

9 Fettzufuhr und Prävention der koronaren Herzkrankheit

J. Linseisen und G. Wolfram

9.1 Einleitung

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist die wichtigste Manifestation der Arteriosklerose des Menschen und gehört zu der großen Gruppe der Herz-Kreislauf-Krankheiten.

In den Industrienationen sind Herz-Kreislauf-Krankheiten die häufigsten Todesursachen im Erwachsenenalter, hierbei vor allem die KHK. In Deutschland betrug der Anteil der Todesfälle durch KHK (ischämische Herzkrankheiten; I20–I25 nach ICD-10) an allen Todesfällen im Jahr 2012 13,3 % bei den Frauen und 15,6 % bei den Männern (Statistisches Bundesamt 2014). Die Prävalenz der KHK steigt mit zunehmendem Alter stark an. In einer bundesweiten Erhebung gaben insgesamt 6,7 % der erwachsenen Frauen und 9,9 % der erwachsenen Männer an, dass bei ihnen jemals eine (nicht-tödliche) KHK diagnostiziert wurde (RKI 2012).

Zur KHK zählen insbesondere tödliche und nicht tödliche Herzinfarkte sowie der plötzliche Herztod. Bei der KHK handelt es sich um eine chronische Krankheit mit multifaktorieller Genese, wobei der Einfluss der Ernährung als gesichert gilt (WHO 2003, Lichtenstein et al. 2006, van Horn et al. 2008). Die KHK ist somit eine der wichtigsten ernährungsmitbedingten Krankheiten. Eine Reihe von Ernährungsfaktoren wurde und wird hinsichtlich ihrer Wirkung auf das KHK-Risiko untersucht, insbesondere auch die Rolle von Fett und Fettsäuren. Das vorliegende Kapitel stellt die wissenschaftlichen Studien zum Einfluss der Zufuhr von Fett und verschiedenen Fettsäuren auf das KHK-Risiko zusammen und bewertet die Evidenz.

9.2 Personen mit einem erhöhten Risiko für eine KHK

Im Laufe der letzten Jahrzehnte wurden verschiedene Risikofaktoren für eine vorzeitige KHK identifiziert und auch quantifiziert. Im Rahmen epidemiologischer Studien wurden dazu zahlreiche statistische Assoziationen von Merkmalen und Lebensumständen vor allem mit dem Ereignis Herzinfarkt dargestellt. Gute wissenschaftliche Evidenz besteht für einige wenige klassische Risikofaktoren (Khot et al. 2003). Im Sinne der Präventivmedizin ist es angezeigt, unbeeinflussbare Risikofaktoren wie ansteigendes Lebensalter, männliches Geschlecht und Vererbung von beeinflussbaren zu unterscheiden. Als Letztere werden Adipositas, Dyslipoproteinämie, Diabetes mellitus, Bluthochdruck, körperliche Inaktivität und Rauchen wissenschaftlich anerkannt (Pearson et al. 2002, Mosca et al. 2004, Lichtenstein et al. 2006). Von diesen Faktoren sind die 4 ersten ernährungsmitbedingt und durch eine Umstellung der Ernährung beeinflussbar.

9.3 Bedeutung der Fettzufuhr für das KHK-Risiko

9.3.1 Wirkungsmechanismen von Fett/Fettsäuren mit potenzieller Relevanz für eine KHK

Der Veränderung der Lipoproteine im Plasma im Sinne einer Dyslipoproteinämie kommt als Risikofaktor eine große Bedeutung für die Entwicklung einer vorzeitigen Arteriosklerose zu (Schwartz et al. 1991). Die Ernährung kann über den Energiegehalt, die Art und Menge der Nahrungsfettsäuren, das Nahrungscholesterol, den Alkohol- und Ballaststoffgehalt sowie den Saccharose- und Sojaproteinanteil abhängig vom Typ der Dyslipoproteinämie und dem Ausmaß der Fehlernährung die Konzentration und Zusammensetzung der Lipoproteine im Plasma beeinflussen (Wolfram 2007). Den bei weitem wichtigsten Einfluss haben aber die Menge und Art der Nahrungsfettsäuren. Die Wirkungen und ihre Mechanismen sind sowohl für SFA, MUFA, n-6 und n-3 Fettsäuren als auch für trans-Fettsäuren und Cholesterol ausführlich beschrieben (Mensink & Katan 1992, Clarke et al. 1997, Harris 1997, Kris-Etherton 1999, Weggemans et al. 2001). Der Zusammenhang zwischen Plasmalipoproteinen, insbesondere von Gesamtcholesterol, LDL- und HDL-Cholesterol, und dem Risiko für KHK ist gut belegt (Prospective Studies Collaboration et al. 2007). Ein gesteigertes Herzinfarktrisiko durch erhöhtes LDL-Cholesterol im Plasma ist auch mithilfe des Mendelian-Randomisation-Ansatzes nachgewiesen worden (Linsel-Nitschke et al. 2008).

Zusätzlich verändern Fettsäuren durch ihre physikalischen Eigenschaften die Fluidität von Membranen der Blutzellen und damit die Viskosität des Blutes (Terano et al. 1983, Woodcock et al. 1984). Darüber hinaus beeinflussen bestimmte Nahrungsfettsäuren über ihre Wirkung auf die Faktor-VII- und die Plasminogenaktivatorinhibitor-1-Aktivität (Temme et al. 1999, Lefevre et al. 2004) sowie durch Senkung des Fibrinogens (Saynor & Gillott 1992) die Gerinnung und damit das Risiko einer Thrombusbildung.

Aus den essenziellen Fettsäuren Linolsäure (LA; C18:2 n-6) und α -Linolensäure (ALA; C18:3 n-3) werden im Organismus die entsprechenden langkettigen Fettsäuren und daraus die so genannten Eicosanoide gebildet. Bei diesen Umsetzungsprozessen stehen n-6 und n-3 Fettsäuren an mehreren Stellen in Konkurrenz zueinander; die aus n-6 und n-3 Fettsäuren gebildeten Eicosanoide unterscheiden sich in ihren biologischen Wirkungen (Wolfram 1997, Simopoulos et al. 2000, de Lorgeril & Salen 2003, Wijendran & Hayes 2004). Eicosanoide beeinflussen z. B. die Thrombozytenaggregation, den Gefäßtonus sowie Entzündungsreaktionen.

Neben Eicosanoiden greifen auch Cytokine, die durch n-3 Fettsäuren beeinflusst werden, in die Atherogenese ein. So wird z. B. die Synthese von Tumornekrosefaktor α und von Interleukin 1 durch langkettige n-3 Fettsäuren gehemmt (Endres et al. 1989) und der Gehalt von platelet-derived-growth-factor-mRNA in mononukleären Blutzellen gesenkt (Kaminski et al. 1993). n-3 Fettsäuren reduzieren die endotheliale Expression von Adhäsionsmolekülen (De Caterina et al. 2000), wirken gegen die endotheliale Dysfunktion (Nestel 2000, Brown & Hu 2001) und verbessern die arterielle Compliance (Nestel et al. 1997). Durch eine fettreduzierte und fettmodifizierte Ernährung wird die Endothelfunktion verbessert (Fuentes et al.

2001). Langkettige n-3 Fettsäuren werden auch von arteriosklerotischen Plaques aufgenommen und gehen dort mit einer stabileren Plaquekapsel, weniger Entzündungsreaktionen und weniger Makrophagen einher (Thies et al. 2003).

Für die n-3 Fettsäuren wurde auch eine antiarrhythmische Wirkung durch ihren Einfluss auf den Transport von Kalium- und Calciumionen in den Ionenkanälen von Herzmuskel-Zellmembranen nachgewiesen (Leaf et al. 2003).

Untersuchungen belegen die Wirkung von n-3 Fettsäuren auf Zellkernrezeptoren. So steigern n-3 Fettsäuren über die *peroxisome proliferators-activated receptors* (PPAR α) die Fettsäureoxidation und hemmen über das *sterol regulatory element-binding protein-1* (SREBP-1) die Fettsäuresynthese (Clarke 2001). n-3 Fettsäuren bilden mit PPAR α einen Komplex, der im Zellkern die Transkription von Genen für die Synthese von mehreren Apolipoproteinen, Transportproteinen und Enzymen des Fettstoffwechsels steigern kann (Jump & Clarke 1999).

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Begünstigung der Atherogenese durch Lipidperoxide. Die erhöhte Zufuhr von PUFA erfordert einen Schutz vor Peroxidbildung durch eine ausreichende Zufuhr von Antioxidantien mit der Nahrung. Prospektive Kohortenstudien haben eine Beziehung zwischen der Zufuhr von Vitamin E und C sowie β -Carotin mit der Nahrung oder als Supplement und dem KHK-Risiko gefunden (Rexrode & Manson 1996). Die bisherigen klinischen, randomisierten Interventionsstudien konnten aber keine antiatherogene Wirkung der antioxidativen Vitamine in Form von Supplementen nachweisen (Vivekananthan et al. 2003, Katsiki & Manes 2009), auch nicht bei einer Kombination von Vitamin E, Vitamin C und β -Carotin (Heart Protection Study Collaborative Group 2002, Thomson et al. 2007, Ozkanlar & Akcay 2012).

9.3.2 Quantität und Qualität der Zufuhr von Nahrungsfett und -fettsäuren und primäre Prävention der KHK

Bereits aus frühen Beobachtungsstudien geht die Annahme hervor, dass zwischen der Zufuhr von Fett (Fettmenge und Fettsäurezusammensetzung) und der KHK eine enge Beziehung besteht. Die Bemühungen um eine Senkung des Herzinfarktrisikos durch Senkung der Plasmacholesterolkonzentration gehen noch auf entsprechende Beobachtungen in den 50er Jahren zurück (Ahrens et al. 1959). Die *Seven Countries Study* hatte dann in den 60er Jahren wichtige Beziehungen zwischen Ernährung, speziell der Fettzufuhr, und der Häufigkeit des Herzinfarkts in verschiedenen Ländern Europas aufgezeigt (Keys 1997). Aus den frühen 70er Jahren stammen die ersten Beobachtungen über den Zusammenhang zwischen der Zufuhr von langkettigen n-3 Fischölfettsäuren und deren Konzentrationen in Plasmalipiden und einer geringeren KHK-Häufigkeit bei Grönland-Eskimos (Dyerberg et al. 1975).

Seit der ersten Auflage der Leitlinie Fettzufuhr und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten der DGE im Jahr 2006 sind mehrere Meta-Analysen von randomisierten und kontrollierten Interventionsstudien sowie von prospektiven Kohortenstudien publiziert worden, die nahezu alle wichtigen Studien berücksichtigen. Zur

Evidenzfindung werden im Folgenden vorwiegend Meta-Analysen oder gepoolte Analysen der vorliegenden Studien verwendet.

In dieser neuen Auflage der Leitlinie Fettzufuhr wurde jedoch gemäß dem Arbeitsschwerpunkt der DGE auf die Ergebnisse aus Studien zur sekundären Prävention verzichtet und deshalb Interventionsstudien und Meta-Analysen, die nur die Sekundärprävention betreffen, bei der Bewertung der Evidenz nicht berücksichtigt. In mehreren Meta-Analysen ist aber eine Trennung zwischen Interventionsstudien zur Primär- und Sekundärprävention nicht erfolgt, sodass in solchen Fällen der gemeinsame Effektschätzer angegeben werden muss. Bei voller Einbeziehung der Ergebnisse aller Meta-Analysen aus den Interventionsstudien zur Sekundärprävention ergäbe sich bisweilen eine härtere Evidenz.

9.3.2.1 Gesamtfett

Der beschriebene Einfluss der Fettsäurezufuhr auf die Plasmalipide und Lipoproteine führte zu der Vorstellung, dass man durch eine Senkung der Gesamtfettzufuhr auch das Risiko für eine KHK senken könnte. Da das Nahrungsfett immer aus einer Mischung verschiedener Fettsäuren besteht, kommen die zum Teil entgegengesetzten biologischen Wirkungen der verschiedenen Fettsäuren/-gruppen gleichzeitig zum Tragen. Der mögliche Effekt einer Senkung der Gesamtfettzufuhr wird deshalb auch vom Fettsäuremuster des Nahrungsfettes (bzw. dessen Veränderung durch die Intervention) abhängen.

Die herausragende Interventionsstudie unter den wenigen Studien zur Primärprävention der KHK durch Reduktion der Fettzufuhr ist der *Women's Health Initiative Dietary Modification Trial* (Howard et al. 2006). Die Studie wird deshalb hier herausgestellt, obwohl sie auch in den folgenden Meta-Analysen enthalten ist.

In dem *Women's Health Initiative Dietary Modification Trial* wurde durch eine Fettreduktion um 8,2 % der Energiezufuhr bei unwesentlicher Änderung des P:S-Quotienten (Verhältnis von mehrfach ungesättigten zu gesättigten Fettsäuren) (hier: Intervention 0,7 und Kontrolle 0,6) bei 19 541 postmenopausalen Frauen über 6 Jahre kein signifikanter Einfluss auf die Neuerkrankungsrate von KHK erreicht. Nach Ausschluss von Studienteilnehmenden mit bereits bestehender KHK betrug das Hazard Ratio $HR = 0,94$ (95 % CI 0,86; 1,02) in der Interventionsgruppe (Howard et al. 2006, EK Ib).

Die Meta-Analyse von 4 Interventionsstudien (darunter zwei zur Primärprävention) von *Mente et al.* (2009, EK Ia) zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Reduktion von Gesamtfett in der Ernährung und dem Risiko für KHK (RR = 1,05; 95 % CI 0,99; 1,11). Auch die beiden Einzelstudien zur Primärprävention zeigten keine signifikanten Zusammenhänge.

Die jüngste Meta-Analyse von 24 Interventionsstudien bei Erwachsenen mit oder ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen (überwiegend Studien zur Sekundärprävention) aus dem Jahr 2012 untersuchte den Einfluss von Fettreduktion oder -modifikation auf das Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten (Hooper et al. 2012, EK Ia). Es fand sich eine statistisch

signifikante Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Krankheiten um 14 % (RR = 0,86; 95 % CI 0,77; 0,96), es bestand jedoch kein signifikanter Einfluss auf die kardiovaskuläre Mortalität (RR = 0,96; 95% CI 0,82; 1,13) und kardiovaskuläre Ereignisse (RR = 0,97; 95% CI 0,87; 1,08). Subanalysen weisen darauf hin, dass dieser Effekt auf die Inzidenz kardiovaskulärer Krankheiten auf die Fettmodifikation zurückzuführen ist und nicht auf die Fettreduktion. Die Autoren der Studie fanden keinen deutlichen Hinweis auf Heterogenität in unterschiedlichen Risikogruppen (eingeteilt in niedriges, mittleres und hohes kardiovaskuläres Risiko).

In einer jüngeren Meta-Analyse wurden 146 prospektive Kohortenstudien (125 Studien zur Primärprävention) mit einer mittleren Beobachtungszeit von 11 Jahren eingeschlossen. Für die Auswertung zum Zusammenhang zwischen der Gesamtfettzufuhr und dem KHK-Risiko wurden die Ergebnisse von 5 Kohortenstudien (Primärprävention) einbezogen. Es bestand kein Zusammenhang zwischen der Gesamtfettzufuhr und dem Risiko für KHK (RR = 0,98; 95 % CI 0,87; 1,10) (Mente et al. 2009, EK IIa).

Auf der Basis vergleichbarer Literaturauswahl (4 Studien) konnte eine weitere Meta-Analyse von Kohortenstudien (Primärprävention), ebenfalls aus dem Jahr 2009, keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Gesamtfettzufuhr und der KHK-Inzidenz oder KHK-Mortalität nachweisen (Skeaff & Miller 2009, EK IIa).

*Für die Gesamtfettzufuhr (ohne Beachtung der Fettqualität) ergibt sich eine **wahrscheinliche** Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang mit dem Auftreten von KHK im Bereich der Primärprävention.*

9.3.2.2 Gesättigte Fettsäuren

Eine Meta-Analyse von 9 Interventionsstudien mit Austausch von SFA gegen PUFA (ohne Einbeziehung von Studien mit dem Schwerpunkt Fischöl-Fettsäuren; überwiegend Studien zur Sekundärprävention) und damit einem erhöhten P:S-Quotienten der Ernährung zeigte eine statistisch signifikante Verringerung des KHK-Risikos um 17 % (RR = 0,83; 95 % CI 0,69; 1,00) (Skeaff & Miller 2009, EK Ia). Es bestand keine signifikante Heterogenität zwischen den Studien. Ein signifikanter Effekt auf die KHK-Mortalität bestand nicht (RR = 0,84; 95 % CI 0,62; 1,12). Eine Subanalyse mit Beschränkung auf 6 Studien, in denen in der Interventionsgruppe eine signifikante Verringerung der Serumcholesterolkonzentration erreicht wurde, zeigte stärkere Effekte auf die KHK-Inzidenz (RR = 0,68; 95 % CI 0,49; 0,94); zusätzlich war in dieser Subanalyse die KHK-Mortalität statistisch signifikant verringert (RR = 0,52; 95 % CI 0,30; 0,87) (Skeaff & Miller 2009, EK Ia).

Eine weitere Meta-Analyse von 8 Interventionsstudien zum Einfluss des Ersatzes von SFA durch PUFA auf das KHK-Risiko (tödlich und nicht tödlich) zeigte eine signifikante Risikoreduktion. Mit einem Anstieg der PUFA Zufuhr um 5 En% sank das Risiko für KHK um 10 % (RR = 0,90; 95 % CI 0,83; 0,97) (Mozaffarian et al. 2010, EK Ia). Es bestand keine signifikante Heterogenität zwischen den Studien, bei denen es sich überwiegend um Studien zur Sekundärprävention handelte. In sekundären Analysen zeigten sich auch eine signifikant reduzierte KHK-Mortalität und ein stärkerer Effekt mit steigender Studiendauer.

Die im Jahr 2012 publizierte Cochrane-Analyse von 24 Interventionsstudien bei Erwachsenen mit oder ohne kardiovaskulären Vorerkrankungen (überwiegend Studien zur Sekundärprävention) untersuchte den Einfluss von Fettreduktion oder -modifikation auf das Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten (Hooper et al. 2012, EK Ia). Wie bereits unter Punkt 8.3.2.1 ausgeführt, wurde eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Krankheiten um 14 % (RR = 0,86; 95 % CI 0,77; 0,96) ermittelt. Die Autoren dieser Studie interpretieren ihr Ergebnis so, dass eine Reduktion von SFA (durch Reduktion oder Modifikation des Fettes in der Ernährung) eine schützende Wirkung vor kardiovaskulären Ereignissen haben könnte; die Güte der Evidenz beurteilen sie als „moderat“ (zwischen „niedrig“ und „hoch“). Die Ergebnisse von Subanalysen weisen darauf hin, dass diese Verringerung des kardiovaskulären Risikos insbesondere in Studien mit Fettmodifikation (nicht Fettreduktion) bestand, ebenso wie in Studien mit einer Dauer von mindestens 2 Jahren und in Studien mit Männern (Hooper et al. 2012, EK Ia).

Nach den Ergebnissen der Meta-Analyse von Kohortenstudien von *Mente et al.* (2009, EK IIa) beeinflusst die Zufuhr von SFA nicht die Inzidenz von KHK. Unter Einbeziehung der Ergebnisse von 10 Studien zur Primärprävention war das errechnete relative Risiko in der höchsten versus niedrigsten Zufuhrgruppe nicht signifikant unterschiedlich (RR = 1,06; 95 % CI 0,96; 1,16).

Eine weitere Meta-Analyse von 9 Kohortenstudien (Primärprävention) aus dem Jahr 2009 konnte ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Zufuhr von SFA und dem Risiko für KHK-Inzidenz oder KHK-Mortalität nachweisen (Skeaff & Miller 2009, EK IIa).

Siri-Tarino et al. (2010, EK IIa) publizierten ein Jahr später ebenfalls eine Meta-Analyse von 21 Kohortenstudien (Primärprävention), in der sie keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der SFA-Zufuhr und der Inzidenz einer KHK fanden; das errechnete relative Risiko lag bei RR = 1,07 (95 % CI 0,96; 1,19).

Eine gepoolte Analyse von 11 Kohortenstudien (Primärprävention) verwendete Austauschmodelle, in denen die Energiezufuhr aus SFA gegen die Energiezufuhr durch MUFA, PUFA oder Kohlenhydrate ausgetauscht wurde. Die Ergebnisse zeigten eine statistisch signifikant geringere KHK-Inzidenz und KHK-Mortalität bei Ersatz von SFA durch PUFA. Pro 5 En% Austausch von SFA gegen PUFA sank das Risiko für KHK um 13 % (RR = 0,87; 95 % CI 0,77; 0,97) und das Risiko für KHK-Mortalität um 26 % (RR = 0,74; 95 % CI 0,61; 0,89). Bei Ersatz von SFA durch MUFA kam es zu einem geringen nicht signifikanten Anstieg des Risikos für koronare Todesfälle (RR = 1,01; 95% CI 0,73; 1,41), bei Ersatz von SFA durch Kohlenhydrate sank das Risiko für koronare Todesfälle gering aber nicht signifikant (RR = 0,96; 95% CI 0,82; 1,13) (Jakobsen et al. 2009, EK IIa).

Die Ergebnisse einer Folgearbeit in einer dänischen Kohortenstudie weisen darauf hin, dass bei Ersatz von SFA durch Kohlenhydrate mit niedrigerem glykämischen Index eine Risikoreduktion für Herzinfarkt möglich ist, während bei Ersatz durch Kohlenhydrate mit hohem glykämischen Index das Risiko für Herzinfarkt signifikant anstieg (Jakobsen et al. 2010, EK IIb).

Es fällt auf, dass in den Meta-Analysen von Kohortenstudien signifikante Ergebnisse nur in den Auswertungen zu sehen sind, die den Austausch von SFA gegen PUFA untersuchten, und einheitlich keine Zusammenhänge in den anderen Meta-Analysen gefunden wurden, die den Austausch nicht kontrollierten. Die Ergebnisse in 2 von 3 vorliegenden Meta-Analysen von Interventionsstudien wiesen ebenfalls einen günstigen Effekt auf das KHK-Risiko durch den Austausch von SFA gegen PUFA nach (Skeaff & Miller 2009; Mozaffarian et al. 2010, EK Ia). Der nachgewiesene Effekt bei Hooper et al. (2012, EK Ia) ging auch auf Fettmodifikation (vielfach auch Studien mit Austausch von SFA gegen PUFA) zurück.

Eine neue Meta-Analyse von Interventionsstudien, Beobachtungsstudien mit Messung der Fettzufuhr über Lebensmittel und Beobachtungsstudien mit Biomarkerdaten mit insgesamt über 600 000 Teilnehmenden musste bereits kurz nach der Erstpublikation revidiert werden. In der revidierten Form (Chowdhury et al. 2014, EK IIa) fand man bei der Auswertung von 20 Beobachtungsstudien mit Erfassung der alimentären SFA-Zufuhr keine signifikante Risikobeziehung zur KHK. In 8 Studien mit Erfassung von SFA als Biomarker konnte keine signifikante Beziehung zum KHK-Risiko festgestellt werden. Diese große Studie wurde allerdings rasch mit mehreren Einwänden zu diesen Ergebnissen konfrontiert (Dawczynski et al. 2014, Willett et al. 2014).

*Die Evidenz für eine primäre Prävention der KHK durch eine Verringerung der Zufuhr von SFA im Austausch gegen PUFA wird als **wahrscheinlich** bewertet.*

*Die Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang zwischen dem KHK-Risiko und einer Verringerung der Zufuhr von SFA im Austausch gegen MUFA oder Kohlenhydrate wird als **möglich** bewertet.*

*Die Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang zwischen dem KHK-Risiko und einer Verringerung der Zufuhr von SFA (ohne gezielten Austausch gegen andere Energieträger) wird als **möglich** bewertet.*

9.3.2.3 Einfach ungesättigte Fettsäuren

Randomisierte Interventionsstudien zum speziellen Austausch von SFA gegen MUFA konnten nicht identifiziert werden.

Auf der Basis der Ergebnisse von 4 Kohortenstudien (Primärprävention) wurde in einer Meta-Analyse ein signifikant verringertes Risiko für KHK (Inzidenz und Mortalität) bei vermehrter MUFA-Zufuhr berichtet (RR = 0,80; 95 % CI 0,67; 0,93) (Mente et al. 2009, EK IIa).

In einer weiteren Meta-Analyse von 7 Kohortenstudien (Primärprävention) aus dem Jahr 2009 konnte man keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der MUFA-Zufuhr und dem Risiko für KHK (RR = 0,87; 95 % CI 0,74; 1,03) oder für KHK-Mortalität (RR = 0,85; 95 % CI 0,60; 1,20) nachweisen (Skeaff & Miller 2009, EK IIa).

In der Meta-Analyse von Chowdhury et al. (2014, EK IIa) konnte kein Zusammenhang zwischen der MUFA-Zufuhr aus Lebensmitteln und der MUFA-Konzentration der Biomarkerdaten und dem KHK-Risiko ermittelt werden.

Entsprechend den Ergebnissen der gepoolten Analyse von 11 Kohortenstudien (Primärprävention) von *Jakobsen et al.* (2009, EK IIa) sollen MUFA im Austausch gegen SFA das Risiko für KHK (RR = 1,19; 95 % CI 1,00; 1,42), nicht jedoch für KHK-Mortalität (RR = 1,01; 95 % CI 0,73; 1,41), erhöhen. Dieses erhöhte Risiko könnte laut Autoren zumindest zum Teil auf die unvollständige Korrektur für trans-Fettsäuren zurückzuführen sein (trans-Fettsäuren sind in der Summe der MUFA enthalten).

In der Meta-Analyse von *Schwingshackl & Hoffmann* (2014, EK IIa) konnte in Kohortenstudien für MUFA kein signifikanter Effekt auf die kardiologische Mortalität (RR = 0,96; 95 % CI 0,89; 1,04), kombinierte kardiovaskuläre Ereignisse (RR = 0,95; 95 % CI 0,89; 1,02) und die koronare Herzkrankheit gezeigt werden (RR = 0,99; 95 % CI 0,93; 1,06). Das Verhältnis MUFA:SFA ergab nur für die kardiovaskuläre Mortalität ein signifikant verringertes Risiko (RR = 0,91; 95% CI 0,83; 0,99).

Für die primäre Prävention der KHK durch MUFA (ohne trans-Fettsäuren) besteht eine mögliche Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang.

9.3.2.4 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren

a) Mehrfach ungesättigte Fettsäuren gesamt

Die Meta-Analyse von 5 Interventionsstudien (darunter 3 zur Primärprävention) von *Mente et al.* (2009, EK Ia) zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der PUFA-Zufuhr und dem Risiko für KHK (RR = 0,94; 95 % CI 0,87; 1,02).

Wie bereits unter 9.3.2.2 (SFA) ausgeführt, zeigte eine Meta-Analyse von 9 Interventionsstudien mit Austausch von SFA gegen PUFA (ohne Einbeziehung von Studien mit dem Schwerpunkt Fischöl-Fettsäuren; in der Mehrzahl Studien zur Sekundärprävention) und damit einem erhöhten P:S-Quotienten der Ernährung eine signifikante Verringerung des KHK-Risikos (RR = 0,83; 95 % CI 0,69; 1,00, $p = 0,050$). Bei Beschränkung auf 6 Studien, in denen in der Interventionsgruppe eine signifikante Verringerung der Serumcholesterolkonzentration erreicht wurde, zeigte sich ein stärkerer senkender Effekt auf die KHK-Inzidenz (RR = 0,68; 95 % CI 0,49; 0,94); zusätzlich war die KHK-Mortalität statistisch signifikant verringert (RR = 0,52; 95 % CI 0,30; 0,87) (*Skeaff & Miller* 2009, EK Ia).

In einer Meta-Analyse von Interventionsstudien zur primären und zur sekundären Prävention, die spezifisch die Effekte von n-6 Fettsäuren (s. unter 9.3.2.4 b) mit denen einer Mischung aus n-3 und n-6 Fettsäuren in der Ernährung verglichen, zeigten sich signifikante Unterschiede in ihrer Wirkung auf das KHK-Risiko. Eine alleinige Erhöhung der n-6 Fettsäuren-Zufuhr zeigte keinen Effekt auf das Risiko für Herzinfarkt und KHK-Mortalität (RR = 1,13; 95 % CI 0,84; 1,53), wohingegen die Studien mit einer erhöhten Zufuhr einer Mischung von n-3 und n-6 Fettsäuren eine signifikante Risikosenkung erreichen konnten (RR = 0,78; 95 % CI 0,65; 0,93) (*Ramsden et al.* 2010, EK Ia).

Eine weitere Meta-Analyse von 8 Interventionsstudien (3 Primär-, 4 Sekundärprävention und 1 gemischt) zum Einfluss des Ersatzes von SFA durch PUFA auf das KHK-Risiko zeigte signifikante Ergebnisse. Pro 5 En% aus PUFA sank das Risiko für KHK um 10 % (RR = 0,90;

95 % CI 0,83; 0,97) (Mozaffarian et al. 2010, EK Ia). In sekundären Analysen zeigten sich auch eine signifikant reduzierte KHK-Mortalität (RR= 0,80; 95% CI 0,65; 0,98) und ein stärkerer Effekt mit steigender Studiendauer. Eine genauere Analyse der Daten dieser Meta-Analyse durch *Ramsden* et al. (2010) kam zu dem Ergebnis, dass bei 5 der 8 Interventionsstudien ein Teil der SFA gegen eine Mischung von n-6 und n-3 Fettsäuren ausgetauscht wurde und für die Senkung des KHK-Risikos verantwortlich war.

Nach den Ergebnissen der Meta-Analyse von 5 Kohortenstudien (Primärprävention) von *Mente* et al. (2009, EK IIa) beeinflusst die Zufuhr von PUFA nicht das Risiko für KHK. Das errechnete relative Risiko in der höchsten versus niedrigsten Zufuhrgruppe war nicht signifikant unterschiedlich (RR = 1,03; 95 % CI 0,78; 1,28).

Eine weitere Meta-Analyse von 6 Kohortenstudien (Primärprävention) aus dem Jahr 2009 konnte ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang (RR = 0,97; 95 % CI 0,74; 1,27) zwischen der Zufuhr von PUFA und dem Risiko für KHK nachweisen; die KHK-Mortalität war jedoch in der höchsten (versus niedrigsten) Zufuhrgruppe signifikant erhöht (RR = 1,25; 95 % CI 1,06; 1,47) (Skeaff & Miller 2009, EK IIa).

Eine gepoolte Analyse von 11 Kohortenstudien (Primärprävention) verwendete Austauschmodelle, in denen die Energiezufuhr aus SFA gegen die Energiezufuhr aus PUFA ausgetauscht wurde. Wie bereits unter Punkt 9.3.2.2 (SFA) ausgeführt, zeigten die Ergebnisse eine statistisch signifikant geringere KHK-Inzidenz und KHK-Mortalität bei Ersatz von SFA durch PUFA. Pro 5 En% Austausch von SFA gegen PUFA sank das Risiko für KHK um 13 % (RR = 0,87; 95 % CI 0,77; 0,97) und das Risiko für KHK-Mortalität um 26 % (RR = 0,74; 95 % CI 0,61; 0,89) (Jakobsen et al. 2009, EK IIa).

*Die Evidenz für eine primäre Prävention der KHK durch eine Erhöhung der Zufuhr von PUFA bei gleichzeitiger Senkung der SFA-Zufuhr (und damit eine Erhöhung des P:S-Quotienten der Nahrung) wird als **wahrscheinlich** eingestuft. Dabei hat sich für den Austausch von SFA die Verwendung einer Mischung von n-3 und n-6 Fettsäuren koronarprotektiv als besonders wirksam erwiesen.*

*Die Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang zwischen der primären Prävention der KHK und einer Erhöhung der Zufuhr von PUFA ohne Austausch gegen SFA wird als **möglich** bewertet.*

b) n-6 Fettsäuren

In der bereits unter 9.3.2.4.a angeführten Meta-Analyse von Interventionsstudien zur primären und zur sekundären Prävention von *Ramsden* et al. (2010, EK Ia) zeigte eine alleinige Erhöhung der n-6 Fettsäuren-Zufuhr keinen Effekt auf das Risiko für die kombinierten Endpunkte nicht-tödlicher Herzinfarkt und KHK-Mortalität (RR = 1,13; 95 % CI 0,84; 1,53)

Die Meta-Analyse von randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien von *Chowdhury* et al. (2014, EK Ia) zeigte, dass eine Supplementation mit n-6 Fettsäuren keinen Zusammenhang mit dem KHK-Risiko hat. Ebenfalls konnte kein Zusammenhang zwischen

der n-6 Fettsäuren-Zufuhr aus Lebensmitteln und der n-6 Fettsäuren-Konzentration der Biomarkerdaten und dem KHK-Risiko ermittelt werden (Chowdhury et al. 2014, EK IIa). Wie bereits in 9.3.2.2 erwähnt, wurde diese Studie rasch mit mehreren Einwänden zu den Ergebnissen konfrontiert (Dawczynski et al. 2014, Willett et al. 2014).

Eine Meta-Analyse von 3 Kohortenstudien (Primärprävention) ermittelte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Zufuhr von LA und dem Risiko für das Auftreten einer KHK (RR = 1,05; 95 % CI 0,92; 1,20); die KHK-Mortalität war jedoch in der höchsten (versus niedrigsten) Zufuhrgruppe signifikant erhöht (RR = 1,25; 95 % CI 1,02; 1,52) (Skeaff & Miller 2009, EK IIa). Die Ergebnisse der beiden größeren der 3 eingeschlossenen Studien stimmten gut überein, die Unterschiede zwischen der höchsten und niedrigsten Zufuhrgruppe waren jedoch in den Einzelstudien statistisch nicht signifikant.

Weiterhin fand man in einer Meta-Analyse von 5 prospektiven Studien bei Personen mit um 5 % höheren Werten von LA in den Cholesterolestern des Plasmas als Biomarker ein um 9 % reduziertes Risiko für KHK (RR = 0,91; 95% CI 0,84; 0,98) (de Goede et al. 2013, EK IIa).

Eine Meta-Analyse von 13 Kohortenstudien mit mehr als 300 000 Teilnehmenden ergab in den Gruppen mit der höchsten Zufuhr von LA ein um 15 % signifikant niedrigeres Risiko für Herzinfarkt (RR = 0,85; 95 % CI 0,78; 0,92) sowie ein um 21 % signifikant niedrigeres Risiko für tödlichen Herzinfarkt (RR = 0,79; 95 % CI 0,71; 0,89) beim Vergleich mit den Gruppen mit der niedrigsten Zufuhr von LA. Wenn in der Ernährung 5 En% SFA durch die gleiche Menge LA ersetzt wurden, sank das Risiko für Herzinfarkt signifikant um 9 % (RR = 0,91; 95 % CI 0,87; 0,96) und das Risiko für tödlichen Herzinfarkt signifikant um 13 % (RR = 0,87; 95 % CI 0,82; 0,94) (Farvid et al. 2014, EK IIa).

Die Ableitung der Evidenz für die Primärprävention beruht auf den Ergebnissen aus Kohortenstudien, insbesondere der jüngsten Meta-Analyse von *Farvid* et al. mit der umfassendsten Datenlage. Die vorliegenden Interventionsstudien wurden in der überwiegenden Mehrzahl an Patienten durchgeführt (Sekundärprävention) und einige dieser Studien weisen erhebliche methodische Kritikpunkte auf.

Mit möglicher Evidenz senkt eine vermehrte Zufuhr von n-6 Fettsäuren das Risiko für das Auftreten einer KHK.

c) n-3 Fettsäuren

Die wichtigsten n-3 Fettsäuren in der Humanernährung sind Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) im Fisch und α -Linolensäure (ALA) in Pflanzenölen. Biologisch wirksamer sind die ersten beiden, deren Synthese im Körper des Menschen aus ALA durch ein bestimmtes Verhältnis von Linolsäure zu ALA in der Nahrung erleichtert wird (Wolfram 1997, de Lorgeril & Salen 2003).

α -Linolensäure

Die aus Norwegen vorliegende Interventionsstudie zur Primärprävention durch Zulage von 10 ml Leinöl, entsprechend 5,5 g ALA, pro Tag über 1 Jahr, zeigte keine Reduktion des

KHK-Risikos (Natvig et al. 1968, EK Ib). Als Erklärung dafür wurde der hohe Fischverzehr in Norwegen angeführt, der eventuell keine weitere Reduktion des KHK-Risikos zulässt (Mozaffarian & Rimm 2006, EK Ia). In einer finnischen Interventionsstudie zur primären Prävention wurde durch den Austausch von Milchfett gegen Sojaöl die Zufuhr von ALA auf 5,6 g pro Tag erhöht und bei den Männern die Häufigkeit der KHK signifikant gesenkt (Turpeinen 1979, EK Ib), bei den Frauen hingegen nicht (Miettinen et al. 1983, EK Ib).

Die Meta-Analyse von randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien von Chowdhury et al. (2014, EK Ia) zeigte, dass eine Supplementation mit ALA keinen Zusammenhang mit dem KHK-Risiko hat. Ebenfalls konnte kein Zusammenhang zwischen der ALA-Zufuhr aus Lebensmitteln und der ALA-Konzentration der Biomarkerdaten und dem KHK-Risiko ermittelt werden (Chowdhury et al. 2014, EK IIa).

Eine Meta-Analyse von 5 prospektiven Kohortenstudien (Primärprävention) fand bei einer hohen ALA-Zufuhr eine Verringerung der KHK-Mortalität um 21 %, die allerdings nicht signifikant war (Brouwer et al. 2004, EK IIa).

Eine Meta-Analyse aus dem Jahre 2009 mit 4 Kohortenstudien (Primärprävention) ermittelte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Zufuhr von ALA und dem Risiko für KHK oder KHK-Mortalität (Skeaff & Miller 2009, EK IIa).

In der Meta-Analyse von Mente et al. (2009, EK IIa) mit Berücksichtigung von ebenfalls 4 Kohortenstudien zur Primärprävention von KHK beeinflusste die ALA-Zufuhr das Risiko für KHK nicht (RR = 1,04; 95 % CI 0,86; 1,21).

In der Meta-Analyse von Pan et al. (2012, EK IIa) wurden 27 Beobachtungsstudien einbezogen und eine signifikante Risikosenkung für kardiovaskuläre Ereignisse in der höchsten (versus niedrigsten) ALA-Kategorie (Zufuhr und Biomarker) ermittelt (RR = 0,86; 95 % CI 0,77; 0,97). Es bestand ein signifikant inverser Zusammenhang zwischen der Zufuhr von ALA und dem kardiovaskulären Risiko (13 Studien) (RR = 0,90; 95 % CI 0,81; 0,99). Ein vergleichbarer aber statistisch nicht signifikanter Effektschätzer wurde für den Zusammenhang zwischen Biomarkern der ALA-Zufuhr (17 Studien) und dem kardiovaskulären Risiko ermittelt (RR = 0,80; 95 % CI 0,63; 1,03). Es bestand erhebliche Heterogenität zwischen den Studien. Subanalysen für KHK gesamt oder unterteilt in tödliche oder nicht tödliche KHK zeigten weder für die ALA-Zufuhr noch für ALA-Biomarker signifikante Ergebnisse; die einzige Ausnahme stellte der signifikant inverse Zusammenhang zwischen der ALA-Zufuhr und der KHK-Mortalität dar.

In der Meta-Analyse von 5 prospektiven Studien mit Cholesterolesterfettsäuren im Plasma als Biomarker fand man keine Beziehung zwischen dem KHK-Risiko und der ALA-Zufuhr (de Goede et al. 2013, EK IIa).

Mit möglicher Evidenz senkt eine vermehrte Zufuhr von ALA die KHK-Mortalität.

Langkettige n-3 Fettsäuren

Es liegt eine Vielzahl von Interventionsstudien mit Fisch, Fischöl oder Supplementen langkettiger n-3 Fettsäuren bei Patientengruppen (Sekundärprävention) vor, deren Effekte

auf das KHK-Risiko in vielen Meta-Analysen quantifiziert wurden. An dieser Stelle werden Meta-Analysen aufgeführt, die (mit Ausnahme von Chowdhury et al. 2014, EK Ia) jeweils zumindest eine Primärpräventionsstudie mit in die Auswertung aufgenommen haben. Um auch den Aspekt der Primärprävention zu berücksichtigen, werden diese Primärpräventionsstudien jeweils getrennt vom Gesamtergebnis der Meta-Analyse noch einmal beschrieben. Auf weitere Meta-Analysen von Interventionsstudien (sekundäre Prävention) wird in Absatz 9.3.3 eingegangen.

Darüber hinaus gibt es mehrere Meta-Analysen von Kohortenstudien zur primären Prävention der KHK durch langkettige n-3 Fettsäuren.

In einer Meta-Analyse von *Studer et al.* (2005, EK Ia) wurden 14 randomisierte kontrollierte Interventionsstudien (13 Studien zur Sekundärprävention, 1 Studie zur Primärprävention) zum Einfluss von n-3 Fettsäuren auf die kardiovaskuläre Mortalität untersucht. Das Ergebnis wies eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Mortalität durch n-3 Fettsäuren aus (RR = 0,68; 95 % CI 0,52; 0,90). Die eingeschlossene Studie zur primären Prävention lieferte kein signifikantes Ergebnis, sie ist sehr klein (n = 156) und es trat nur ein Ereignis (1 Todesfall in der Interventionsgruppe, kein Fall in der Kontrollgruppe) im Studienzeitraum auf; ein Quellennachweis zu dieser Studie ist nicht in der Publikation enthalten.

Eine Meta-Analyse von 18 Interventionsstudien zeigte keine signifikant verringerte Häufigkeit des Auftretens von kardiovaskulären Endpunkten durch Gabe von langkettigen n-3 Fettsäuren (*Hooper et al.* 2006, EK Ia). Die Ergebnisse der beiden darin zitierten Studien zur Primärprävention von *Brox et al.* sowie von *Malaguarnera et al.* sind in deren Publikationen nicht enthalten (*Malaguarnera et al.* 1999, *Brox et al.* 2001, EK Ib); eine Darstellung in der Arbeit von *Hooper et al.* (2012) zeigt, dass beide Studien eine extrem geringe Größe und Fallzahl aufwiesen (jeweils 1 kardiovaskuläres Ereignis in jeder Studie).

In der Meta-Analyse von *Mente et al.* (2009, EK Ia) (10 Interventionsstudien, darunter 1 zur Primärprävention) war das Risiko für KHK-Ereignisse mit steigender Zufuhr langkettiger n-3 Fettsäuren signifikant verringert (RR = 0,77; 95 % CI 0,62; 0,91). Die Studie aus dem Bereich Primärprävention (*Yokoyama et al.* 2007, EK Ib) zeigte jeweils keine statistisch signifikanten Effekte von n-3 Fettsäuren auf kardiovaskuläre Endpunkte oder Gesamtmortalität.

In der Auswertung der Ergebnisse von Interventionsstudien von *Skeaff & Miller* (2009, EK Ia) war der Einfluss von Fisch oder langkettigen n-3 Fettsäuren auf das Risiko für KHK-Ereignisse signifikant invers (RR = 0,89; 95 % CI 0,82; 0,98; 6 Studien zur Sekundärprävention, 1 Studie zur Primärprävention); dagegen war der Zusammenhang mit KHK-Mortalität knapp nicht signifikant (RR = 0,88; 95 % CI 0,76; 1,01; 12 Studien, davon 2 zur Primärprävention). Es bestand kein signifikanter Zusammenhang mit dem Risiko für plötzlichen Herztod, tödlichen oder nicht tödlichen Herzinfarkt. Bei Ausschluss der Ergebnisse der DART II-Studie waren die Effektschätzer für KHK-Mortalität oder tödlichen Herzinfarkt statistisch signifikant. Bei den beiden Einzelstudien zur Primärprävention handelte es sich um die bereits oben zitierte Studie von *Yokoyama et al.* (2007, EK Ib) und

die nicht publizierten Ergebnisse von *Brox et al.* (2001, EK Ib); in beiden Studien ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse.

In einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2012 mit Berücksichtigung von maximal 21 Interventionsstudien (maximal 2 Studien zur Primärprävention) verringerte sich nach Intervention mit Fisch bzw. n-3 Fettsäuren das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse um 10 % (RR = 0,90; 95 % CI 0,85; 0,96; 14 Studien), für KHK-Ereignisse (tödlich und nicht tödlich) um 18 % (RR = 0,82; 95 % CI 0,75; 0,90; 12 Studien) und für KHK-Mortalität um 9 % (RR = 0,91; 95 % CI 0,83; 0,99, 13 Studien) (Delgado-Lista et al. 2012, EK Ia). Die Ergebnisse der beiden Primärpräventionsstudien zeigten keinen statistisch signifikanten Effekt der Intervention (Yokoyama et al. 2007, Einvik et al. 2010, EK Ib).

Die Meta-Analyse von *Kotwal et al.* (2012, EK Ia) mit 20 Interventionsstudien untersuchte den Einfluss von n-3 Fettsäuren auf kombinierte kardiovaskuläre Ereignisse und zeigte eine signifikante Risikosenkung für vaskuläre Todesfälle (RR = 0,86; 95% CI 0,75; 0,99; p = 0,03). Neben den Interventionsstudien mit Supplementation von langkettigen n-3 Fettsäuren wurden auch 3 Studien mit Ernährungsintervention berücksichtigt. Drei Studien verfolgten eine primäre Prävention, allerdings ohne signifikanten Erfolg (Yokoyama et al. 2007, Einvik et al. 2010, ORIGIN Trial Investigators et al. 2012, EK Ib).

In der Auswertung von 17 randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien (13 Studien zur Sekundärprävention, 4 Studien mit Personen mit erhöhtem KHK-Risiko) konnte keine signifikante Beeinflussung des KHK-Risikos durch Supplementation mit langkettigen n-3 Fettsäuren festgestellt werden (Chowdhury et al. 2014, EK Ia).

Eine gepoolte Analyse der Ergebnisse von 15 prospektiven Kohortenstudien (Primärprävention) und 4 Interventionsstudien (1 Primärprävention) ergab, dass eine Zufuhr von 250 mg EPA und DHA pro Tag in der primären Prävention das Risiko einer tödlichen KHK um 36 % (95 % CI 20 % – 50 %) signifikant senkte. Höhere Zufuhrmengen gingen mit keiner zusätzlichen Risikosenkung einher (Mozaffarian & Rimm 2006, EK Ia/Ia).

Neuere Meta-Analysen von Kohortenstudien kamen zu ähnlichen Ergebnissen. *Mente et al.* (2009, EK Ia) zeigten eine signifikant inverse Assoziation zwischen der Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren und dem Risiko für KHK (RR = 0,88; 95 % CI 0,77; 0,99) als Ergebnis der Analyse von 12 Kohortenstudien zur Primärprävention.

In der Meta-Analyse von Kohortenstudien durch *Skeaff & Miller* (2009, EK Ia) dagegen war der inverse Zusammenhang zwischen der Zufuhr von Fisch/Fischöl oder langkettigen n-3 Fettsäuren und allen KHK-Ereignissen sowie nicht tödlicher KHK oder plötzlichem Herztod statistisch nicht signifikant. Ein signifikant inverser Zusammenhang bestand aber für tödliche KHK gesamt (RR = 0,82; 95 % CI 0,71; 0,94).

In einer Meta-Analyse von prospektiven Beobachtungsstudien wurden die Wirkungen langkettiger n-3 Fettsäuren untersucht. Anhand der 3 zu einem plötzlichen Herztod vorliegenden Studien konnte gezeigt werden, dass eine Zufuhr von > 250 mg pro Tag im Vergleich zu einer Zufuhr von < 250 mg mit einer signifikanten Reduktion dieses Risikos um 35 % (RR = 0,65; 95 % CI 0,54; 0,79) einhergeht. Die Senkungen des Risikos für tödliche

koronare Ereignisse und für nicht tödliche koronare Ereignisse waren in den dazu vorliegenden 5 Studien nicht signifikant (Musa-Veloso et al. 2011, EK IIa).

In einer Meta-Analyse von 8 prospektiven Beobachtungsstudien ergab sich eine signifikante Beziehung zwischen einer ansteigenden Zufuhr von EPA und DHA bis zu 200 mg pro Tag und einem abfallenden Risiko für kardiale, kardiovaskuläre und plötzliche Todesfälle (RR = 0,64; 95% CI 0,46; 0,89) (Trikalinos et al. 2012, EK IIa).

Eine Meta-Analyse von Beobachtungsstudien fand ein signifikant erniedrigtes KHK-Risiko bei erhöhter Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren (RR = 0,87; 95 % CI 0,78; 0,97) (Chowdhury et al. 2014, EK IIa).

Andere prospektive Studien benutzten Plasmafettsäuren als zuverlässige Biomarker für die Fettsäurezufuhr und stellten damit Beziehungen zu kardiovaskulären Ereignissen her. So wurde zum Beispiel in einer prospektiven Kohortenstudie in Finnland in der Quartile mit den höchsten Werten für DHA und DPA im Serum das signifikant geringste Risiko für ein akutes koronares Ereignis festgestellt (RR = 0,44; 95 % CI 0,11; 0,65) (Rissanen et al. 2000, EK IIb).

In einer prospektiven Beobachtung von Teilnehmenden der *Physicians' Health Study* ging der höchste Gehalt an langkettigen n-3 Fettsäuren im Vollblut mit dem signifikant niedrigsten Risiko eines plötzlichen Herztods einher (RR = 0,10; 95 % CI 0,02; 0,48) (Albert et al. 2002, EK IIb).

Ebenso fand man in einer in die *Cardiovascular Health Study* eingebetteten Fall-Kontroll-Studie bei Personen mit höheren Werten von EPA und DHA in den Plasmaphospholipiden ein signifikant geringeres Risiko für eine tödliche KHK (RR = 0,32; 95 % CI 0,13; 0,78) (Lemaitre et al. 2003, EK IIb).

Auch eine Studie mit Analyse von Fettsäuren in Fettgewebeproben zeigte ein signifikant geringeres Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten (RR = 0,77; 95% CI 0,63; 0,94) mit steigenden Konzentrationen von DPA und DHA (Primärprävention) (Woodward et al. 2011, EK IIb).

Eine Kohortenstudie mit Senioren beiderlei Geschlechts im Alter von im Durchschnitt 74 Jahren mit Fettsäureanalysen in den Plasmaphospholipiden als Biomarker zeigte eine signifikant geringere kardiovaskuläre Mortalität mit steigenden Konzentrationen von EPA (RR = 0,72; 95% CI 0,54; 0,96) und von DHA (RR = 0,66; 95% CI 0,49; 0,89). Für die Gesamtmortalität war das Risiko ebenfalls signifikant niedriger (Mozaffarian et al. 2013, EK IIb).

In der Meta-Analyse von 5 prospektiven Studien mit Cholesterolesterfettsäuren im Plasma als Biomarker fand man keine signifikante Senkung des KHK-Risikos in Verbindung mit den langkettigen n-3 Fettsäuren EPA und DHA (de Goede et al. 2013, EK IIa).

Eine Meta-Analyse von Beobachtungsstudien mit Fettsäuren als Biomarker fand für langkettige n-3 Fettsäuren keine signifikante Beziehung zum KHK-Risiko (Chowdhury et al. 2014, EK IIa).

Auf der Basis der Ergebnisse von Kohortenstudien zur Primärprävention von KHK wird folgende Schlussfolgerung gezogen:

*Die Evidenz für eine primäre Prävention der KHK durch Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren wird als **wahrscheinlich** eingestuft. Dies gilt zumindest für eine Zufuhr von bis zu 250 mg EPA und DHA pro Tag. Diese Bewertung ist unabhängig von den aktuellen negativen Ergebnissen der Interventionsstudien zur sekundären Prävention der KHK durch Supplementation von langkettigen n-3 Fettsäure-Äthylestern (Chowdhury et al. 2014) gültig.*

9.3.2.5 trans-Fettsäuren

trans-Fettsäuren (TFA) in der Ernährung des Menschen stammen aus industriellen teilweise gehärteten Pflanzenfetten/ölen (IP-TFA) und aus Fett von Wiederkäuern (R-TFA). Über ihren unter 9.3.1 beschriebenen Einfluss auf die Plasmalipide und -lipoproteine könnte das KHK-Risiko mit steigender Zufuhr ansteigen (Mozaffarian & Clarke 2009). Dazu gibt es nur Kohortenstudien, da sich Interventionsstudien am Menschen aus ethischen Gründen verbieten. Mögliche Unterschiede in den biologischen Wirkungen von trans-Fettsäuren aus bearbeiteten Pflanzenfetten und aus Fetten von Wiederkäuern und deren Konsequenz auf das KHK-Risiko sind zu klären.

Im Jahr 2009 wurden 3 Meta-Analysen von Kohortenstudien zum Zusammenhang zwischen der trans-Fettsäuren-Zufuhr und dem KHK-Risiko publiziert.

In der Meta-Analyse von *Mozaffarian et al.* (2009, EK IIa) zeigte der ermittelte Effektschätzer aus den Ergebnissen von 4 vorliegenden prospektiven Kohortenstudien (Primärprävention) eine statistisch signifikante Erhöhung der KHK-Ereignisse mit zunehmender trans-Fettsäuren-Zufuhr. Pro 2 En% mehr trans-Fettsäuren (im Austausch gegen Kohlenhydrate) stieg das Risiko um 23 % (RR = 1,23; 95 % CI 1,11; 1,37) an. In einer gepoolten Analyse von 2 Kohortenstudien (Primärprävention) wurde errechnet, dass ein Anstieg der Zufuhr von trans-Fettsäuren um 2 En% auf Kosten von SFA, MUFA oder PUFA zu einem Anstieg des KHK-Risikos um 20 % (RR = 1,20; 95 % CI 1,07; 1,34), 27% (RR = 1,27; 95 % CI 1,14; 1,42) beziehungsweise 32 % (RR = 1,32; 95 % CI 1,17; 1,49) führte.

In der Meta-Analyse von *Mente et al.* (2009, EK IIa) wurde eine Risikoerhöhung für KHK um 32 % (RR = 1,32; 95 % CI 1,16; 1,48) errechnet, wenn die KHK-Ereignisse in 4 prospektiven Kohortenstudien (Primärprävention) in der höchsten versus niedrigsten trans-Fettsäuren-Zufuhrgruppe verglichen wurden.

Skeaff & Miller (2009, EK IIa) wiesen in ihrer Meta-Analyse von 5 Kohortenstudien (Primärprävention) separate Schätzer für alle KHK-Ereignisse und KHK-Mortalität aus. Die Ergebnisse zeigten in der höchsten (versus niedrigsten) Zufuhrkategorie für trans-Fettsäuren ein relatives Risiko von RR = 1,25 (95 % CI 1,07; 1,46) für alle KHK-Ereignisse und von RR = 1,32 (95 % CI 1,08; 1,61) für tödliche KHK.

Eine Meta-Analyse von Beobachtungsstudien fand für trans-Fettsäuren ein signifikant erhöhtes KHK-Risiko (RR = 1,16; 95 % CI 1,06; 1,27) (Chowdhury et al. 2014, EK IIa).

In einer Meta-Analyse von 8 Kohortenstudien (Primärprävention) wurde eine signifikante Risikoerhöhung von 22 % bzw. 24 % in der höchsten (versus niedrigsten) Zufuhrgruppe von trans-Fettsäuren für KHK (RR = 1,22; 95% CI 1,08; 1,38) bzw. tödliche KHK (RR = 1,24; 96% CI 1,07; 1,43) ermittelt. In dieser Auswertung wurde auch der Versuch unternommen, die Effekte von R-TFA und IP-TFA getrennt zu betrachten. Die Zufuhr von R-TFA beeinflusste das Risiko für KHK nicht (RR = 0,92; 95 % CI 0,76; 1,11) (4 Studien zu Gesamt-KHK, 1 Studie zu tödlicher KHK). Dagegen lag das gepoolte relative Risiko für eine hohe IP-TFA-Zufuhr deutlich über 1, erreichte aber keine statistische Signifikanz (RR = 1,21; 95 % CI 0,97; 1,50; 2 Studien zu Gesamt-KHK, 1 Studie zu tödlicher KHK) (Bendsen et al. 2011, EK IIa). Aufgrund der wenigen Studien ist das Ergebnis instabil, der fehlende Effekt für R-TFA könnte auch an der deutlich niedrigeren Zufuhr (verglichen mit der Höhe der IP-TFA-Zufuhr) liegen.

Epidemiologische Studien, in denen trans-Fettsäuren in Biomaterialien (Fettgewebe, Plasmaphospholipide, Erythrozyten) als Biomarker der trans-Fettsäuren-Zufuhr gemessen wurden, sind sehr heterogen und weisen meist ein retrospektives Fall-Kontroll-Studiendesign auf. Die Ergebnisse sind uneinheitlich und zeigen entweder ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten mit steigenden Konzentrationen von trans-Fettsäuren oder keinen Zusammenhang (Mozaffarian et al. 2009).

*Die Evidenz für eine Erhöhung des KHK-Risikos durch trans-Fettsäuren insgesamt wird in der primären Prävention als **wahrscheinlich** bewertet.*

*Für eine unterschiedliche Wirkung von trans-Fettsäuren aus bearbeiteten Pflanzenfetten und aus Fetten von Wiederkäuern auf das KHK-Risiko ist die Evidenz **unzureichend**.*

9.3.2.6 Sonstiges

Eine erhöhte Zufuhr von Cholesterin mit der Nahrung stand in einigen Kohortenstudien in einer signifikanten Beziehung zu einem erhöhten Herzinfarkttrisiko (Shekelle et al. 1981, McGee et al. 1984, Shekelle & Stamler 1989, Kromhout et al. 1995, EK IIb). Diese signifikante Beziehung wurde in einer gemeinsamen Nachauswertung von 4 Studien mit einer Dauer von 10 bis 20 Jahren mit einem signifikant erhöhten KHK-Risiko (RR = 1,3; 95 % CI 1,1; 1,5) bei einer um 200 mg pro 1000 kcal erhöhten Cholesterinzufuhr noch einmal bestätigt (Stamler & Shekelle 1988, EK IIa). In der *Ireland-Boston Diet-Heart Study* lag bei den Koronartodesfällen eine signifikant höhere Cholesterinzufuhr vor (Kushi et al. 1985, EK IIb).

In anderen Kohortenstudien (Morris et al. 1977, Kromhout & de Lezenne Coulander 1984, Posner et al. 1991, Ascherio et al. 1996, Esrey et al. 1996, Hu et al. 1997, Pietinen et al. 1997, EK IIb) war diese Beziehung nicht signifikant. Nur bei einem Teil der älteren Studien wurde eine ausreichende Korrektur für Störfaktoren durchgeführt.

*Mit **möglicher** Evidenz besteht beim Gesunden kein Zusammenhang zwischen der Cholesterinzufuhr und dem KHK-Risiko.*

9.3.3 Quantität und Qualität der Zufuhr von Nahrungsfett und -fettsäuren und sekundäre Prävention der KHK

Die meisten der durchgeführten Interventionsstudien zur Fettreduktion oder -modifikation wurden an Patienten mit KHK oder an Hochrisikopersonen durchgeführt. Die aufgeführten Ergebnisse aus Meta-Analysen zu den Effekten einer Fettreduktion oder -modifikation zeigen daher eher die Ergebnisse der Intervention in der Sekundär- als in der Primärprävention. Bei der Ableitung der Evidenz für die Primärprävention wurden daher die Ergebnisse aus den Meta-Analysen von Interventionsstudien nur zum Teil mit berücksichtigt. Bei voller Berücksichtigung würde sich für mehrere Ernährungsfaktoren eine härtere Evidenz für die Sekundärprävention ableiten lassen. Dies betrifft Gesamtfett, SFA und PUFA.

In einer Meta-Analyse von 11 randomisierten kontrollierten Interventionsstudien zum Einfluss von n-3 Fettsäuren (über Ernährung oder als Supplemente) auf das KHK-Risiko bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit zeigte sich ein signifikant geringeres Risiko für tödlichen Herzinfarkt (RR = 0,7; 95 % CI 0,6; 0,8) und plötzlichen Herztod (RR = 0,7; 95 % CI 0,6; 0,9) nach Gabe von n-3 Fettsäuren (Bucher et al. 2002).

Eine Meta-Analyse mit ausschließlicher Analyse von Studien zur Sekundärprävention von KHK durch Gabe von langkettigen n-3 Fettsäuren als Supplemente berichtete über signifikant reduzierte kardiovaskuläre Mortalität (RR = 0,87; 95 % CI 0,79; 0,95), plötzlichen Herztod (RR = 0,87; 95 % CI 0,76; 0,99) und nicht tödliche KHK-Ereignisse (RR = 0,92 95 % CI 0,85; 0,99) (Marik & Varon 2009, EK Ia).

Nach den Ergebnissen der Meta-Analyse von León et al. (2009) mit 11 Interventionsstudien mit Fischölgabe, verringerte sich das Risiko für KHK-Mortalität um 20 % (RR = 0,80; 95 % CI 0,69; 0,92). Es bestand keine klare Dosis-Wirkungsbeziehung für EPA oder DHA. Ein Zusammenhang der Fischöl-Gabe mit dem Auftreten von Arrhythmien oder mit der Gesamtmortalität war nicht nachweisbar.

In einer Meta-Analyse mit 14 Interventionsstudien korrelierte eine ansteigende Zufuhr von EPA/DHA mit einem sinkenden Risiko für kardiale Mortalität (RR = 0,89; 95% CI 0,83; 0,96) (Trikalinos et al. 2012).

Zwei kürzlich publizierte Meta-Analysen von Interventionsstudien berichten über die Wirksamkeit von langkettigen n-3 Fettsäuren. Eine Meta-Analyse von 11 Interventionsstudien mit insgesamt über 15 000 Patienten ergab eine signifikante Reduktion des Risikos für kardiale Todesfälle (RR = 0,68; 95% CI 0,56; 0,83), plötzliche kardiale Todesfälle (RR = 0,67; 95 % CI 0,52; 0,87) und Herzinfarkt (RR = 0,75; 95 % CI 0,63; 0,88) (Casula et al. 2013). Eine weitere Meta-Analyse von 14 Interventionsstudien mit über 16 000 Patienten ergab eine signifikante Reduktion des Risikos für die kardiale Mortalität (RR = 0,88; 95 % CI 0,80; 0,96; p = 0,003) und den plötzlichen Herztod (RR = 0,86; 95 % CI 0,76; 0,98; p = 0,03), während das Risiko für größere kardiovaskuläre Ereignisse nicht signifikant beeinflusst wurde (Wen et al. 2014).

Einige neuere Interventionsstudien zur Sekundärprävention mit langkettigen n-3 Fettsäuren, speziell als Supplement mit isolierten langkettigen n-3 Fettsäuren als Äthylester, zeigten keine signifikanten Effekte auf das KHK-Risiko (Filion et al. 2010, Chen et al. 2011, Kwak et al. 2012, Rizos et al. 2012).

In einer Interventionsstudie mit 12 536 Patienten mit beeinträchtigter Glukoseverwertung zeigte die tägliche Gabe von 900 mg langkettigen n-3 Fettsäuren (als Äthylester) im Vergleich zu Placebogabe keinen signifikanten Einfluss auf die kardiovaskuläre Mortalität (ORIGIN Trial Investigators et al. 2012).

In einer im Jahr 2013 publizierten Interventionsstudie mit über 12 000 Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko führte die Zufuhr von 1 g langkettigen n-3 Fettsäure-Äthylestern pro Tag im Vergleich zur gleichen Menge Olivenöl über 5 Jahre zu keinem signifikanten Unterschied im Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse oder Todesfälle. Zu einer möglichen Behandlung mit Statinen werden keine Angaben gemacht (Risk and Prevention Study Collaborative Group et al. 2013).

In einer Meta-Analyse von 4 Interventionsstudien wurde der Einfluss des Austausches von SFA speziell durch LA zur Sekundärprävention der KHK untersucht. Die Ergebnisse zeigten einen statistisch nicht signifikanten Trend zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Mortalität (RR = 1,27; 95 % CI 0,98; 1,65) und KHK-Mortalität (RR = 1,33; 95 % CI 0,99; 1,79) mit steigendem Ersatz von SFA durch LA (Ramsden et al. 2013).

Als Erklärungsmöglichkeiten für die negativen Ergebnisse wurden der Einsatz von isolierten Fettsäureäthylestern der langkettigen n-3 Fettsäuren im Gegensatz zu Fischölen, eine unterschiedliche Qualität und Dosierung der langkettigen n-3 Fettsäuren, die zu kurze Dauer eines Teils der Studien, zu geringe Fallzahlen und die gleichzeitig zunehmend bessere Therapie der Patienten, insbesondere mit Statinen, angeführt (Deckelbaum & Calder 2012, Hu & Manson 2012, Bilato 2013, Galli & Brenna 2013, Lewis 2013, Calder 2014). Im *Alpha Omega Trial* zeigte die getrennte Auswertung von Patienten mit und ohne Statinen einen Unterschied in der Wirksamkeit von n-3 Fettsäuren. Bei Patienten mit Statinen bewirkte eine zusätzliche Gabe von n-3 Fettsäuren keine Reduktion der kardialen Ereignisse, während bei Patienten ohne Statine nur 9 % der Patienten mit langkettigen n-3 Fettsäuren ein kardiales Ereignis erleben mussten im Vergleich zu 18 % in der Placebogruppe (RR = 0,46; 95% CI 0,21; 1,01; p = 0,051) (Eussen et al. 2012).

Ziel der Sekundärprävention der KHK ist eine Vermeidung des Wiederauftretens einer klinisch behandlungsbedürftigen KHK. Da sich eine KHK aber kontinuierlich über die Zeit entwickelt, spielen dieselben Ernährungs- und Lebensstilfaktoren eine Rolle wie bei der Primärprävention. Bei der Sekundärprävention handelt es sich jedoch um Personen mit einem sehr viel höheren Risiko für das Wiederauftreten einer klinisch manifesten KHK, bei denen eine intensivere Prävention nötig und sinnvoll ist. Neben einer effektiven Arzneimitteltherapie sind Lebensstiländerungen die Hauptansatzpunkte. Im Bereich Ernährung sind in den verschiedenen evidenzbasierten Leitlinien der nationalen und internationalen Fachgesellschaften einhellig Anweisungen zum Austausch von SFA gegen

PUFA sowie zur Erhöhung des Verzehrs von (fettem) Fisch und einer somit erreichten Steigerung der Zufuhr langkettiger n-3 PUFA enthalten (Redberg et al. 2009, Perk et al. 2012).

9.4 Unterscheiden sich Strategien zur Primärprävention der KHK von solchen zur Sekundärprävention (Ernährungstherapie)?

Strategien zur primären Prävention der KHK richten sich an die gesamte Bevölkerung und können deshalb nicht mit der gleichen Intensität umgesetzt werden wie eine gezielte Ernährungstherapie bei einzelnen Patienten mit KHK. Die Unterschiede zwischen primärer Prävention und Therapie durch Ernährung liegen deshalb in der Intensität der Maßnahmen, aber nicht in der Qualität. Aufgrund der langfristigen Entwicklung einer KHK sind in der Primärprävention die Effekte erst nach längerer Zeit zu erwarten. In der Sekundärprävention treten auf dem Boden bereits bestehender arteriosklerotischer Veränderungen die Effekte schneller und möglicherweise stärker auf.

9.5 Bewertung der Evidenz für die Fettzufuhr zur Primärprävention der KHK

Die Ergebnisse der Kohortenstudien zur primären Prävention sprechen, unterstützt durch die in klinischen, tierexperimentellen, biochemischen und molekularbiologischen Untersuchungen abgesicherten Wirkungsmechanismen, dafür, dass durch eine Optimierung der Fettzufuhr mit einer erfolgreichen primären Prävention der KHK gerechnet werden kann. Dabei ist eine alleinige Erhöhung der n-6 Fettsäuren möglicherweise nicht wirksam, wohingegen die Kombination einer Erhöhung der n-6 und n-3 Fettsäuren mit einem Austausch gegen SFA das KHK-Risiko senkt. MUFA und Kohlenhydrate bieten im Gegensatz zur Kombination von n-6 und n-3 Fettsäuren keine Ansätze für eine antiatherogene Wirkung, weshalb ein unkontrollierter Austausch von SFA, der zur Energieadjustierung im Wesentlichen gegen MUFA und Kohlenhydrate erfolgen muss, keinen Effekt zeigt.

Nach den vorliegenden Befunden erhöht Cholesterol in der Nahrung bei Gesunden das KHK-Risiko mit möglicher Evidenz nicht, es gibt jedoch Hinweise, wonach Eikonsum mit einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert ist (Djoussé & Gaziano 2008). Für ein gewisses Risikopotenzial von vermehrtem Nahrungscholesterol spricht auch die Verdickung des Intima-Media-Bereichs der Karotisarterie des Gesunden in Abhängigkeit von der Cholesterolzufuhr (Markus et al. 1997) und die Erhöhung des KHK-Risikos durch erhöhten Eikonsum beim Diabetiker (Shin et al. 2013). Diese Befunde werden durch pathophysiologische Argumente wie erhöhte postprandiale Lipämie oder vermehrte Oxidationsneigung der LDL-Partikel untermauert (Spence et al. 2010).

Die Aussagen der Kohortenstudien werden in aller Regel durch die Ergebnisse der wenigen Interventionsstudien zur **primären Prävention** der KHK unterstützt. Insbesondere die Ergebnisse der (klinischen) Interventionsstudien zur **sekundären Prävention** der KHK sprechen für die Wirksamkeit einer Modifikation der Fettqualität in oben genannter Art.

Das Argument, dass die bei Patienten mit sekundärer Prävention erreichten Erfolge nicht auf gesunde Menschen übertragbar sind, kann nur bedingt gelten, da auch die klinisch „noch gesunden“ Menschen im Alter von über 50 Jahren, die an den Studien zur primären Prävention der KHK teilnehmen, in einem nennenswerten Prozentsatz bereits kalzifizierte Atherome an den Koronararterien haben (Allison et al. 2004). Bei den betreffenden Personen ist also eine (primäre) Prävention streng betrachtet bereits eine sekundäre Prävention.

Im Einzelnen wurden folgende Bewertungen vorgenommen:

*Für die Gesamtfettzufuhr (ohne Beachtung der Fettqualität) ergibt sich eine **wahrscheinliche** Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang mit dem Auftreten von KHK im Bereich der Primärprävention. Diese Schlussfolgerung wurde vor dem Hintergrund gezogen, dass die Evidenz aus Interventionsstudien überwiegend auf Studien zur Sekundärprävention der KHK beruht (s. 9.3.2.1).*

*Die Evidenz für eine primäre Prävention der KHK durch eine Verringerung der Zufuhr von SFA im Austausch gegen PUFA wird als **wahrscheinlich** bewertet (s. 9.3.2.2).*

*Die Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang zwischen dem KHK-Risiko und einer Verringerung der Zufuhr von SFA im Austausch gegen MUFA oder Kohlenhydrate wird als **möglich** bewertet (s. 9.3.2.2).*

*Die Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang zwischen dem KHK-Risiko und einer Verringerung der Zufuhr von SFA (ohne gezielten Austausch gegen andere Energieträger) wird als **möglich** bewertet (s. 9.3.2.2).*

*Für die primäre Prävention der KHK durch MUFA (ohne trans-Fettsäuren) besteht eine **mögliche** Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang (s. 9.3.2.3).*

*Die Evidenz für eine primäre Prävention der KHK durch eine Erhöhung der Zufuhr von PUFA bei gleichzeitiger Senkung der SFA-Zufuhr (und damit eine Erhöhung des P:S-Quotienten der Nahrung) wird als **wahrscheinlich** eingestuft. Dabei hat sich für den Austausch von SFA die Verwendung einer Mischung von n-3 und n-6 Fettsäuren koronarprotektiv als besonders wirksam erwiesen (s. 9.3.2.4.a).*

*Die Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang zwischen der primären Prävention der KHK und einer Erhöhung der Zufuhr von PUFA ohne Austausch gegen SFA wird als **möglich** bewertet (s. 9.3.2.4.a).*

*Mit **möglicher** Evidenz senkt eine vermehrte Zufuhr von n-6 Fettsäuren das Risiko für das Auftreten einer KHK (s. 9.3.2.4.b).*

*Mit **möglicher** Evidenz senkt eine vermehrte Zufuhr von ALA die KHK-Mortalität (s. 9.3.2.4.c).*

*Die Evidenz für eine primäre Prävention der KHK durch Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren wird als **wahrscheinlich** eingestuft. Dies gilt zumindest für eine Zufuhr von bis zu 250 mg EPA und DHA pro Tag. Diese Bewertung ist unabhängig von den aktuellen negativen Ergebnissen der Interventionsstudien zur sekundären Prävention der KHK durch*

Supplementation von langkettigen n-3 Fettsäure-Äthylestern (Chowdhury et al. 2014) gültig (s. 9.3.2.4.c).

*Die Evidenz für eine Erhöhung des KHK-Risikos durch trans-Fettsäuren insgesamt wird in der primären Prävention als **wahrscheinlich** bewertet (s. 9.3.2.5).*

*Für eine unterschiedliche Wirkung von trans-Fettsäuren aus bearbeiteten Pflanzenfetten und aus Fetten von Wiederkäuern auf das KHK-Risiko ist die Evidenz **unzureichend** (s. 9.3.2.5).*

*Mit **möglicher** Evidenz besteht beim Gesunden kein Zusammenhang zwischen der Cholesterolfzufuhr und dem KHK-Risiko (s. 9.3.2.6).*

9.6 Forschungsbedarf

Wenngleich zur Bedeutung von bestimmten Fettsäuren in der Nahrung für die Entwicklung einer KHK wahrscheinliche bzw. mögliche Evidenzen vorliegen, sind weitere Studien notwendig.

SFA haben einen negativen Einfluss auf das Lipoproteinprofil im Plasma und erhöhen im Vergleich zu PUFA das Koronarrisiko. Der ungünstige Einfluss von SFA auf das Koronarrisiko ist jedoch in Kohorten- und Interventionsstudien nicht immer einheitlich signifikant. Studien an Frauen sind deutlich unterrepräsentiert. Über den Einfluss von geradzahigen SFA auf das KHK-Risiko hinaus ist der der ungeradzahigen und verzweigt-kettigen SFA als Minorcomponenten noch weitgehend unbekannt. Ihre Wirkungen sollten auch im Kontext unterschiedlicher Nahrungsquellen zur Berücksichtigung von Matrixeffekten (de Oliveira Otto et al. 2012) untersucht werden.

Im Rahmen einer mediterranen Ernährung wird für die Ölsäure eine koronarprotektive Wirkung postuliert. Nach den Ergebnissen der Kohortenstudien besteht aber für eine präventive Wirkung von MUFA bei isolierter Betrachtung dieser Fettsäuren eine mögliche Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang. Hier sind weitere Untersuchungen notwendig.

PUFA insgesamt sollten nicht mehr Gegenstand von Untersuchungen sein, da eine solche Fettsäurengруппierung zu schlecht charakterisiert ist und nicht mehr den heutigen Kenntnissen um die differenzierten Wirkungen von n-3 und n-6 Fettsäuren gerecht werden kann.

n-6 Fettsäuren haben in einigen Kohorten- und Interventionsstudien koronarprotektive Wirkungen gezeigt, in anderen nicht. In zukünftigen Studien sollte die Wirkung einzelner Fettsäuren, z. B. von Linolsäure als isolierter Fettsäure, untersucht werden.

Es besteht wahrscheinliche Evidenz, dass der Austausch eines Teils der SFA durch eine Mischung von n-6 und n-3 Fettsäuren koronarprotektiv wirkt, dabei ist aber über die notwendigen absoluten Mengen und das Verhältnis dieser beiden PUFA-Arten zu wenig bekannt.

Die Evidenz für die koronarprotektive Wirkung von ALA ist in der primären Prävention nur als möglich einzustufen, deshalb sind weitere, insbesondere randomisierte und kontrollierte

Interventionsstudien, und ein Vergleich der Wirksamkeit mit derer langkettiger n-3 Fettsäuren, notwendig.

Der Konversionsfaktor von ALA zu den langkettigen n-3 Fettsäuren (EPA und DHA) und darauf einwirkende Einflussfaktoren, z. B. das Verhältnis von LA zu ALA oder die gleichzeitige Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren in der Nahrung, sind nicht ausreichend charakterisiert.

Auch die Aussagekraft der Konzentration von n-6 und n-3 Fettsäuren im Plasma oder in Geweben als Biomarker für das Koronarrisiko (z. B. Omega-3 Index; Harris 2010) sollte in klinischen und epidemiologischen Untersuchungen noch weiter untermauert werden.

Es besteht wahrscheinliche Evidenz, dass langkettige n-3 Fettsäuren (EPA und DHA) im Fisch und als Supplement in der primären Prävention die Koronar- und Gesamtmortalität senken. Es ist aber noch nicht geklärt, ob zwischen der Wirksamkeit von Fisch und isolierten langkettigen n-3 Fettsäuren, z. B. als Äthylester, Unterschiede bestehen. In den vorliegenden Studien mit Fisch findet man nur unzureichende Angaben über Art und Zubereitung der verwendeten Fische und damit auch ungenaue Angaben zur präventiv wirksamen Menge der langkettigen n-3 Fettsäuren. Es ist ungeklärt, ob zwischen EPA und DHA Unterschiede in der präventiven Wirkung bestehen und ob ein bestimmtes Verhältnis zwischen diesen beiden Fettsäuren eingehalten werden sollte.

Für die atherogene Wirkung von trans-Fettsäuren als Fettsäuregruppe insgesamt besteht eine wahrscheinliche Evidenz. Es muss jedoch noch geklärt werden, ob zwischen den einzelnen Isomeren der trans-Fettsäuren, z. B. trans-Fettsäuren aus Fetten von Wiederkäuern und solchen aus bearbeiteten Pflanzenfetten, Unterschiede in den biologischen Wirkungen bestehen.

Die vermehrte Zufuhr von Cholesterin mit der Nahrung erhöht nach den bisherigen Befunden mit möglicher Evidenz das Risiko für eine KHK nicht, dennoch sollten wegen der vom Verzehr von Eiern bekannten Hinweise auf eine mögliche Erhöhung der Gesamtmortalität weitere Beobachtungsstudien zum Einfluss der Cholesterinzufuhr auf das KHK-Risiko durchgeführt werden.

9.7 Literatur

Ahrens EH Jr, Hirsch J, Peterson ML et al.: Symposium on significance of lowered cholesterol levels. *JAMA* 170 (1959) 2198–2203

Albert CM, Campos H, Stampfer MJ et al.: Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *New Engl J Med* 346 (2002) 1113–1118

Allison MA, Criqui MH, Wright CM: Patterns and risk factors for systemic calcified atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24 (2004) 331–336

Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL et al.: Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: cohort follow up study in the United States. *BMJ* 313 (1996) 84–90

Bendsen NT, Christensen R, Bartels EM et al.: Consumption of industrial and ruminant trans fatty acids and risk of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 65 (2011) 773–783

- Bilato C: n-3 fatty acids and cardiovascular disease: the story is not over yet. *Aging Clin Exp Res* 25 (2013) 357–363
- Brouwer IA, Katan MB, Zock PL: Dietary alpha-linolenic acid is associated with reduced risk of fatal coronary heart disease, but increased prostate cancer risk: a meta-analysis. *J Nutr* 134 (2004) 919–922
- Brown AA, Hu FB: Dietary modulation of endothelial function: implications for cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 73 (2001) 673–686
- Brox J, Olausson K, Osterud B et al.: A long-term seal- and cod-liver-oil supplementation in hypercholesterolemic subjects. *Lipids* 36 (2001) 7–13
- Bucher HC, Hengstler P, Schindler C et al.: n-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 112 (2002) 298–304
- Calder PC: Very long chain omega-3 (n-3) fatty acids and human health. *Eur J Lipid Sci Technol* 116 (2014) 1280–1300
- Casula M, Soranna D, Catapano AL et al.: Long-term effect of high dose omega-3 fatty acid supplementation for secondary prevention of cardiovascular outcomes: A meta-analysis of randomized, placebo controlled trials [corrected]. *Atheroscler Suppl* 14 (2013) 243–215
- Chen Q, Cheng LQ, Xiao TH et al.: Effects of omega-3 fatty acid for sudden cardiac death prevention in patients with cardiovascular disease: a contemporary meta-analysis of randomized, controlled trials. *Cardiovasc Drugs Ther* 25 (2011) 259–265
- Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S et al.: Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 160 (2014) 398–408
- Clarke R, Frost C, Collins R et al.: Dietary lipids and blood cholesterol: quantitative meta-analysis of metabolic ward studies. *BMJ* 11 (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
- Dawczynski C, Kleber ME, März W et al.: Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk. *Ann Intern Med* 161 (2014) 453–454
- De Caterina R, Liao JK, Libby P: Fatty acid modulation of endothelial activation. *Am J Clin Nutr* 71, Suppl 1 (2000) S213–S223
- Deckelbaum RJ, Calder PC: Different outcomes for omega-3 heart trials: why? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 15 (2012) 97–98
- de Goede J, Verschuren WM, Boer JM et al.: n-6 and n-3 fatty acid cholesteryl esters in relation to fatal CHD in a Dutch adult population: a nested case-control study and meta-analysis. *PLoS One* 8 (2013) doi: 10.1371/journal.pone.0059408
- Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Lopez-Miranda J et al.: Long chain omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a systematic review. *Br J Nutr* 107, Suppl 2 (2012) S201–S213
- de Lorgeril M, Salen P: Dietary prevention of coronary heart disease: Focus on omega-6/omega-3 essential fatty acid balance. In: Simopoulos AP, Cleland LG (Hrsg.): *Omega-6/omega-3 essential fatty acid ratio: The scientific evidence*. World Rev Nutr Diet. Karger, Basel, 92. Auflage (2003) 57–73
- de Oliveira Otto MC, Mozaffarian D, Kromhout D et al.: Dietary intake of saturated fat by food source and incident cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Clin Nutr* 96 (2012) 397–404
- Djoussé L, Gaziano JM: Egg consumption in relation to cardiovascular disease and mortality: the Physicians' Health Study. *Am J Clin Nutr* 87 (2008) 964–969
- Dyerberg J, Bang HO, Hjorne N: Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am J Clin Nutr* 28 (1975) 958–966
- Einvik G, Klemsdal TO, Sandvik L et al.: A randomized clinical trial on n-3 polyunsaturated fatty acids supplementation and all-cause mortality in elderly men at high cardiovascular risk. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 17 (2010) 588–592

- Endres S, Ghorbani R, Kelley VE et al.: The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med* 320 (1989) 265–271
- Esrey KL, Joseph L, Grover SA: Relationship between dietary intake and coronary heart disease mortality: lipid research clinics prevalence follow-up study. *J Clin Epidemiol* 49 (1996) 211–216
- Eussen SR, Geleijnse JM, Giltay EJ et al.: Effects of n-3 fatty acids on major cardiovascular events in statin users and non-users with a history of myocardial infarction. *Eur Heart J* 33 (2012) 1582–1588
- Farvid MS, Ding M, Pan A et al.: Dietary linoleic acid and risk of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation* 130 (2014) 1568–1578
- Filion KB, El Khoury F, Bielinski M et al.: Omega-3 fatty acids in high-risk cardiovascular patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 10 (2010) doi: 10.1186/1471-2261-10-24
- Fuentes F, Lopez-Miranda J, Sanchez E et al.: Mediterranean and low-fat diets improve endothelial function in hypercholesterolemic men. *Ann Intern Med* 134 (2001) 1115–1119
- Galli C, Brenna JT: Omega-3 fatty acid supplementation and cardiovascular disease events. *JAMA* 309 (2013) 28–29
- Harris WS: n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 65, Suppl 5 (1997) S1645–S1654
- Harris WS: The omega-3 index: clinical utility for therapeutic intervention. *Curr Cardiol Rep* 12 (2010) 503–508
- Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 360 (2002) 23–33
- Hooper L, Thompson RL, Harrison RA et al.: Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 332 (2006) 752–760
- 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.
- Howard BV, Van Horn L, Hsia J et al.: Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 295 (2006) 655–666
- Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE et al.: Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 337 (1997) 1491–1499
- Hu FB, Manson JE: Omega-3 fatty acids and secondary prevention of cardiovascular disease – is it just a fish tale?: comment on “Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease”. *Arch Intern Med* 172 (2012) 694–696
- Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL et al.: Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr* 89 (2009) 1425–143
- Jakobsen MU, Dethlefsen C, Joensen AM et al.: Intake of carbohydrates compared with intake of saturated fatty acids and risk of myocardial infarction: importance of the glycemic index. *Am J Clin Nutr* 91 (2010) 1764–1768
- Jump DB, Clarke SD: Regulation of gene expression by dietary fat. *Annu Rev Nutr* 19 (1999) 63–90
- Kaminski WE, Jendraschak E, Kiefl R et al.: Dietary omega-3 fatty acids lower levels of platelet-derived growth factor mRNA in human mononuclear cells. *Blood* 81 (1993) 1871–1879
- Katsiki N, Manes C: Is there a role for supplemented antioxidants in the prevention of atherosclerosis? *Clin Nutr* 28 (2009) 3–9
- Keys A: Coronary heart disease in seven countries. 1970. *Nutrition* 13 (1997) 250–252

- Khot UN, Khot MB, Bajzer CT et al.: Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 290 (2003) 898–904.
- Kotwal S, Jun M, Sullivan D et al.: Omega 3 Fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 5 (2012) 808–818
- Kris-Etherton PM: Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 100 (1999) 1253–1258
- Kromhout D, de Lezenne Coulander C: Diet, prevalence and 10-year mortality from coronary heart disease in 871 middle-aged men: the Zutphen Study. *Am J Epidemiol* 119 (1984) 733–741
- Kromhout D, Menotti A, Bloemberg B et al.: Dietary saturated and trans fatty acids and cholesterol and 25-year mortality from coronary heart disease: the Seven Countries Study. *Prev Med* 24 (1995) 308–315
- Kushi LH, Lew RA, Stare FJ et al.: Diet and 20-year mortality from coronary heart disease: the Ireland-Boston Diet-Heart Study. *N Engl J Med* 312 (1985) 811–818
- Kwak SM, Myung SK, Lee YJ et al.: Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 172 (2012) 686–694
- Leaf A, Kang JX, Xiao YF et al.: Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. *Circulation* 107 (2003) 2646–2652
- Lefevre M, Kris-Etheron PM, Zhao G et al.: Dietary fatty acids, hemostasis, and cardiovascular disease risk. *J Am Diet Assoc* 104 (2004) 410–419
- Lemaitre RN, King IB, Mozaffarian D et al.: n-3 Polyunsaturated fatty acids, fatal ischemic heart disease, and nonfatal myocardial infarction in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Am J Clin Nutr* 77 (2003) 319–325
- León H, Shibata MC, Sivakumaran S et al.: Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review. *BMJ* 337 (2009) doi: 10.1136/bmj.a2931
- Lewis EJ: Omega-3 fatty acid supplementation and cardiovascular disease events. *JAMA* 309 (2013) 27
- Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M et al.: Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 114 (2006) 82–96
- Linsel-Nitschke P, Götz A, Erdmann J et al.: 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
- Malaguarnera M, Restuccia N, Di Fazio I et al.: Fish oil treatment of interferon-alpha-induced dyslipidaemia: study in patients with chronic hepatitis C. *Biodrugs* 11 (1999) 285–291
- Marik PE, Varon J: Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review. *Clin Cardiol* 32 (2009) 365–372
- Markus RA, Mack WJ, Azen SP et al.: Influence of lifestyle modification on atherosclerotic progression determined by ultrasonographic change in the common carotid intima-media thickness. *Am J Clin Nutr* 65 (1997) 1000–1004
- McGee DL, Reed DM, Yano K et al.: Ten-year incidence of coronary heart disease in the Honolulu Heart Program: relationship to nutrient intake. *Am J Epidemiol* 119 (1984) 667–676
- 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
- Mente A, de Koning L, Shannon HS et al.: A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 169 (2009) 659–669
- Miettinen M, Turpeinen O, Karvonen MJ et al.: Dietary prevention of coronary heart disease in women: The Finnish mental hospital study. *Int J Epidemiol* 12 (1983) 17–25

- Morris JN, Marr JW, Clayton DG: Diet and heart: a postscript. *BMJ* 2 (1977) 1307–1314
- Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ et al.: Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *J Am Coll Cardiol* 43 (2004) 900–921
- Mozaffarian D, Rimm EB: Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA* 296 (2006) 1885–1899
- Mozaffarian D, Aro A, Willett WC: Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr* 63, Suppl 2 (2009) S5–S21
- 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
- Mozaffarian D, Micha R, Wallace S: Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 23 (2010) doi: 10.1371/journal.pmed.1000252.
- Mozaffarian D, Lemaitre RN, King IB et al.: Plasma phospholipid long-chain ω -3 fatty acids and total and cause-specific mortality in older adults: a cohort study. *Ann Intern Med* 158 (2013) 515–525
- Musa-Veloso K, Binns MA, Kocenas A et al.: Impact of low v. moderate intakes of long-chain n-3 fatty acids on risk of coronary heart disease. *Br J Nutr* 106 (2011) 1129–1141
- Natvig H, Borchgrevink CF, Dedichen J et al.: A controlled trial of the effect of linolenic acid on incidence of coronary heart disease. The Norwegian Vegetable Oil Experiment of 1965-66. *Scand J Clin Lab Invest* 105 (1968) 1–20
- Nestel PJ, Pomeroy SE, Sasahara T et al.: Arterial compliance in obese subjects is improved with dietary plant n-3 fatty acid from flaxseed oil despite increased LDL oxidizability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 7 (1997) 1163–1170
- Nestel PJ: Fish oil and cardiovascular disease: lipids and arterial function. *Am J Clin Nutr* 71, Suppl 1 (2000) S228–S231
- ORIGIN Trial Investigators, Bosch J, Gerstein HC et al.: n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* 367 (2012) 309–318
- Ozkanlar S, Akcay F: Antioxidant vitamins in atherosclerosis – animal experiments and clinical studies. *Adv Clin Exp Med* 21 (2012) 115–123
- Pan A, Chen M, Chowdhury R et al.: α -Linolenic acid and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 96 (2012) 1262–1273
- Pearson TA, Blair SN, Daniels SR et al.: AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update: consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* 106 (2002) 388–391
- Perk J, De Backer G, Gohlke H et al.: 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
- Pietinen P, Ascherio A, Korhonen P et al.: Intake of fatty acids and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish men. The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Am J Epidemiol* 145 (1997) 876–887
- Posner BM, Cobb JL, Belanger AJ et al.: Dietary lipid predictors of coronary heart disease in men. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 151 (1991) 1181–1187
- Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G et al.: Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 370 (2007) 1829–1839
- Ramsden CE, Hibbeln JR, Majchrzak SF et al.: n-6 fatty acid-specific and mixed polyunsaturate dietary interventions have different effects on CHD risk: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 104 (2010) 1586–1600

Ramsden CE, Zamora D, Leelarthaepin B et al.: Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of coronary heart disease and death: evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis. *BMJ* 346 (2013) doi: 10.1136/bmj.e8707

Redberg RF, Benjamin EJ, Bittner V et al.: AHA/ACCF [corrected] 2009 performance measures for primary prevention of cardiovascular disease in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on performance measures (writing committee to develop performance measures for primary prevention of cardiovascular disease): developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; and Preventive Cardiovascular Nurses Association: endorsed by the American College of Preventive Medicine, American College of Sports Medicine, and Society for Women's Health Research. *Circulation* 120 (2009) 1296–1336

Rexrode KM, Manson JE: Antioxidants and coronary heart disease: observational studies. *J Cardiovasc Risk* 3 (1996) 363–367

Risk and Prevention Study Collaborative Group, Roncaglioni MC, Tombesi M et al.: n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 368 (2013) 1800–1808

Rissanen T, Voutilainen S, Nyyssonen K et al.: Fish oil-derived fatty acids, docosahexaenoic acid and docosapentaenoic acid, and the risk of acute coronary events: the Kuopio ischaemic heart disease risk factor study. *Circulation* 102 (2000) 2677–2679

Rizos EC, Ntzani EE, Bika E et al.: Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 308 (2012) 1024–1033

RKI (Robert Koch-Institut) (Hrsg): Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2010«. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin (2012)

Saynor R, Gillott T: Changes in blood lipids and fibrinogen with a note on safety in a long term study on the effects of n-3 fatty acids in subjects receiving fish oil supplements and followed for seven years. *Lipids* 27 (1992) 533–538

Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA et al.: The pathogenesis of atherosclerosis: an overview. *Clin Cardiol* 14, Suppl 1 (1991) S1–S16

Schwingshackl L, Hoffmann G: Monounsaturated fatty acids, olive oil and health status: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Lipids Health Dis* 13 (2014) doi: 10.1186/1476-511X-13-154

Shekelle RB, Shryock AM, Paul O et al.: Diet, serum cholesterol, and death from coronary heart disease: the Western Electric Study. *N Engl J Med* 304 (1981) 65–70

Shekelle RB, Stamler J: Dietary cholesterol and ischaemic heart disease. *Lancet* 27 (1989) 1177–1179

Shin JY, Xun P, Nakamura Y et al.: Egg consumption in relation to risk of cardiovascular disease and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 98 (2013) 146–159

Simopoulos AP, Leaf A, Salem N Jr: Workshop statement on the essentiality of and recommended dietary intakes for omega-6 and omega-3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 63 (2000) 119–121

Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB et al.: Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 91 (2010) 535–546

Skeaff CM, Miller J: Dietary fat and coronary heart disease: summary of evidence from prospective cohort and randomised controlled trials. *Ann Nutr Metab* 55 (2009) 173–201

Spence JD, Jenkins DJ, Davignon J: Dietary cholesterol and egg yolks: not for patients at risk of vascular disease. *Can J Cardiol* 26 (2010) 336–339

Stamler J, Shekelle R: Dietary cholesterol and human coronary heart disease. The epidemiologic evidence. *Arch Pathol Lab Med* 112 (1988) 1032–1040

Statistisches Bundesamt: Gesundheit – Todesursachen in Deutschland 2013. Fachserie 12, Reihe 4. Wiesbaden (2014)

- Studer M, Briel M, Leimenstoll B et al.: Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Intern Med* 165 (2005) 725–730
- Temme EH, Mensink RP, Hornstra G: Effects of diets enriched in lauric, palmitic or oleic acids on blood coagulation and fibrinolysis. *Thromb Haemost* 81 (1999) 259–263
- Terano T, Hirai A, Hamazaki T et al.: Effect of oral administration of highly purified eicosapentaenoic acid on platelet function, blood viscosity and red cell deformability in healthy human subjects. *Atherosclerosis* 46 (1983) 321–331
- Thies F, Garry JMC, Yaqoob P et al.: Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet* 361 (2003) 477–485
- Thomson MJ, Puntmann V, Kaski JC: Atherosclerosis and oxidant stress: the end of the road for antioxidant vitamin treatment? *Cardiovasc Drugs Ther* 21 (2007) 195–210
- Trikalinos TA, Lee J, Moorthy D et al.: Effects of eicosapentaenoic acid and docosahexanoic acid on mortality across diverse settings: systematic review and meta-analysis of randomized trials and prospective cohorts: nutritional research series, Vol 4. AHRQ Technical Reviews (2012)
- Turpeinen O: Effect of cholesterol-lowering diet on mortality from coronary heart disease and other causes. *Circulation* 59 (1979) 1–7
- Van Horn L, McCoin M, Kris-Etherton PM et al.: The evidence for dietary prevention and treatment of cardiovascular disease. *J Am Diet Assoc* 108 (2008) 287–331
- Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK et al.: Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 361 (2003) 2017–2023
- 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
- Wen YT, Dai JH, Gao Q: Effects of omega-3 fatty acid on major cardiovascular events and mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 24 (2014) 470–475
- WHO (World Health Organisation): Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. WHO Technical Report Series 916 (2003)
- Wijendran V, Hayes KC: Dietary n-6 and n-3 fatty acid balance and cardiovascular health. *Annu Rev Nutr* 24 (2004) 597–615
- Willett WC, Stampfer MJ, Sacks FM: Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk. *Ann Intern Med* 161 (2014) 453
- Wolfram G: Was sind und wie wirken ω -3-Fettsäuren? Struktur, Stoffwechsel und Wirkungsmechanismen von ω -3-Fettsäuren in der Prävention kardiovaskulärer Krankheiten. *Ernährungs-Umschau* 44 (1997) S36–S41
- Wolfram G: Ernährungstherapie. In: Schwandt P, Parhofer KG (Hrsg.): *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen*. Schattauer Verlag, Stuttgart, 3. Auflage (2007) 656–716
- Woodcock BE, Smith E, Lambert WH et al.: Beneficial effect of fish oil on blood viscosity in peripheral vascular disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 288 (1984) 592–594
- Woodward M, Tunstall-Pedoe H, Batty GD et al.: The prognostic value of adipose tissue fatty acids for incident cardiovascular disease: results from 3944 subjects in the Scottish Heart Health Extended Cohort Study. *Eur Heart J* 32 (2011) 1416–1423
- Yokoyama M, Origasa H, Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators et al.: Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 369 (2007) 1090–1098