erhöhte Zufuhr langkettiger n-3 Fettsäuren führt mit **überzeugender** Evidenz zu einer Senkung der Triglyceridkonzentration im Plasma. Die dazu notwendigen Mengen erreicht man nur durch eine Zufuhr mit Supplementen.*

*Die Evidenz für einen Zusammenhang der Zufuhr langkettiger n-3 Fettsäuren mit der Nahrung und dem Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol sowie von LDL- zu HDL-Cholesterol (hier fehlen Studien) ist **unzureichend**.*

d) Verhältnis von n-6 zu n-3 Fettsäuren

Es konnten bisher keine Studien identifiziert werden, die diesen Aspekt für die vorliegende Leitlinie angemessen berücksichtigt haben.

*Es besteht aufgrund fehlender Studien eine **unzureichende** Evidenz für die Wirkung des Verhältnisses von n-6 zu n-3 Fettsäuren auf die Lipoproteine und Lipide im Plasma.*

6.3.2.5 trans-Fettsäuren

trans-Fettsäuren verursachten im Vergleich zu ungesättigten Fettsäuren einen Anstieg der Konzentrationen des LDL-Cholesterols und der Triglyceride sowie gleichzeitig einen Abfall der Konzentration des HDL-Cholesterols (Zock & Katan 1991, EK Ib; Mensink et al. 2003, EK Ia). Damit wirken sich trans-Fettsäuren ungünstiger auf das Lipoproteinprofil aus. In der von *Mozaffarian & Clarke* (2009, EK Ia) durchgeführten Meta-Analyse von 13 Studien mit

insgesamt 518 Personen konnte ermittelt werden, dass der Ersatz von 1 % der Energie in Form von trans-Fettsäuren durch MUFA oder PUFA die Triglycerid- sowie die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration erniedrigte. Ein entsprechender Ersatz der trans-Fettsäuren durch SFA, MUFA oder PUFA führte zu einer signifikanten Erhöhung der HDL-Cholesterolkonzentration und einer signifikanten Senkung des Verhältnisses von Gesamt- zu HDL-Cholesterol. Auch in der Studie von *Wanders et al.* (2010, EK Ib) verursachte die tägliche Zufuhr von 21,8 g industriellen trans-Fettsäuren im Vergleich zu Ölsäure einen signifikanten Anstieg der Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration sowie der Triglyceridkonzentration, eine geringe Senkung der Konzentration des HDL-Cholesterols und einen Anstieg des Verhältnisses von Gesamt- zu HDL-Cholesterol. *Sundram et al.* (2007, EK Ib) fanden in einer randomisierten Crossover-Interventionsstudie an 11 Frauen und 22 Männern mit einem mittleren Alter von 30 ± 8 Jahren, dass eine kontrollierte Diät mit 3,2 En% trans-Fettsäuren (plus 9,1 En% SFA mit 6,5 En% Palmitinsäure, 12,4 En% MUFA und 5,8 En% PUFA) im Vergleich zu einer kontrollierten SFA-reichen Diät (13,7 En% SFA mit 12,0 En% Palmitinsäure, 13,6 En% MUFA, 3,6 En% PUFA) die Konzentration des HDL-Cholesterols senkt, die des LDL-Cholesterols erhöht und damit die Verhältnisse von Gesamt- zu HDL-Cholesterol sowie LDL- zu HDL-Cholesterol verschlechtert. In dieser Studie fand sich kein Einfluss der trans-Fettsäuren auf Gesamtcholesterol- und Triglyceridkonzentration. *Tholstrup et al.* (2006, EK Ib) untersuchten in einer doppelblinden, randomisierten Interventionsstudie mit Parallelgruppendesign an 42 gesunden jungen Männern, wie sich der Verzehr einer MUFA- und trans-Vaccensäure-reichen Butter über 5 Wochen auf die Blutlipide auswirkt. Im Vergleich zu einer Kontrollbutter wurde die Gesamtcholesterolkonzentration um 6 % und die HDL-Cholesterolkonzentration um 9 % signifikant gesenkt. LDL-Cholesterol- und Triglyceridkonzentration blieben ebenso wie das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol unverändert. In der Studie von *Motard-Bélanger et al.* (2008, EK Ib), in der die Wirkung von natürlichen, von Wiederkäuern stammenden und von industriellen trans-Fettsäuren an 38 gesunden Männern untersucht wurde, konnte sowohl ein Anstieg der Gesamt- als auch der LDL-Cholesterolkonzentration durch beide Arten von trans-Fettsäuren in sehr hohen Zufuhrmengen von 10 g pro Tag beobachtet werden. Ferner kam es zu einer Senkung des HDL-Cholesterolkonzentration durch die trans-Fettsäuren, während sich jedoch keine Veränderungen der Triglyceridkonzentrationen zeigten.

Im Rahmen der *Trans Fatty Acids Collaboration (TRANSFACT) Study* von *Chardigny et al.* (2008, EK Ib) wurde die Wirkung von trans-Fettsäuren aus natürlichen Quellen mit denen industrieller Herkunft (beide ca. $4,2 \text{ En\%} \pm 0,5 \text{ En\%}$) bei 19 Männern und 21 Frauen mit einem mittleren Alter von $27,6 \pm 7,1$ Jahren verglichen. Im Vergleich zu den trans-Fettsäuren aus industriellen Quellen erhöhten die natürlichen trans-Fettsäuren die Konzentrationen von Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterol sowie Triglyceriden signifikant. Eine geschlechtsspezifische Auswertung ergab, dass die Effekte nur bei den Frauen zu beobachten und statistisch signifikant waren. Es wurden keine signifikanten Unterschiede der industriellen und natürlichen trans-Fettsäuren hinsichtlich des Verhältnisses von Gesamt- zu HDL-Cholesterol beobachtet. Die in dieser Studie berichtete physiologisch günstiger zu

bewertende Wirkung der industriellen trans-Fettsäuren auf die Lipoproteinkonzentrationen kann jedoch eventuell durch die unterschiedliche Zusammensetzung der verwendeten Öle hervorgerufen sein. So nahmen die Studienteilnehmenden in beiden Gruppen zwar vergleichbar viel SFA auf, aber in der Gruppe mit den natürlichen trans-Fettsäuren war die Zufuhr von C14:0 ca. siebenmal höher, während in der Gruppe mit den industriellen trans-Fettsäuren die Zufuhr von C16:0 etwa eineinhalbfach und die von C18:1 etwa zweifach höher war. Eventuell ist die ca. doppelt so hohe Zufuhr an Ölsäure (5,6 En% vs. 3,3 En%) bei den Studienteilnehmenden in der Gruppe der industriellen trans-Fettsäuren für die beobachteten Effekte verantwortlich. Aus diesem Grund wurde die Studie von *Chardigny et al.* (2008, EK Ib) nicht in die Evidenzbewertung einbezogen.

*Die Evidenz, dass eine Erhöhung des Anteils von trans-Fettsäuren in der Nahrung die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma erhöht, ist **überzeugend**.*

*Die Evidenz für eine Reduktion der HDL-Cholesterolkonzentration im Plasma durch einen erhöhten Anteil von trans-Fettsäuren in der Nahrung ist **überzeugend**.*

*Die Evidenz ist **überzeugend**, dass eine Erhöhung des Anteils von trans-Fettsäuren in der Nahrung die Triglyceridkonzentration im Plasma anhebt.*

*Es besteht **überzeugende** Evidenz, dass eine vermehrte Zufuhr von trans-Fettsäuren mit der Nahrung das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol anhebt.*

*Für einen Einfluss von trans-Fettsäuren auf das Verhältnis von LDL- zu HDL-Cholesterol besteht aufgrund fehlender Studien **unzureichende** Evidenz.*

*Es liegt **unzureichende** Evidenz für eine unterschiedliche Wirkung von industriellen und natürlichen, von Wiederkäuern stammenden trans-Fettsäuren vor.*

6.3.2.6 Sonstiges

Konjugierte Linolsäuren (CLA)

Es wurden in der randomisierten, doppelt verblindeten, placebokontrollierten, parallelen Interventionsstudie von *Sluijs et al.* (2010, EK Ib) mit 167 Männern und 179 Frauen im Alter von 40 bis 70 Jahren mit 4 g c9,t11-CLA täglich in Form von Kapseln über 6 Monate und in der doppelt verblindeten, randomisierten und kontrollierten Interventionsstudie von *Lambert et al.* (2007, EK Ib) an gesunden 25 Männern und 37 Frauen mit einem BMI ≤ 30 im Alter von 21 bis 45 Jahren mit 3,9 g an CLA reichen Kapseln pro Tag (65,9 % CLA mit 29,7 % c9,t11-CLA und 30,9 % c10,t12-CLA) im Vergleich zu 3,9 g an Ölsäure reichen Sonnenblumenöl-Kapseln pro Tag über 12 Wochen keine Veränderungen der Blutfette beobachtet. In der randomisierten, einfach verblindeten, multiplen Interventionsstudie von *Wanders et al.* (2010, EK Ib) wurde über 9 Wochen an 25 gesunden Männern und 36 gesunden Frauen die Wirkung eines c9,t11-CLA-reichen Öls (80 % c9,t11-CLA, 20 % t10,c12-CLA) im Vergleich zu industriellen trans-Fettsäuren und zu Ölsäure untersucht. Im Durchschnitt wurden 26,8 g CLA oder 21,8 g industrielle C18:1 trans-Fettsäuren pro Tag verzehrt. Im Vergleich zur Ölsäure wurden durch CLA die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration signifikant erhöht, die HDL-Cholesterolkonzentration geringfügig

erniedrigt und das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol erhöht; die Triglyceridkonzentration blieb unverändert. Im Vergleich zu den vorher genannten Studien war die CLA-Zufuhr in der Studie von *Wanders et al.* (2010, EK Ib) mehr als fünfmal höher.

*Die Evidenz für Wirkungen von CLA auf die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma ist **unzureichend**.*

*Es besteht **unzureichende** Evidenz für einen Einfluss von CLA auf die HDL-Cholesterolkonzentration im Plasma.*

*Für eine Veränderung der Triglyceridkonzentration im Plasma durch CLA besteht **unzureichende** Evidenz.*

*Die Evidenz für eine Wirkung von CLA auf das Verhältnis von Gesamt- zu LDL-Cholesterol und von LDL- zu HDL-Cholesterol (hier fehlen Studien) ist **unzureichend**.*

Cholesterol

Die Zufuhr von Cholesterol mit der Nahrung hat nicht bei allen Menschen den gleichen Einfluss auf die LDL-Cholesterolkonzentration. Anhand des Einflusses der Zufuhr von Nahrungscholesterol auf die LDL-Cholesterolkonzentration können diese in „Responder“ und „Nonresponder“ eingeteilt werden (Mistry et al. 1981, Katan & Beynen 1983, Beynen et al. 1985). Andere Autoren nehmen in Abhängigkeit von der Cholesterolabsorptionsrate eine Einteilung in „Low-Absorber“ oder „High-Absorber“ vor (Wolff et al. 2011).

Im Vergleich zu langkettigen SFA erhöhte mit der Nahrung zugeführtes Cholesterol die LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma nur moderat (Howell et al. 1997, EK Ia). Die Reduktion von 100 mg Nahrungscholesterol pro Tag bewirkte eine Senkung der Konzentration des Gesamtcholesterols um etwa 0,056 mmol/l (ca. 2 mg/dl) (Clarke et al. 1997, 81 Studien, 5910 Teilnehmende; Howell et al. 1997, Weggemans et al. 2001, 17 Studien, 556 Erwachsene; EK Ia). Bei einer vermehrten Zufuhr von Nahrungscholesterol ist der größte Anstieg des Plasmacholesterols zu erwarten, wenn vorher praktisch kein Cholesterol mit der Nahrung zugeführt wurde. Ein marginaler Anstieg ist laut der von *Hopkins* (1992, EK Ia) veröffentlichten Meta-Analyse von 27 Studien mit 915 Teilnehmenden bei initialen Gesamtcholesterolkonzentrationen von > 500 mg/dl zu beobachten. Eine erhöhte Zufuhr von Cholesterol (600 mg pro Tag im Vergleich zu 200 mg pro Tag) konnte die steigernde Wirkung langkettiger SFA auf die LDL-Cholesterolkonzentration verstärken (Fielding et al. 1995, EK Ib). Die von *Yu-Poth et al.* (1999, EK Ia) durchgeführte Meta-Analyse ergab, dass sich die mit der Nahrung zugeführte Menge an Cholesterol signifikant auf die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration auswirkt, während es keinen signifikanten Zusammenhang mit der HDL-Cholesterolkonzentration gibt. Die Bedeutung der Cholesterolzufuhr für die Triglyceridkonzentration im Plasma konnte in dieser Studie nicht eindeutig geklärt werden; gemäß den Autoren dieser Studie könnte eine erhöhte Cholesterolzufuhr eventuell auch zu einer erhöhten Triglyceridkonzentration führen. Darüber hinaus bewirkte eine höhere Cholesterolzufuhr einen signifikanten Anstieg des Verhältnisses von Gesamt- zu HDL-Cholesterol (Weggemans et al. 2001, EK Ia).

Die Bedeutung von *Respondern* und *Nonrespondern* wird in den von Greene et al. (2005, 2006, EK Ib) durchgeführten Studien deutlich. In einer randomisierten Crossover-Studie an 29 postmenopausalen Frauen und 13 Männern im Alter von über 60 Jahren wurde untersucht, wie sich der tägliche Verzehr von 3 großen Eiern, entsprechend einer täglichen Verzehrsmenge von 640 mg Cholesterol, im Vergleich zu einem cholesterol- und fettfreien Ei-Ersatz auswirkt (Greene et al. 2005, EK Ib). Neben einem höheren Verzehr von Cholesterol waren auch die Energiezufuhr sowie die Zufuhr von Gesamtfett, SFA, MUFA und PUFA im Vergleich zur Kontrollgruppe geringfügig erhöht. Die Intervention führte zu einem Anstieg der Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterolkonzentration; die Verhältnisse von LDL- zu HDL-Cholesterol bzw. von Gesamt- zu HDL-Cholesterol sowie die Triglyceridkonzentration blieben unverändert. Eine detailliertere Auswertung ergab, dass ein signifikanter Anstieg der Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterolkonzentration lediglich bei 15 der 42 Studienteilnehmenden zu beobachten war, die entsprechend als *Hyperresponder* klassifiziert wurden (Greene et al. 2005, Greene et al. 2006, EK Ib). In einer erweiterten Auswertung wurden die Effekte vor allem auf Veränderungen in der Verteilung und Häufigkeit einzelner Subfraktionen innerhalb der Lipoproteinklassen zurückgeführt (Greene et al. 2006, EK Ib). Wolff et al. (2011, EK Ib) konnten in einer Interventionsstudie an 53 Männern und 72 Frauen im Alter von 22 bis 70 Jahren zeigen, dass eine fett- und cholesterolarme mediterrane Diät nur bei den als „*Low Cholesterol Absorber*“ klassifizierten Personen zu einer Abnahme der Konzentrationen von Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterol führte. Bei den als „*High Cholesterol Absorber*“ klassifizierten Personen hatte die mediterrane Diät keinen Einfluss auf diese Lipoproteine. Unabhängig vom *Absorber*-Status hatte die Diät keinen Einfluss auf die Triglyceridkonzentration.

*Die Evidenz ist **überzeugend**, dass das Nahrungscholesterol die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma gering anhebt. Es ist denkbar, dass dieser Effekt jedoch bei den sogenannten „Respondern“ bzw. „High-Absorbern“ deutlich stärker ausfällt.*

*Es besteht **wahrscheinliche** Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang des Nahrungscholesterols mit der HDL-Konzentration im Plasma.*

*Die Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang des Nahrungscholesterols mit der Triglyceridkonzentration im Plasma ist **wahrscheinlich**.*

*Die Evidenz ist **wahrscheinlich**, dass das mit der Nahrung zugeführte Cholesterol das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol anhebt.*

*Aufgrund fehlender Studien besteht **unzureichende** Evidenz für einen Zusammenhang des Nahrungscholesterols mit dem Verhältnis von LDL- zu HDL-Cholesterol.*

6.3.3 Quantität und Qualität der Zufuhr von Nahrungsfett und -fettsäuren und sekundäre Prävention der Dyslipoproteinämie

Die Therapie der Dyslipoproteinämien darf sich nicht auf die Korrektur der Lipoproteine im Plasma beschränken, sondern muss insbesondere auch die langfristige Senkung des KHK-Risikos mit Vermeidung kardiovaskulärer Komplikationen durch erfolgreiche

Ernährungsinterventionen zum Ziel haben. Dabei ist die Kontrolle des Körpergewichts eine grundlegende Maßnahme. Darüber hinaus empfehlen die Fachgesellschaften die Beachtung der Quantität der Fettzufuhr, die 30 En% bis 35 En% betragen sollte und der Fettqualität mit einer Senkung der SFA auf < 7–10 En%, der trans-Fettsäuren auf < 1 En% und von Cholesterol auf < 300 mg/Tag sowie einer Anhebung der PUFA auf > 7 En%, der MUFA auf 10 En% bis 15 En% und der langkettigen n-3 Fettsäuren auf > 250 mg/Tag (Kris-Etherton et al. 2000, Harris et al. 2009, Reiner et al. 2011, DGFF Lipid-Liga e.V. 2012, Perk et al. 2012).

6.4 Unterscheiden sich Strategien zur Primärprävention der Dyslipoproteinämie von solchen zur Sekundärprävention (Ernährungstherapie)?

Die Strategien zur Primärprävention und zur Ernährungstherapie der Dyslipoproteinämien unterscheiden sich nicht in der Qualität, sondern in der Intensität der Maßnahmen. Patienten mit manifester Dyslipoproteinämie haben ein höheres kardiovaskuläres Risiko, sodass eine konsequente Behandlung der Dyslipoproteinämie notwendig ist (s. 6.3.3).

In der primären Prävention der Dyslipoproteinämien sind vermutlich bereits moderate Änderungen der Zufuhr von Nahrungsfetten (s. 6.3.2) wirksam. Für die Ernährungstherapie der Dyslipoproteinämie wird vom NCEP der USA ein Schema vorgeschlagen, das hinsichtlich der Zufuhr von SFA einen Wert < 7 En% bei Hypercholesterolämie vorsieht (NCEP 2002); die aktuelleren gemeinsamen Empfehlungen der *European Society of Cardiology* (ESC) und der *European Atherosclerosis Society* (EAS) geben bei Normcholesterolämie < 10 En% an (Reiner et al. 2011). Auch für die Ernährungstherapie der Hypertriglyceridämie wurden Maßnahmen zur Optimierung (Gewichtsreduktion, weniger Alkohol, Fettzufuhr von 30 En% bis 35 En% bei reduzierter Kohlenhydratzufuhr, hohe Zufuhr von MUFA und Fischöl) vorgelegt (Kris-Etherton et al. 2000). Die Empfehlungen von ESC und EAS sehen z. B. eine reduzierte Zufuhr von SFA und trans-Fettsäuren zur Senkung der Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration, eine verminderte Zufuhr von Mono- und Disacchariden zur Senkung der Triglyceridkonzentration sowie eine verminderte Zufuhr von trans-Fettsäuren zur Erhöhung der HDL-Cholesterolkonzentration vor (Reiner et al. 2011). Der Report der *Food and Agriculture Organization* der Vereinten Nationen (FAO) kommt zu dem Schluss, dass der Austausch von SFA durch PUFA oder MUFA die LDL-Cholesterolkonzentration und das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol senkt und der Ersatz von Kohlenhydraten durch MUFA die HDL-Cholesterolkonzentration erhöht (FAO 2010).

Einer erfolgreichen primären Prävention der KHK bei Männern geht eine signifikante Senkung der Cholesterolkonzentration im Plasma voraus (Christakis et al. 1966, Dayton et al. 1969, Leren 1970). Es gibt keine nutritive Maßnahme, welche die Konzentration und Zusammensetzung aller Lipoproteine (LDL, HDL und VLDL) im Serum gleichzeitig in jeder Hinsicht günstig beeinflusst. Die Ernährungsmaßnahmen müssen sich deshalb auf bestimmte Zielgrößen konzentrieren. Anerkannte Zielgrößen einer lipidsenkenden Therapie, sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit einer erhöhten Konzentration des LDL-Cholesterols, sind aufgrund der Ergebnisse von Interventionsstudien bei Patienten mit

moderatem KHK-Risiko eine Senkung der Plasma-LDL-Cholesterolkonzentration auf unter ~115 mg/dl (< 3 mmol/l), bei Patienten mit hohem Risiko auf unter ~100 mg/dl (< 2,5 mmol/l) und bei Hochrisikopatienten auf unter ~70 mg/dl (< 1,8 mmol/l) (Reiner et al. 2011). Ergebnisse von Interventionsstudien zur Festlegung einer entsprechenden Zielgröße für die HDL-Cholesterolkonzentration fehlen (Grundy et al. 2004). Fachgesellschaften geben jedoch an, dass die HDL-Cholesterolkonzentration als normal einzustufen ist, wenn sie ≥ 40 mg/dl (~1,03 mmol/l) beträgt (DGFF Lipid-Liga e. V. 2012). Auch für das Verhältnis von Gesamt- bzw. LDL-Cholesterol zu HDL-Cholesterol und für die Triglyceridkonzentration im Plasma gibt es keine durch Interventionsstudien belegte Zielgrößen (Miller 2000, Mensink et al. 2003). Dennoch müssen für die Versorgung der Patienten Zielwerte der Plasmalipoproteine festgelegt werden, die aber vom Gesamtrisiko des einzelnen Patienten abhängig sind (DGFF Lipid-Liga e. V. 2005, Reiner et al. 2011).

6.5 Bewertung der Evidenz für die Fettzufuhr zur Primärprävention der Dyslipoproteinämie

Bei der Bewertung der Evidenz ist zu berücksichtigen, dass das Gesamtfett und viele der einzelnen Fettsäuren die verschiedenen Lipoproteinkonzentrationen im Plasma im Hinblick auf das Risiko für Herz-Kreislauf-Krankheiten sowohl positiv als auch negativ beeinflussen. Die wirksamste Maßnahme zur Senkung des am stärksten mit dem KHK-Risiko assoziierten Risikofaktors LDL-Cholesterolkonzentration ist eine Senkung der Zufuhr von SFA (C12:0 bis C16:0) sowie von trans-Fettsäuren; die nächst wirksame Maßnahme ist eine Erhöhung der Zufuhr von PUFA (Mensink & Katan 1992). Eine Option ist deshalb der Ersatz von SFA durch PUFA bei unverändertem Gesamtfettanteil im empfohlenen Bereich. Eine zweite Option stellt eine Erhöhung des Fettanteils an der Energiezufuhr durch PUFA auf Kosten des Kohlenhydratanteils dar. Ohne gleichzeitige Reduktion der Zufuhr von SFA entfällt hiermit allerdings die wirksamste Maßnahme zur Senkung der LDL-Cholesterolkonzentration; durch diese fettreichere Ernährung ist auch das Risiko einer Gewichtszunahme höher als bei der vorherigen fettärmeren Ernährung (s. Kapitel 4). Durch eine Gewichtszunahme können nachteilige Veränderungen der Lipoproteinkonzentrationen im Plasma (z. B. Anstieg der LDL-Cholesterolkonzentration) verursacht werden. Ähnliche Probleme sind auch bei anderen Lipoproteinen (HDL und VLDL) bzw. Diätmaßnahmen möglich und müssen dementsprechend bei der Bewertung von entsprechend geplanten Ernährungsmaßnahmen berücksichtigt werden.

Gesamtfett (s. 6.3.2.1)

- Die Evidenz ist **überzeugend**, dass eine Reduktion des Anteils von Fett an der Energiezufuhr und damit der Gesamtfettzufuhr im Rahmen einer Ernährung mit derzeitigem Fettgehalt und derzeitiger Fettqualität die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration in Plasma senkt.
- Es besteht **mögliche** Evidenz für eine Senkung der HDL-Cholesterolkonzentration im Plasma durch eine Reduktion des Anteils von Fett an der Energiezufuhr.

- Es besteht **wahrscheinliche** Evidenz für einen fehlenden langfristigen Einfluss einer Reduktion des Anteils von Fett an der Energiezufuhr auf die Triglyceridkonzentration im Plasma.
- Die Evidenz für eine Senkung des Verhältnisses von Gesamt- zu HDL-Cholesterol sowie von LDL- zu HDL-Cholesterol durch eine Reduktion des Anteils von Fett an der Energiezufuhr ist **unzureichend**.

Gesättigte Fettsäuren (s. 6.3.2.2)

- Die Evidenz ist **überzeugend**, dass SFA in der Nahrung die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma anheben und eine Reduktion der Zufuhr von SFA (außer Stearinsäure und MCT) zu einer Senkung führt.
- Es besteht **mögliche** Evidenz dafür, dass eine vermehrte Zufuhr von SFA die HDL-Cholesterolkonzentration im Plasma erhöht.
- Die Evidenz für eine Senkung der Triglyceridkonzentration im Plasma nach einer kurzzeitig vermehrten Zufuhr von SFA ist **überzeugend**.
- Für einen fehlenden Zusammenhang der SFA-Zufuhr auf das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol besteht **wahrscheinliche** Evidenz.
- Die Evidenz für einen Zusammenhang der SFA-Zufuhr auf das Verhältnis von LDL- zu HDL-Cholesterol ist **unzureichend**.

Einfach ungesättigte Fettsäuren (s. 6.3.2.3)

- Die Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang der MUFA-Zufuhr mit der Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma im Vergleich zu Kohlenhydraten ist **wahrscheinlich**, und es besteht **mögliche** Evidenz für eine senkende Wirkung von MUFA im Vergleich zu langkettigen SFA auf die Gesamt- und die LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma.
- Die Evidenz ist **überzeugend**, dass MUFA im Vergleich zu Kohlenhydraten einen Abfall der HDL-Cholesterolkonzentration im Plasma verhindern, und es besteht **wahrscheinliche** Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang der Zufuhr von MUFA im Vergleich zu langkettigen SFA mit der HDL-Cholesterolkonzentration im Plasma.
- Die Evidenz ist **überzeugend**, dass MUFA im Vergleich zu Kohlenhydraten die Triglyceridkonzentration im Plasma senken, und es existiert **mögliche** Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang der MUFA-Zufuhr mit der Triglyceridkonzentration im Plasma im Vergleich zu langkettigen SFA.
- Für den senkenden Einfluss von MUFA auf das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol und von LDL- zu HDL-Cholesterol im Vergleich zu Kohlenhydraten ist die Evidenz **überzeugend**, und es besteht **unzureichende** Evidenz für einen Zusammenhang der MUFA-Zufuhr im Vergleich zu langkettigen SFA mit dem Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol und (aufgrund fehlender Studien) von LDL- zu HDL-Cholesterol.

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren gesamt (s. 6.3.2.4.a)

- Die Evidenz ist **überzeugend**, dass der Ersatz von SFA durch PUFA die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma senkt.
- Es besteht **wahrscheinliche** Evidenz, dass der Ersatz von SFA durch PUFA keinen Einfluss auf die HDL-Cholesterol- und Triglyceridkonzentration im Plasma hat.
- Es besteht (aufgrund fehlender Studien) **unzureichende** Evidenz für einen Einfluss auf die Verhältnisse von Gesamt- zu HDL-Cholesterol und von LDL- zu HDL-Cholesterol beim Ersatz von SFA durch PUFA.

n-6 Fettsäuren (s. 6.3.2.4.b)

- Die Evidenz ist **überzeugend**, dass eine Erhöhung des Anteils von n-6 Fettsäuren in der Nahrung die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma senkt.
- Es besteht **überzeugende** Evidenz für eine Reduktion der HDL-Cholesterolkonzentration im Plasma durch eine Erhöhung des Anteils von n-6 Fettsäuren in der Nahrung.
- Die Evidenz für eine Senkung der Triglyceridkonzentration im Plasma durch eine Erhöhung des Anteils von n-6 Fettsäuren in der Nahrung auf Kosten von Kohlenhydraten ist **überzeugend**, während eine Erhöhung von n-6 Fettsäuren durch Ersatz von anderen Fettsäuren mit **wahrscheinlicher** Evidenz keinen Einfluss auf die Triglyceridkonzentration im Plasma hat.
- Das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol wird durch n-6 Fettsäuren mit **überzeugender** Evidenz gesenkt, während die Evidenz für einen Einfluss auf das Verhältnis von LDL- zu HDL-Cholesterol (aufgrund fehlender Studien) **unzureichend** ist.

α -Linolensäure (s. 6.3.2.4.c)

- Die Evidenz ist **wahrscheinlich**, dass ALA die Gesamtcholesterolkonzentration in Plasma senkt.
- Die Evidenz ist **überzeugend**, dass ALA die LDL-Cholesterolkonzentration in Plasma senkt.
- Für einen fehlenden Einfluss von ALA auf die HDL-Cholesterolkonzentration im Plasma ist die Evidenz **wahrscheinlich**.
- Es besteht **unzureichende** Evidenz für einen Einfluss von ALA auf die Triglyceridkonzentration im Plasma.
- Die Evidenz ist **unzureichend**, dass ALA das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol sowie von LDL- zu HDL-Cholesterol (hier fehlen Studien) beeinflusst.

Langkettige n-3 Fettsäuren (s. 6.3.2.4.c)

- Die Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang einer erhöhten Zufuhr langkettiger n-3 Fettsäuren mit der Nahrung auf die Gesamtcholesterolkonzentration im Plasma ist **wahrscheinlich**.

- Es besteht **mögliche** Evidenz für eine Erhöhung der LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma durch eine vermehrte Zufuhr von n-3 Fettsäuren.
- Die Evidenz ist **möglich**, dass es keinen Zusammenhang zwischen der Zufuhr von n-3 Fettsäuren und der HDL-Cholesterolkonzentration im Plasma gibt.
- Eine erhöhte Zufuhr langkettiger n-3 Fettsäuren führt mit **überzeugender** Evidenz zu einer Senkung der Triglyceridkonzentration im Plasma. Die dazu notwendigen Mengen erreicht man nur durch eine Zufuhr mit Supplementen.
- Die Evidenz für einen Zusammenhang der Zufuhr langkettiger n-3 Fettsäuren mit der Nahrung und dem Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol sowie von LDL- zu HDL-Cholesterol (hier fehlen Studien) ist **unzureichend**.

Verhältnis von n-6 zu n-3 Fettsäuren (s. 6.3.2.4.d)

- Es besteht aufgrund fehlender Studien eine **unzureichende** Evidenz für die Wirkung des Verhältnisses von n-6 zu n-3 Fettsäuren auf die Lipoproteine und Lipide im Plasma.

trans-Fettsäuren (s. 6.3.2.5)

- Die Evidenz, dass eine Erhöhung des Anteils von trans-Fettsäuren in der Nahrung die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma erhöht, ist **überzeugend**.
- Die Evidenz für eine Reduktion der HDL-Cholesterolkonzentration im Plasma durch einen erhöhten Anteil von trans-Fettsäuren in der Nahrung ist **überzeugend**.
- Die Evidenz ist **überzeugend**, dass eine Erhöhung des Anteils von trans-Fettsäuren in der Nahrung die Triglyceridkonzentration im Plasma anhebt.
- Es besteht **überzeugende** Evidenz, dass eine vermehrte Zufuhr von trans-Fettsäuren mit der Nahrung das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol anhebt.
- Für einen Einfluss von trans-Fettsäuren auf das Verhältnis von LDL- zu HDL-Cholesterol besteht aufgrund fehlender Studien **unzureichende** Evidenz.
- Es liegt **unzureichende** Evidenz für eine unterschiedliche Wirkung von industriellen und natürlichen, von Wiederkäuern stammenden trans-Fettsäuren vor.

CLA (s. 6.3.2.6)

- Die Evidenz für Wirkungen von CLA auf die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma ist **unzureichend**.
- Es besteht **unzureichende** Evidenz für einen Einfluss von CLA auf die HDL-Cholesterolkonzentration im Plasma.
- Für eine Veränderung der Triglyceridkonzentration im Plasma durch CLA besteht **unzureichende** Evidenz.
- Die Evidenz für eine Wirkung von CLA auf das Verhältnis von Gesamt- zu LDL-Cholesterol und von LDL- zu HDL-Cholesterol (hier fehlen Studien) ist **unzureichend**.

Cholesterol (s. 6.3.2.6)

- Die Evidenz ist **überzeugend**, dass das Nahrungscholesterol die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma gering anhebt. Es ist denkbar, dass dieser Effekt jedoch bei den sogenannten „Respondern“ bzw. „High-Absorbern“ deutlich stärker ausfällt.
- Es besteht **wahrscheinliche** Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang des Nahrungscholesterols mit der HDL-Konzentration im Plasma.
- Die Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang des Nahrungscholesterols mit der Triglyceridkonzentration im Plasma ist **wahrscheinlich**.
- Die Evidenz ist **wahrscheinlich**, dass das mit der Nahrung zugeführte Cholesterol das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol anhebt.
- Aufgrund fehlender Studien besteht **unzureichende** Evidenz für einen Zusammenhang des Nahrungscholesterols mit dem Verhältnis von LDL- zu HDL-Cholesterol.

6.6 Forschungsbedarf

Im Gegensatz zu den zahlreichen Befunden zu den Wirkungen von Gesamtfett, von verschiedenen Fettsäuren und von Nahrungscholesterol auf die Konzentration und Zusammensetzung der Lipoproteine im Plasma bei der Ernährungstherapie der Dyslipoproteinämien liegen zu deren Wirkungen in der langfristigen (mehrjährigen) primären Prävention der Dyslipoproteinämien wenige Untersuchungen vor. Hier besteht weiterhin großer Forschungsbedarf.

Die Bedeutung der Subklassen einzelner Lipoproteinfraktionen sowie der Einfluss der Zufuhr unterschiedlicher Nahrungsfette auf diese Subklassen ist bisher nicht ausreichend in Interventionsstudien untersucht worden, sodass auch hier weiterhin Forschungsbedarf besteht.

Die gesättigten Fettsäuren sind in Zukunft differenzierter zu betrachten. Die Unterschiede im Einfluss der einzelnen geradzahligen, gesättigten Fettsäuren auf die Konzentration des Cholesterols im Plasma in Abhängigkeit von der Kettenlänge sind zwar bekannt, zu klären sind aber noch die Einflüsse der meist als Minorkomponenten vorliegenden ungeradzahligen und verzweigt-kettigen gesättigten Fettsäuren. Zukünftige Studien sollten die verschiedenen gesättigten Fettsäuren im Kontext unterschiedlicher Nahrungsquellen auch zur Berücksichtigung von Matrixeffekten (Hjerpsted et al. 2011) differenziert untersuchen.

Auch die Rolle des Nahrungscholesterols hinsichtlich seiner Bedeutung in der Primärprävention für die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration, die Verhältnisse von Gesamt- zu HDL-Cholesterol und LDL- zu HDL-Cholesterol und letztlich kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität sind nicht ausreichend untersucht. In diesem Zusammenhang sollte die Bedeutung von „Low-Absorbern“ und „High-Absorbern“ bzw. „Respondern“ und „Nonrespondern“ weiter geklärt werden.

Perspektivisch sollten Interventionsstudien mit einer größeren Anzahl von Studienteilnehmenden durchgeführt werden, um die Verlässlichkeit der Studienergebnisse zu verbessern. Auch sollten Interventionsstudien über längere Zeiträume, bspw. mehrere Jahre, durchgeführt werden. So können gleichzeitig die durch die veränderte Fettzufuhr bedingten langfristigen Auswirkungen auf die Plasmalipide und auch deren Bedeutung für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität ermittelt werden. Hierbei sollte neben einer regelmäßigen Bestimmung anerkannter Risikofaktoren, wie der Plasmalipide, auch die Compliance erfasst werden, z. B. durch Nachweis oder Quantifizierung ausgesuchter Fettsäuren aus dem Verzehr bzw. der Supplementation im Plasma der Studienteilnehmenden. Die Bedeutung der Compliance zur Bewertung von Ernährungs- und Supplementierungsstudien zeigt z. B. die Interventionsstudie von *Bjermo et al. (2012)*. Nur wenn die Linolsäurekonzentration im Plasma der Studienteilnehmenden die Einhaltung der vorgegebenen Diät belegte, konnte eine Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration sowie Triglyceridkonzentration und des Verhältnisses von Gesamt- zu HDL-Cholesterol durch n-6 Fettsäuren beobachtet werden; in der Gesamtauswertung aller Versuchspersonen zeigte sich lediglich eine moderate Senkung der Gesamtcholesterolkonzentration. In diesem Zusammenhang erscheint es auch notwendig, dass in zukünftigen Studien die Zusammensetzung der zugeführten Fette und die Erhebung der während der Intervention stattgefundenen Ernährung zuverlässiger und ausführlicher dokumentiert werden müssen, um die Resultate der Studien besser beurteilen zu können.

Das mit der Nahrung zugeführte Fett kann in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht unterschiedliche bzw. verschieden starke Wirkungen entfalten. Mögliche alters- und geschlechtsabhängige Effekte der mit der Nahrung zugeführten Fette auf die Plasmalipide könnten daher in zukünftigen Forschungsprojekten untersucht werden. Auch über die Bedeutung der Interaktion einzelner Nahrungsfette miteinander und mit der umgebenden Nahrungsmittelmatrix für die Plasmalipide ist noch recht wenig bekannt.

In Interventionsstudien wird meist der Einfluss der Fettzufuhr auf die Triglyceridkonzentration im Nüchternblut untersucht. Große prospektive Humanstudien deuten jedoch darauf hin, dass die Triglyceridkonzentration postprandial besser zur Bestimmung des Risikos einer KHK geeignet ist, als die Konzentration im nüchternen Zustand (*Bansal et al. 2007*, *Nordestgaard et al. 2007*, *Mora et al. 2008*). Es besteht daher durchaus Bedarf, die Bedeutung einer veränderten Fettzufuhr auf die Blutfette, vor allem auf die Triglyceridkonzentration, postprandial zu untersuchen. Obwohl dies recht aufwendig und schwierig zu standardisieren ist, erscheint es durchaus sinnvoll, wie bei Cholesterol-„Respondern“ und -„Nonrespondern“ bzw. „Low Cholesterol Absorbern“ und „High Cholesterol Absorbern“ herauszufinden, ob und wie unterschiedlich sich der postprandiale Verlauf der Triglyceridkonzentration im Plasma bei verschiedenen Menschen in Abhängigkeit von der Art der zugeführten Fettsäuren darstellt.

In den letzten Jahren sind zahlreiche mit Phytosterolen oder Phytostanolen angereicherte Lebensmittel in den Handel gekommen, die diese Sterole in Mengen enthalten, die die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration senken können. In zukünftigen

Evidenzbewertungen zur Fettzufuhr sollte daher auch der Einfluss von Phytosterolen auf die Plasmalipide berücksichtigt werden.

Aufgrund seiner möglichen Bedeutung als Risikofaktor einer KHK (Varbo et al. 2013, Varbo et al. 2014) sollte auch das sogenannte *Remnant*-Cholesterol in zukünftigen Studien als eigenständiger Parameter Berücksichtigung finden, um seine Bedeutung für Dyslipidämien und das Entstehen einer KHK zu ermitteln. Aufgrund der Unzulänglichkeiten der Friedewald-Formel bei der Berechnung der LDL-Cholesterolkonzentration, beispielsweise ist bei Triglyceridkonzentrationen im Plasma von > 400 mg/dl (> 4,5 mmol/l) eine Schätzung des VLDL-Cholesterols aus den Triglyceriden nicht mehr möglich, ist darüber hinaus auch die direkte Messung der einzelnen Parameter in zukünftigen Studien wichtig.

6.7 Literatur

Allman-Farinelli MA, Gomes K, Favaloro EJ et al.: A diet rich in high-oleic-acid sunflower oil favorably alters low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, and factor VII coagulant activity. *J Am Diet Assoc* 105 (2005) 1071–1079

Antonis A, Bersohn I: The influence of diet on serum triglycerides in South Africa white and Bantu prisoners. *Lancet* 1 (1961) 3–9

Bansal S, Buring JE, Rifai N et al.: Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 298 (2007) 309–316

Bemelmans WJE, Broer J, Feskens EJM et al.: Effect of an increased intake of α -linolenic acid and group nutritional education on cardiovascular risk factors: the Mediterranean Alpha-linolenic Enriched Groningen Dietary Intervention (MARGARIN) study. *Am J Clin Nutr* 75 (2002) 221–227

Bernstein AM, Ding EL, Willett WC et al.: A meta-analysis shows that docosahexaenoic acid from algal oil reduces serum triglycerides and increases HDL-cholesterol and LDL-cholesterol in persons without coronary heart disease. *J Nutr* 142 (2012) 99–104

Beynen AC, Katan MB, van Zutphen B FM: Individuelle Unterschiede der Serumcholesterinreaktion auf Änderungen der Ernährungsform. *Ernährungs-Umschau* 32 (1985) 356–360

Bjermo H, Iggman D, Kullberg J et al.: Effects of n-6 PUFAs compared with SFAs on liver fat, lipoproteins, and inflammation in abdominal obesity: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 95 (2012) 1003–1012

Bonanome A, Grundy SM: Effect of dietary stearic acid on plasma cholesterol and lipoprotein levels. *New Engl J Med* 318 (1988) 1244–1248

Bos MB, de Vries JH, Feskens EJ et al.: Effect of a high monounsaturated fatty acids diet and a Mediterranean diet on serum lipids and insulin sensitivity in adults with mild abdominal obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 20 (2010) 591–598

Carroll MD, Kit BK, Lacher DA: Total and high-density lipoprotein cholesterol in adults: National Health and Nutrition Examination Survey, 2009–2010. *NCHS Data Brief* 92 (2012) 1–8

Caslake MJ, Miles EA, Kofler BM et al.: Effect of sex and genotype on cardiovascular biomarker response to fish oils: the FINGEN Study. *Am J Clin Nutr* 88 (2008) 618–629

Cazzola R, Russo-Volpe S, Miles EA et al.: Age- and dose-dependent effects of an eicosapentaenoic acid-rich oil on cardiovascular risk factors in healthy male subjects. *Atherosclerosis* 193 (2007) 159–167

Chardigny JM, Destailats F, Malpuech-Brugère C et al.: Do trans fatty acids from industrially produced sources and from natural sources have the same effect on cardiovascular disease risk factors in healthy subjects? Results of the trans Fatty Acids Collaboration (TRANSFACT) study. *Am J Clin Nutr* 87 (2008) 558–566

6 Fettzufuhr und Prävention der Dyslipoproteinämie

Christakis G, Rinzler SH, Archer M et al.: The anti-coronary club. A dietary approach to the prevention of coronary heart disease – a seven-year report. *Am J Public Health Nations Health* 56 (1966) 299–314

Clarke R, Frost C, Collins R et al.: Dietary lipids and blood cholesterol: quantitative meta-analysis of metabolic ward studies. *BMJ* 314 (1997) 112–117

Clarke SD: Polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription: a molecular mechanism to improve the metabolic syndrome. *J Nutr* 131 (2001) 1129–1132

Damsgaard CT, Frøkiaer H, Andersen AD et al.: Fish oil in combination with high or low intakes of linoleic acid lowers plasma triacylglycerols but does not affect other cardiovascular risk markers in healthy men. *J Nutr* 138 (2008) 1061–1066

Dattilo AM, Kris-Etherton PM: Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 56 (1992) 320–328

Dawson PA, Hofmann SL, van der Westhuysen DR et al.: Sterol dependent repression of low density lipoprotein receptor promoter mediated by 16-base pair sequence adjacent to binding site for transcription factor Ps1. *J Biol Chem* 263 (1988) 3372–3379

Dayton S, Pearce ML, Hashimoto S et al.: A controlled clinical trial of a diet high in unsaturated fat. *Circulation* 40, Suppl 2 (1969) S1–S63

DGFF Lipid-Liga e.V.: Empfehlungen zur Vereinheitlichung von Referenzwerten für das Lipidprofil auf Laborberichten (2005) http://www.lipid-liga.de/cms/index.php?option=com_content&task=view&id=22&Itemid=51#index6 (eingesehen am 12.06.13)

DGFF Lipid-Liga e.V.: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fettstoffwechselstörungen in der ärztlichen Praxis (2012) http://www.lipid-liga.de/cms/index.php?option=com_content&task=view&id=22&Itemid=51#index1 (eingesehen am 12.06.13)

Dietschy JM: Dietary fatty acids and the regulation of plasma low density lipoprotein cholesterol concentrations. *J Nutr* 128, Suppl 2 (1998) S444–S448

Do R, Willer CJ, Schmidt EM et al.: Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nat Genet* 45 (2013) 1345–1352

Due A, Larsen TM, Mu H et al.: Comparison of 3 ad libitum diets for weight-loss maintenance, risk of cardiovascular disease, and diabetes: a 6-mo randomized, controlled trial. *Am J Clin Nutr* 88 (2008) 1232–1241

Egert S, Kannenberg F, Somoza V et al.: Dietary alpha-linolenic acid, EPA, and DHA have differential effects on LDL fatty acid composition but similar effects on serum lipid profiles in normolipidemic humans. *J Nutr* 139 (2009) 861–868

FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations): Fats and fatty acids in human nutrition. Report of an expert consultation. *FAO Food Nutr Pap* 91 (2010) 1–166

Ference BA, Yoo W, Alesh I et al.: Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 60 (2012) 2631–2639

Fielding CJ, Havel RJ, Tadd KM et al.: Effects of dietary cholesterol and fat saturation on plasma lipoproteins in an ethnically diverse population of healthy young men. *J Clin Invest* 95 (1995) 611–618

Finnegan YE, Minihane AM, Leigh-Firbank EC et al.: Plant- and marine-derived n-3 polyunsaturated fatty acids have differential effects on fasting and postprandial blood lipid concentrations and on the susceptibility of LDL to oxidative modification in moderately hyperlipidemic subjects. *Am J Clin Nutr* 77 (2003) 783–795

Fontani G, Corradeschi F, Felici A et al.: Blood profiles, body fat and mood state in healthy subjects on different diets supplemented with omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Eur J Clin Invest* 35 (2005) 499–507

García-Alonso FJ, Jorge-Vidal V, Ros G et al.: Effect of consumption of tomato juice enriched with n-3 polyunsaturated fatty acids on the lipid profile, antioxidant biomarker status, and cardiovascular

disease risk in healthy women. *Eur J Nutr* 51 (2012) 415–424

Gardner CD, Kraemer HC: Monounsaturated versus polyunsaturated dietary fat and serum lipids – a meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15 (1995) 1917–1927

Ginsberg HN, Barr SL, Gilbert A et al.: Reduction of plasma cholesterol levels in normal men on an American Heart Association Step 1 diet or a Step 1 diet with added monounsaturated fat. *New Engl J Med* 322 (1990) 574–579

Ginsberg HN, Kris-Etherton P, Dennis B et al.: Effects of reducing dietary saturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in healthy subjects: the DELTA Study, protocol 1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18 (1998) 441–449

Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ et al.: High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 79 (1989) 8–15

Greene CM, Zern TL, Wood RJ et al.: Maintenance of the LDL cholesterol:HDL cholesterol ratio in an elderly population given a dietary cholesterol challenge. *J Nutr* 135 (2005) 2793–2798

Greene CM, Waters D, Clark RM et al.: Plasma LDL and HDL characteristics and carotenoid content are positively influenced by egg consumption in an elderly population. *Nutr Metab* 3 (2006) 6–16

Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB et al.: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program adult treatment Panel III guidelines. *Circulation* 110 (2004) 227–239

Harris WS: Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans: a critical review. *J Lipid Res* 30 (1989) 785–807

Harris WS: n-3 fatty acids and lipoproteins: comparison of results from human and animal studies. *Lipids* 31 (1996) 243–252

Harris WS: n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 65, Suppl 5 (1997) S1645–S1654

Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E et al.: Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 119 (2009) 902–907

Hegsted DM, Ausman LM, Johnson JA et al.: Dietary fat and serum lipids: an evaluation of the experimental data. *Am J Clin Nutr* 57 (1993) 875–883

Hjerpsted J, Leedo E, Tholstrup T: Cheese intake in large amounts lowers LDL-cholesterol concentrations compared with butter intake of equal fat content. *Am J Clin Nutr* 94 (2011) 1479–1484

Hokanson JE, Austin MA: Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 3 (1996) 213–219

Hooper L, Summerbell CD, Thompson R et al.: Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 5 (2012) doi: 10.1002/14651858.CD002137.pub3.

Hopkins PN: Effects of dietary cholesterol on serum cholesterol: a meta-analysis and review. *Am J Clin Nutr* 55 (1992) 1060–1070

Howell WH, McNamara DJ, Tosca MA et al.: Plasma lipid and lipoprotein responses to dietary fat and cholesterol: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 65 (1997) 1747–1764

Karvonen HM, Tapola NS, Uusitupa MI et al.: The effect of vegetable oil-based cheese on serum total and lipoprotein lipids. *Eur J Clin Nutr* 56 (2002) 1094–1101

Katan MB, Beynen AC: Hyper-response to dietary cholesterol in man. *Lancet* 28 (1983) 1213

Katan MB, Zock PL, Mensink RP: Effects of fats and fatty acids on blood lipids in humans: an overview. *Am J Clin Nutr* 60, Suppl 6 (1994) S1017–S1022

Kaul N, Kreml R, Austria JA et al.: A comparison of fish oil, flaxseed oil and hempseed oil supplementation on selected parameters of cardiovascular health in healthy volunteers. *J Am Coll Nutr* 27 (2008) 51–58

- Keys AJ, Anderson JT, Grande F: Serum cholesterol responses to changes in the diet. IV. Particular saturated fatty acids in the diet. *Metabolism* 14 (1965) 776–786
- Keys A, Blackburn H, Sacks FM et al.: Effect of dietary stearic acid on plasma cholesterol level. *New Engl J Med* 319 (1988) 1089–1091
- Khot UN, Khot MB, Bajzer CT et al.: Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 290 (2003) 898–904
- Kotseva K, Wood D, De Backer G et al.: EUROASPIRE Study Group: EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 16 (2009) 121–137
- Kratz M, Cullen P, Kannenberg F et al.: Effects of dietary fatty acids on the composition and oxidizability of low-density lipoprotein. *Eur J Clin Nutr* 56 (2002a) 72–81
- Kratz M, Gülbahce E, von Eckardstein A et al.: Dietary mono- and polyunsaturated fatty acids similarly affect LDL size in healthy men and women. *J Nutr* 132 (2002b) 715–718
- Kris-Etherton PM, Yu S: Individual fatty acid effects on plasma lipids and lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 65, Suppl 5 (1997) S1628–S1644
- Kris-Etherton PM, Taylor DS, Zhao G: Is there an optimal diet for the hypertriglyceridemic patient? *J Cardiovasc Risk* 7 (2000) 333–337
- Lambert EV, Goedecke JH, Bluett K et al.: Conjugated linoleic acid versus high-oleic acid sunflower oil: effects on energy metabolism, glucose tolerance, blood lipids, appetite and body composition in regularly exercising individuals. *Br J Nutr* 97 (2007) 1001–1011
- Lefevre M, Champagne CM, Tulley RT et al.: Individual variability in cardiovascular disease risk factor responses to low-fat and low-saturated-fat diets in men: body mass index, adiposity, and insulin resistance predict changes in LDL cholesterol. *Am J Clin Nutr* 82 (2005) 957–963
- Leren P: The Oslo Diet-Heart Study. Eleven-year report. *Circulation* 42 (1970) 935–942
- Lin J, Yang R, Tarr PT et al.: Hyperlipidemic effects of dietary saturated fats mediated through PGC-1beta coactivation of SREBP. *Cell* 120 (2005) 261–273
- Linsel-Nitschke P, Götz A, Erdmann J et al.: Wellcome Trust Case Control Consortium (WTCCC); Cardiogenics Consortium: Lifelong reduction of LDL-cholesterol related to a common variant in the LDL-receptor gene decreases the risk of coronary artery disease – a Mendelian randomisation study. *PLoS One* 3 (2008) doi: 10.1371/journal.pone.0002986
- Loscalzo JJ, Fredman EM, Rud I et al.: Unsaturated fatty acids enhance low density lipoprotein uptake and degradation by peripheral blood mononuclear cells. *Arteriosclerosis* 7 (1987) 450–455
- Masson LF, McNeill G: The effect of genetic variation on the lipid response to dietary change: recent findings. *Curr Opin Lipidol* 16 (2005) 61–67
- Mensink RP, Katan MB: Effect of monounsaturated fatty acids versus complex carbohydrates on high-density lipoproteins in healthy men and women. *Lancet* 1 (1987) 122–125
- Mensink RP, Katan MB: Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* 12 (1992) 911–919
- Mensink RP, Zock PI, Kester DEM et al.: Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 77 (2003) 1146–1155
- Miettinen TA, Kesäniemi YA: Cholesterol absorption: regulation of cholesterol synthesis and elimination and within-population variations of serum cholesterol levels. *Am J Clin Nutr* 49 (1989) 629–635
- Miller NE: Why does plasma low density lipoprotein concentration in adults increase with age? *Lancet* 1 (1984) 263–264
- Miller M: Current perspectives on the management of hypertriglyceridemia. *Am Heart J* 140 (2000) 232–240
- Milte CM, Coates AM, Buckley JD et al.: Dose-dependent effects of docosahexaenoic acid-rich fish oil on erythrocyte docosahexaenoic acid and blood lipid levels. *Br J Nutr* 99 (2008) 1083–1088

- Mistry P, Miller NE, Laker M et al.: Individual variation in the effects of dietary cholesterol on plasma lipoproteins and cellular cholesterol homeostasis in man. *J Clin Invest* 67 (1981) 493–499
- Mora S, Szklo M, Otvos JD et al.: LDL particle subclasses, LDL particle size, and carotid atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 192 (2007) 211–217
- Mora S, Rifai N, Buring JE et al.: Fasting compared with nonfasting lipids and apolipoproteins for predicting incident cardiovascular events. *Circulation* 118 (2008) 993–1001
- Motard-Bélanger A, Charest A, Grenier G et al.: Study of the effect of trans fatty acids from ruminants on blood lipids and other risk factors for cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 87 (2008) 593–599
- Mozaffarian D, Clarke R: Quantitative effects on cardiovascular risk factors and coronary heart disease risk of replacing partially hydrogenated vegetable oils with other fats and oils. *Eur J Clin Nutr* 63, Suppl 2 (2009) S22–S33
- Müller H, Lindman AS, Brantsaeter AL et al.: The serum LDL/HDL cholesterol ratio is influenced more favorably by exchanging saturated with unsaturated fat than by reducing saturated fat in the diet of women. *J Nutr* 133 (2003) 78–83
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 106 (2002) 3143–3421
- Nichols M, Townsend N, Scarborough et al.: European Cardiovascular Disease Statistics 2012 Edition. European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis (2012)
- Nicklas TA, Dwyer J, Feldman HA et al.: Serum cholesterol levels in children are associated with dietary fat and fatty acid intake. *J Am Diet Assoc* 102 (2002) 511–517
- Niinikoski H, Lagström H, Jokinen E et al.: Impact of repeated dietary counseling between infancy and 14 years of age on dietary intakes and serum lipids and lipoproteins: the STRIP study. *Circulation* 116 (2007) 1032–1040
- Niinikoski H, Pakkala K, Ala-Korpela M et al.: Effect of repeated dietary counseling on serum lipoproteins from infancy to adulthood. *Pediatrics* 129 (2012) e704–e713
- Nofer JR, Kehrel B, Fobker M et al.: HDL and arteriosclerosis: beyond reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 161 (2002) 1–16
- Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P et al.: Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 298 (2007) 299–308
- Novotny JA, Gebauer SK, Baer DJ: Discrepancy between the Atwater factor predicted and empirically measured energy values of almonds in human diets. *Am J Clin Nutr* 96 (2012) 296–301
- Packard CJ: Small dense low-density lipoprotein and its role as an independent predictor of cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 17 (2006) 412–417
- Pang D, Allman-Farinelli MA, Wong T et al.: Replacement of linoleic acid with alpha-linolenic acid does not alter blood lipids in normolipidaemic men. *Br J Nutr* 80 (1998) 163–167
- Parks EJ, Hellerstein MK: Carbohydrate-induced hypertriacylglycerolemia: historical perspective and review of biological mechanisms. *Am J Clin Nutr* 71 (2000) 412–433
- Perk J, De Backer G, Gohlke H et al., European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The fifth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 33 (2012) 1635–1701
- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al., European Society of Cardiology (ESC), European Atherosclerosis Society (EAS): ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 32 (2011) 1769–1818

6 Fettzufuhr und Prävention der Dyslipoproteinämie

- Sacks FM, Campos H: Low-density lipoprotein size and cardiovascular disease: a reappraisal. *J Clin Endocrinol Metab* 88 (2003) 4525–4532
- Sanders TAB, Roshanai F: The influence of different types of n-3 polyunsaturated fatty acids on blood lipids and platelet function in healthy volunteers. *Clin Sci* 64 (1983) 91–99
- Sarkkinen ES, Uusitupa MI, Pietinen P et al.: Long-term effects of three fat-modified diets in hypercholesterolemic subjects. *Atherosclerosis* 105 (1994) 9–23
- Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL et al., Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration: Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 375 (2010) 1634–1639
- Schaefer EJ, Lichtenstein AH, Lamon-Fava S et al.: Effects of National Cholesterol Education Program Step 2 diets relatively high or relatively low in fish-derived fatty acids on plasma lipoproteins in middle-aged and elderly subjects. *Am J Clin Nutr* 63 (1996) 234–241
- Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Ausman LM et al.: Individual variability in lipoprotein cholesterol response to National Cholesterol Education Program Step 2 diets. *Am J Clin Nutr* 65 (1997) 823–830
- Scheidt-Nave C, Du Y, Knopf H et al.: Verbreitung von Fettstoffwechselstörungen bei Erwachsenen in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 56 (2013) 661–667
- Schlierf G, Reinheimer W, Stossberg V: Diurnal patterns of plasma triglycerides and free fatty acids in normal subjects and in patients with endogenous hyperlipoproteinemia. *Nutr Metab* 13 (1971) 80–91
- Schwandt P, Parhofer K: Handbuch der Fettstoffwechselstörungen: Dyslipoproteinämien und Atherosklerose: Diagnostik, Therapie und Prävention. Schattauer Verlag, Stuttgart (2007)
- Schwingshackl L, Strasser B, Hoffmann G: Effects of monounsaturated fatty acids on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Nutr Metab* 59 (2011) 176–186
- Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y et al.: Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 359 (2008) 229–241
- Singer P, Berger I, Wirth M et al.: Slow desaturation and elongation of linoleic and α -linolenic acid as a rationale of eicosapentaenoic acid-rich diet to lower blood pressure and serum lipids in normal, hypertensive and hyperlipemic subjects. *Prostaglandins Leukot Med* 24 (1986) 173–193
- Sluijs I, Plantinga Y, de Roos B et al.: Dietary supplementation with cis-9,trans-11 conjugated linoleic acid and aortic stiffness in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr* 91 (2010) 175–183
- Sundram K, Karupaiah T, Hayes KC: Stearic acid-rich interesterified fat and trans-rich fat raise the LDL/HDL ratio and plasma glucose relative to palm olein in humans. *Nutr Metab* 4 (Lond) (2007) 3
- Thefeld W: Verbreitung der Herz-Kreislauf-Risikofaktoren Hypercholesterinämie, Übergewicht, Hypertonie und Rauchen in der Bevölkerung. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 43 (2000) 415–423
- Thijssen MA, Mensink RP: Small differences in the effects of stearic acid, oleic acid, and linoleic acid on the serum lipoprotein profile of humans. *Am J Clin Nutr* 82 (2005) 510–516
- Tholstrup T, Raff M, Basu S et al.: Effects of butter high in ruminant trans and monounsaturated fatty acids on lipoproteins, incorporation of fatty acids into lipid classes, plasma C-reactive protein, oxidative stress, hemostatic variables, and insulin in healthy young men. *Am J Clin Nutr* 83 (2006) 237–243
- Truswell AS, Choudhury N: Monounsaturated oils do not all have the same effect on plasma cholesterol. *Eur J Clin Nutr* 52 (1998) 312–315
- Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A et al.: Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 61 (2013) 427–436
- Varbo A, Benn M, Nordestgaard BG: Remnant cholesterol as a cause of ischemic heart disease: evidence, definition, measurement, atherogenicity, high risk patients, and present and future treatment. *Pharmacol Ther* 141 (2014) 358–367
- Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M et al.: Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial

6 Fettzufuhr und Prävention der Dyslipoproteinämie

infarction: a Mendelian randomisation study. *Lancet* 380 (2012) 572–580

von Eckardstein A, Nofer JR, Assmann G: High density lipoproteins and arteriosclerosis. Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21 (2001) 13–27

Wanders AJ, Brouwer IA, Siebelink E et al.: Effect of a high intake of conjugated linoleic acid on lipoprotein levels in healthy human subjects. *PLoS One* 5 (2010) doi: 10.1371/journal.pone.0009000

Watanabe N, Watanabe Y, Kumagai M et al.: Administration of dietary fish oil capsules in healthy middle-aged Japanese men with a high level of fish consumption. *Int J Food Sci Nutr* 60 (2009) 136–142

Weggemans RM, Zock PL, Katan MB: Dietary cholesterol from eggs increases the ratio of total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol in humans: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 73 (2001) 885–891

Wien MA, Sabaté JM, Iklé DN et al.: Almonds vs complex carbohydrates in a weight reduction program. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 27 (2003) 1365–1372

Wolff E, Vergnes MF, Portugal H et al.: Cholesterol-absorber status modifies the LDL cholesterol-lowering effect of a Mediterranean-type diet in adults with moderate cardiovascular risk factors. *J Nutr* 141 (2011) 1791–1798

Wolfram G: Ernährungstherapie. In: Schwandt P und Parhofer KG (Hrsg.): *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen*. Schattauer Verlag, Stuttgart, 3. Auflage (2007) 656–716

Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T et al.: Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 69 (1999) 632–646

Zilversmit DB: Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 60 (1979) 473–485

Zock PL, Katan MB: Hydrogenation alternatives: effects of trans fatty acids and stearic acid versus linoleic acid on serum lipids and lipoproteins in humans. *J Lipid Res* 33 (1991) 399–410