

Milchfett ist bekannt für seinen hohen Anteil an gesättigten Fettsäuren; es besteht allerdings auch zu etwa einem Viertel aus Ölsäure sowie zu einem beträchtlichen Anteil aus kurz- und mittelkettigen Fettsäuren. Letztere verbessern die Insulinsensitivität. Eine Erhöhung des Gehaltes an mehrfach ungesättigten Fettsäuren ist nur durch Supplementation möglich.

Mit langkettigen Omega-3-Fettsäuren supplementierte Milchprodukte in der Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen



Christine Dawczynski*

*Institut für Ernährungswissenschaften der Friedrich-Schiller-Universität, Jena
E-Mail: bójage@uni-jena.de

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass mit Ausnahme des in der Danksagung erwähnten Sachverhalts kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Einführung

Prinzipiell ist es möglich, durch spezielle Fütterung den Anteil an Ölsäure im Milchfett zuungunsten der Palmitinsäure zu verändern; eine signifikante Anreicherung mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren gelingt dagegen aufgrund der besonderen Verdauungsverhältnisse der Milchkuh auf diesem Wege nicht. Um die anerkannten Vorteile der Milch bzw. daraus hergestellter Produkte – hoher Kalziumgehalt und hohe Eiweißqualität mit teilweise blutdrucksenkenden Eigenschaften – besser für die Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen zu nutzen, ist eine Anreicherung des Milchfettes mit langkettigen mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren (n-3-LC-PUFA) sinnvoll.

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren (polyunsaturated fatty acids, PUFA) enthalten zwei oder mehr Doppelbindungen im Molekül und werden nach der Stellung der ersten Doppelbindung vom Methylende in n-9-, n-6- und n-3-PUFA unterteilt. Linolsäure (C18:2, n-6, LA) und α -Linolensäure (C18:3, n-3, ALA) sind aufgrund der bei Säugetieren fehlenden Δ -12- bzw. Δ -15-Desaturase essenziell für ein gesundes Wachstum und die Entwicklung des Menschen [1]. Bestimmte Pflanzenöle (z. B. Raps-, Lein-, Walnuss-

öl) sind natürliche Quellen für pflanzliche n-3-PUFA. Fettreiche Kaltwasserfische (z. B. Tunfisch, Hering, Lachs) enthalten die n-3-LC-PUFA Eicosapentaensäure (C20:5, n-3, EPA), Docosapentaensäure (C22:5, n-3, DPA) und Docosahexaensäure (C22:6, n-3, DHA).

Bei unseren Vorfahren (Jäger und Sammler) lag das Verhältnis von n-6- zu n-3-Fettsäuren in der Nahrung vermutlich bei 1:1 bis 2:1. Durch die weit verbreitete Verwendung von LA-reichen Pflanzenölen (z. B. Sonnenblumen-, Maiskeimöl) und Margarinen sowie die Fütterung von Getreide an Schlachttiere in den westlichen Industrieländern stieg die Aufnahme von n-6-PUFA in den letzten 100 Jahren stark an.

In Deutschland und den USA liegt die durchschnittliche Aufnahme von n-3-LC-PUFA bei 0,1–0,3 g pro Tag [2, 3]. Der Arbeitskreis Omega-3 empfiehlt gesunden Menschen eine tägliche Aufnahme von mehr als 0,3 g n-3-LC-PUFA [4]. Zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen wird von der ISSFAL eine minimale Zufuhr von 0,5 g n-3-LC-PUFA/d festgesetzt [5]. Die American Heart Association empfiehlt eine tägliche Aufnahme von 1 g n-3-LC-PUFA zur sekundären Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen [6].



Prof. Dr. Gerhard Jahreis*



Das Milchfett ist Lieferant für gesättigte Fettsäuren, Ölsäure sowie mittel- und kurzkettige Fettsäuren

Koronare Herzerkrankungen (KHK) sind die Haupttodesursache in Europa. In den europäischen Ländern sterben pro Jahr 4,35 Mio. Menschen an KHK [7]. Folglich steht die Prävention bzw. die Senkung der Risikofaktoren im Mittelpunkt des öffentlichen Interesses. Ein Austausch von gesättigten Fettsäuren (saturated fatty acids, SFA) gegen PUFA, insbesondere n-3-LC-PUFA (EPA und DHA) wird dabei als besonders wichtig erachtet [8, 9].

Die Wirksamkeit der n-3-LC-PUFA in der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen erfolgt aufgrund der nachfolgend beschriebenen Effekte, welche durch eine Vielzahl von Studien belegt werden:

- Verbesserung der Funktionen des Gefäßendothels [10]
- Verminderung der Thrombozytenaggregation und -adhäsion → Thrombosegefahr sinkt [11]
- Reduktion von Herzrhythmusstörungen [12–14]
- Verbesserung des Blutlipidprofils
- Senkung der Serumtriglyzeride, insbesondere bei Hypertriglyceridämie [15–17]
- Erhöhung des HDL-Cholesterols [16, 18, 19]
- Erhöhung der Plaquestabilität [20]
- Entzündungshemmung [21–24]

Wichtige Studien zur präventiven Wirkung von n-3-LC-PUFA sind im Infokasten auf S. 620 zusammengestellt.

Humaninterventionsstudie mit n-3-LC-PUFA angereicherten Milchprodukten

Milchprodukte sind aufgrund ihres Vitamin- und Mineralstoffgehaltes ein wichtiger Bestandteil der westlichen

Ernährung [29]. Die Zufuhr an n-3-LC-PUFA liegt unterhalb der Empfehlungen. Daher wurde in den vorliegenden Studien ein Joghurt verabreicht, dessen Milchfettanteil zum Teil durch Fischöl ersetzt wurde. Das Präventions- bzw. Therapiepotential

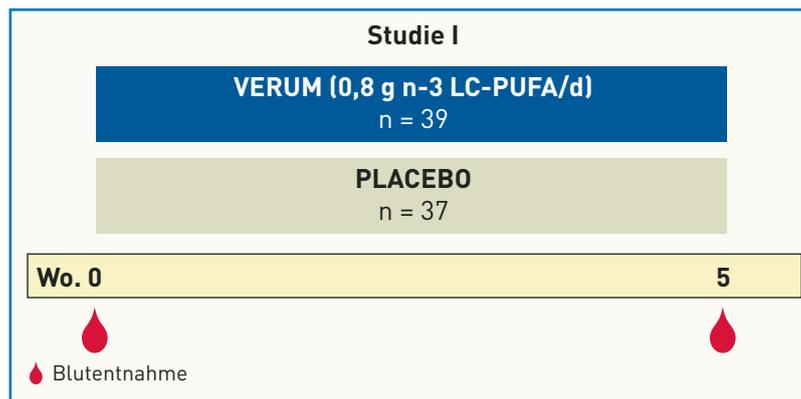


Abb. 1: Design der Humaninterventionsstudie I

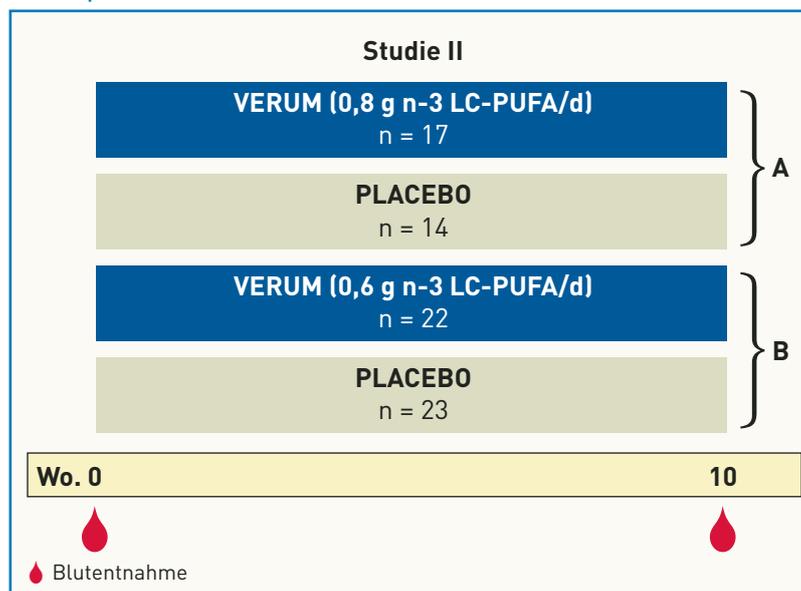


Abb. 2: Design der Humaninterventionsstudie II

dieses n-3-LC-PUFA-angereicherten Joghurts wurde durch die Humaninterventionsstudien untersucht.

Das Fischöl wurde als spezifisch entwickelte Emulsion in den Joghurt eingebracht, so dass dieses Produkt geschmacklich nicht vom Placebo-Produkt zu unterscheiden war. Alle Studienprodukte wurden einheitlich neutral verpackt; sowohl für die Probanden als auch für den Prüfartz war die Gruppeneinteilung unbekannt.

Studiendesign

An der randomisierten (nach Alter, Geschlecht), doppelblinden Placebo-kontrollierten **Humaninterventionsstudie I** im Parallel-Design nahmen 76 Probanden teil (Einschlusskriterien: Männer, Frauen; Alter 25–80 Jahre, TAG [Triacylglycerol] ≥ 150 mg/dl [1,7 mmol/l]; Ausschlusskriterien: extrem hohe sportliche Aktivität [täglich]; Alkoholabusus [täglich]; Einnahme von Medikamenten zur Blutverdünnung, Lipidsenker, Glucocorticoide, Nahrungsergänzungsmittel [n-3 Fettsäuren, Vitamin E]; Begleiterkrankungen [Diabetes mellitus, Schilddrüsenfunktionsstörungen Hyper- bzw. Hypothyreose], Hypercholesterinämie aufgrund eines genetischen Defektes [familiäre Vorbelastung], Laktoseintoleranz, Kuhmilchweißallergie).

In dieser Studie sollte geprüft werden, inwieweit in relativ kurzer Zeit eine Beeinflussung der Blutfettwerte durch n-3-LC-PUFA möglich ist. Die Probanden verzehrten über 5 Wochen täglich einen „Interventionsjoghurt“ mit 0,8 g n-3-LC-PUFA/125 g Joghurt (3 % Fett in der Frischmasse (i. d. FM) bzw. einen Vergleichsjoghurt ohne n-3-LC-PUFA (3 % Fett i. d. FM; ♦ Tabelle 1; ♦ Abbildung 1).

In **Studie II** wurde die Dauer der Supplementationsphasen auf 10 Wochen erhöht. Die Probanden erhielten wiederum 0,8 g n-3-LC-PUFA in 125 g Joghurt (3 % Fett i. d. FM) sowie einen entsprechenden Vergleichsjoghurt (3 % Fett i. d. FM; ♦ Abbildung 2, Teilstudie A).

Vor dem Hintergrund, die tägliche Fettaufnahme zu reduzieren bzw. den oxidativen Stress durch die Aufnahme von n-3-LC-PUFA zu minimieren, sollte des Weiteren geprüft werden, wie sich der Verzehr von 0,6 g n-3-LC-PUFA in 125 g Joghurt (< 2,5 % Fett i. d. FM) bzw. eines entsprechenden Vergleichsjoghurts (< 2,5 % Fett i. d. FM;

Untersuchungen zur kardioprotektiven Wirkung von n-3-LC-PUFA

Die *GISSI-Prevenzione Investigators* [25] untersuchten den Effekt einer Supplementation von n-3-LC-PUFA (850 mg EPA+DHA/d), von Vitamin E (300 mg/d) und von einer Kombination beider Supplemente gegenüber einer Kontrollgruppe ohne Supplemente über 3,5 Jahre an insgesamt 11 324 Probanden, die bereits einen Herzinfarkt erlitten hatten (vor ≤ 3 Monaten). Infolge der Intervention mit n-3-LC-PUFA, nicht aber mit Vitamin E, konnte eine signifikante Senkung der Gesamtmortalität beobachtet werden (relative Risikoreduktion um 20 %), wobei die Rate der nicht-tödlichen Herzinfarkte und Schlaganfälle unbeeinflusst blieb. Die Ergebnisse verdeutlichten, dass hauptsächlich das Risiko kardiovaskulärer und koronarer Todesfälle sowie des plötzlichen Herztodes gesenkt werden konnte. Im Vergleich zur Kontrollgruppe erfolgte durch die Supplementation mit n-3-LC-PUFA eine leichte, aber statistisch signifikante Senkung der TAG um 3,4 % ($p \leq 0,05$), wobei Gesamtcholesterol, HDL- und LDL-Cholesterol unverändert blieben. Es wurde geschlossen, dass sich eine Supplementation mit n-3-LC-PUFA zur Sekundärprävention nach überstandem Herzinfarkt eignet.

Diese Ergebnisse konnten von der *GISSI-Group* 2008 reproduziert werden [26]. An dieser Untersuchung nahmen 6 975 Patienten mit chronischen Herzkrankheiten teil. Die Probanden verzehrten 1 g Fischöl/d (882 mg EPA+DHA) über 3,9 Jahre. In der n-3-LC-PUFA-Gruppe gab es weniger Todesfälle und herzbedingte Krankenhausaufenthalte, wobei der Unterschied der beiden Gruppen jedoch moderat war.

In der *JELIS-Studie* [27] wurden 18 645 Patienten mit erhöhten Gesamtcholesterolkonzentrationen ($\geq 6,6$ mmol/l) in 2 Gruppen randomisiert (EPA + Statin = EPA-Gruppe; Statin = Kontrolle, 5 Jahre Follow-up). Im Vergleich zur Kontrollgruppe konnte in der EPA-Gruppe das Eintreten kardiovaskulärer Ereignisse (plötzlicher Herztod, fataler bzw. nicht-fataler Myokardinfarkt) um 19 % reduziert werden ($p \leq 0,01$). Die Unterteilung dieser Studienpopulation in Patienten, die bereits kardiovaskuläre Ereignisse hatten, und Patienten ohne kardiovaskuläre Vorgeschichte zeigte, dass das Eintreten kardiovaskulärer Ereignisse (plötzlicher Herztod, fataler bzw. nicht-fataler Myokardinfarkt) in der EPA-Gruppe bei Patienten mit bereits durchlebten kardiovaskulären Erkrankungen um 19 % reduziert wurde ($p \leq 0,05$). Bei den Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen erfolgte eine Risikoreduktion um 18 % in der EPA-Gruppe, wobei dieser Effekt nicht signifikant war ($p \leq 0,1$).

Die Mehrzahl der Literaturdaten belegt die Wirksamkeit von n-3-LC-PUFA in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen, wobei es auch Studien gibt, in denen dieser Effekt nicht gezeigt werden konnte. *SENGES et al.* [28] präsentierten auf der 75. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie eine Doppelblind-Studie mit 3 827 Herzinfarkt-Patienten aus 104 Zentren in Deutschland. Die Studienteilnehmer erhielten eine Leitlinien-gerechte Infarkttherapie, eine Gruppe wurde zusätzlich mit hochgereinigtem n-3-LC-PUFA behandelt. In dieser Studie zeigte die Intervention mit n-3-LC-PUFA keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten des plötzlichen Herztodes (primärer Endpunkt) oder eines nicht-tödlichen neuerlichen Herzinfarktes, Schlaganfalls sowie Herzrhythmus-Störungen, Bypass und Katheter-Interventionen oder auf die Gesamtsterblichkeit (sekundäre Endpunkte).

◆ Tabelle 1; ◆ Abbildung 2, Teilstudie B) auf die Blutfettwerte auswirkt.

Die Nüchternblutentnahmen erfolgten jeweils zu Beginn und am Ende der Studienperioden (◆ Abbildungen 1 und 2).

Methoden

Die Bestimmung des Gesamtfettgehaltes in den Studienprodukten erfolgte nach SOXHLETT. Die Proben wurden im Anschluss an den HCl-Aufschluss mit Petrolether im Extraktionsgerät SOXTHERM 2000 extrahiert (Vorschrift: AS § 35 LMBG 06.00-6, 13.05-3, 17.00-4, 44.00-4).

Um die Proben für die gaschromatografische Analyse der Fettsäurenverteilung vorzubereiten, wurden die lipophilen Anteile ebenfalls mittels Petrolether extrahiert, anschließend erfolgte die Methylierung der Proben mit Na-Methylat. Zur Analyse der erhaltenen Fettsäuremethylester (FSME) wurde der Gaschromatograph GC 17A der Firma SHIMADZU (Japan) mit Autoinjektorsystem (AOC-5000) und Flammenionisationsdetektor verwendet. Die Auftrennung der Fettsäuren mit 4–25 Kohlenstoffatomen erfolgte über eine mittelpolare DB-225 ms Säule (Länge: 60 m, Filmdicke: 0,25 µm, innerer Durchmesser: 0,25 mm).

Gesamtcholesterol, HDL- und LDL-Cholesterol sowie TAG wurden enzymatisch mittels kommerziell erhältlicher Kits (Beckmann, Krefeld) und Autoanalyser Synchron LX System (Beckman Coulter) nach den Richtlinien der Internationalen Vereinigung der Klinischen Chemie und Laboratoriumsmedizin bestimmt.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels SPSS Version 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Die Ergebnisse wurden als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. Signifikante Unterschiede innerhalb bzw. zwischen den Gruppen wurden mittels $p \leq 0,05$ gekennzeichnet. Die Normalverteilung der Werte wurde durch den KOLMOGOROV-SMIRNOV-Test geprüft. Mögliche Unterschiede zwischen den Start- und Endwerten der Interventions- bzw. Kontrollgruppen wurden mittels gepaarten T-Tests (zweiseitig) untersucht. Sofern die Werte nicht normalverteilt vorlagen, wurde der WILCOXON-Test verwendet. Um den Unterschied zwischen den Interventionsgruppen und den dazugehörigen Kontrollgruppen zu testen, wurden die Differenzen zwischen Endwert und Startwert beider Gruppen mittels T-Test für unabhängige Stichproben betrachtet.

Ergebnisse

Der Vergleich der 7-tägigen Food-Frequenz-Protokolle, welche jeweils unmittelbar vor der Start- bzw. Endblutabnahme geführt wurden, zeigt, dass die Ernährungsgewohnheiten der Studienteilnehmer im Studienzeitraum nicht verändert wurden. Durch den Verzehr des n-3-LC-PUFA-angereicherten Joghurts konnte bereits nach 5 Wochen eine signifikante Erhöhung des HDL-Cholesterols um ca. 5 % beobachtet werden ($p \leq 0,05$; ◆ Tabelle 2). Durch diese Veränderung erfolgte ein tendenzieller Abfall des LDL/HDL-Verhältnisses (um ca. 2 %; $p \leq 0,1$), während TAG, Gesamt- und LDL-Cholesterol nicht signifikant beeinflusst wurden.

In der Placebophase zeigte sich kein Einfluss auf die Cholesterolkonzentrationen (Gesamt-, HDL-, LDL-Cholesterol). In dieser Phase kam es jedoch zu einem signifikanten Anstieg der TAG (um ca. 20 %; $p \leq 0,01$, ◆ Tabelle 2).

Die HDL-Cholesterolkonzentrationen waren am Ende der Interventionsperiode signifikant höher im Vergleich zur Placebogruppe ($p \leq 0,05$, ◆ Tabelle 2). Des Weiteren lagen die TAG-Werte am Ende der Interventionsperiode signifikant niedriger als am Ende der Vergleichsperiode ($p \leq 0,01$).

Durch die Aufnahme von 0,8 g n-3-LC-PUFA/d in Studie II konnte nach 10 Wochen ebenfalls ein signifikanter Anstieg des HDL-Cholesterols von $1,7 \pm 0,4$ auf $1,9 \pm 0,4$ mmol/l und demzufolge ein signifikanter Abfall des LDL/HDL-Verhältnisses von $2,6 \pm 0,6$ auf $2,3 \pm 0,6$ beobachtet werden ($p \leq 0,01$; ◆ Tabelle 3). Des Weiteren erfolgte in dieser Gruppe ein signifikanter Abfall der TAG von $1,8 \pm 0,6$ auf $1,4 \pm 0,5$ mmol/l ($p \leq 0,01$). In der dazugehörigen Placebogruppe blieben die Cholesterolkonzentrationen unbeeinflusst, wobei die TAG tendenziell abfielen ($p \leq 0,1$). Die analysierten Parameter unterschieden sich am Ende dieser Interventionsperiode nicht signifikant von der dazugehörigen Kontrollgruppe (◆ Tabelle 3).

In der Interventionsgruppe B, in der die Probanden 0,6 g n-3-LC-PUFA/d durch den angereicherten Joghurt aufgenommen haben, wurden ein tendenzieller Anstieg des LDL-Cholesterols (ca. 6 %) sowie ein tendenzieller Abfall der TAG beobachtet (um ca.

	Studie I		Studie II			
	Verum	Placebo	Verum A	Placebo A	Verum B	Placebo B
g FS/ 125 g Joghurt						
EPA (C20:5, n-3)	0,43	0,00	0,44	0,00	0,30	0,00
DPA (C22:5, n-3)	0,06	0,00	0,06	0,00	0,04	0,00
DHA (C22:6, n-3)	0,28	0,00	0,31	0,00	0,21	0,00
Σ n-3-LC-PUFA	0,76	0,01	0,81	0,01	0,55	0,01

Tab. 1: Anteil der n-3-LC-PUFA in den Studienprodukten (Studie I, II)

Parameter	Wochen	Verum	Placebo	p ¹ Verum vs. Placebo
Alter		59,97 ± 9,12	60,94 ± 11,03	
BMI		29,20 ± 5,92	27,62 ± 6,63	
Gesamtcholesterol (mmol/l)	0 5	6,54 ± 0,98 6,59 ± 1,00	6,25 ± 0,88 6,25 ± 0,85	NS
HDL-Cholesterol (mmol/l)	0 5	1,41 ± 0,38 1,47 ± 0,40*	1,36 ± 0,33 1,34 ± 0,31	p ≤ 0,05
LDL-Cholesterol (mmol/l)	0 5	4,11 ± 0,85 4,14 ± 0,82	3,96 ± 0,83 3,87 ± 0,80	NS
LDL/HDL	0 5	3,09 ± 0,98 2,97 ± 0,83 ¹	3,04 ± 0,84 3,02 ± 0,88	NS
TAG (mmol/l)	0 5	2,00 ± 0,87 1,87 ± 0,91	1,83 ± 0,93 2,13 ± 1,05**	p ≤ 0,01

MW ± SD: Mittelwert ± Standardabweichung; ¹p ≤ 0,1; *p ≤ 0,05; **p ≤ 0,01 im Vergleich zum Startwert, NS: nicht signifikant

Tab. 2: Blutlipide zu Beginn sowie nach 5-wöchigem Verzehr der Studienprodukte (Studie I; n = 76)

Parameter	Wochen	Verum	Placebo	p ¹ Verum vs. Placebo
Alter		61,59 ± 11,85	58,00 ± 7,15	
BMI		26,83 ± 3,95	26,14 ± 3,87	
Gesamtcholesterol (mmol/l)	0 10	6,56 ± 1,08 6,60 ± 0,89	6,32 ± 0,88 6,13 ± 0,58	NS
HDL-Cholesterol (mmol/l)	0 10	1,70 ± 0,40 1,86 ± 0,36**	1,47 ± 0,38 1,51 ± 0,30	NS
LDL-Cholesterol (mmol/l)	0 10	4,23 ± 0,94 4,19 ± 0,86	4,06 ± 0,61 4,06 ± 0,61	NS
LDL/HDL	0 10	2,58 ± 0,62 2,33 ± 0,62**	2,94 ± 0,84 2,82 ± 0,87	NS
TAG (mmol/l)	0 10	1,78 ± 0,62 1,44 ± 0,53**	2,18 ± 1,12 1,62 ± 0,38 ¹	NS

MW ± SD Mittelwert ± Standardabweichung; ¹p ≤ 0,1; **p ≤ 0,01 im Vergleich zum Startwert, NS: nicht signifikant

Tab. 3: Blutlipide zu Beginn sowie nach 10-wöchigem Verzehr der Studienprodukte (Studie II A, n = 31)

Parameter	Wochen	Verum	Placebo	p ¹ Verum vs. Placebo
Alter		58,73 ± 6,31	60,96 ± 10,36	
BMI		31,02 ± 6,60	28,52 ± 3,23	
Gesamtcholesterol (mmol/l)	0 10	6,05 ± 1,18 6,09 ± 1,21	5,85 ± 0,80 5,80 ± 0,73	NS
HDL-Cholesterol (mmol/l)	0 10	1,21 ± 0,19 1,26 ± 0,25	1,27 ± 0,30 1,24 ± 0,29	NS
LDL-Cholesterol (mmol/l)	0 10	3,91 ± 1,00 4,10 ± 1,04 ¹	3,70 ± 0,78 3,71 ± 0,72	NS
LDL/HDL	0 10	3,26 ± 0,76 3,32 ± 0,79	3,01 ± 0,69 3,12 ± 0,79	NS
TAG (mmol/l)	0 10	1,99 ± 0,97 1,79 ± 0,86 ¹	1,93 ± 0,78 2,02 ± 0,95	p ≤ 0,01

MW ± SD Mittelwert ± Standardabweichung; ¹p ≤ 0,1 im Vergleich zum Startwert, NS: nicht signifikant

Tab. 4: Blutlipide zu Beginn sowie nach 10-wöchigem Verzehr der Studienprodukte (Studie II B, n = 45)

5 %; $p \leq 0,1$; ♦ Tabelle 4). In der Placebogruppe blieben die untersuchten Parameter unbeeinflusst, wobei in dieser Gruppe ein leichter Anstieg der TAG um ca. 9 % beobachtet wurde. Die TAG-Konzentrationen waren am Ende dieser Interventionsperiode signifikant niedriger als am Ende der dazugehörigen Kontrollgruppe ($p \leq 0,01$; ♦ Tabelle 4).

Diskussion und Fazit

Durch den täglichen Verzehr eines n-3-LC-PUFA-angereicherten Joghurts (0,8 g n-3-LC-PUFA/125 g Joghurt) können Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen gesenkt werden (Senkung der TAG, Erhöhung des HDL-Cholesterols, Senkung des LDL/HDL-Quotienten).

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen weisen daraufhin, dass die beobachteten Effekte dosis- und zeitabhängig erfolgten. Während sich eine Modulation der TAG- und HDL-Cholesterolkonzentrationen sowie des LDL/HDL-Quotienten bereits nach einem relativ kurzen Interventionszeitraum von 5 Wochen andeutet (♦ Tabelle 2), konnten diese Parameter durch die 10-wöchige Intervention signifikant verbessert werden (♦ Tabelle 3).

Durch den Verzehr eines Produktes mit niedrigerem Gehalt an n-3-LC-PUFA (0,6 g n-3-LC-PUFA/125 g Joghurt) konnten diese positiven Effekte auch nach 10-wöchiger Intervention nicht erzielt werden, wobei sich die Senkung der TAG auch in dieser Gruppe andeutet (♦ Tabelle 4).

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Ergebnissen von zwei vorangegangenen doppelblinden, Placebokontrollierten cross-over-Studien mit n-3-PUFA-angereicherten Milchprodukten. Durch den täglichen Verzehr von 2,3 g n-3-PUFA/d (1,4 g EPA+DHA und 1,0 g ALA) über 12 Wochen wurde das HDL-Cholesteroll bei Patienten mit rheumatoider Arthritis erhöht und das Lipoprotein(a) gesenkt ($p \leq 0,05$). Die TAG wurden durch die Intervention leicht gesenkt und in der Placebophase leicht erhöht, wobei sich die TAG-Werte zu



Durch den täglichen Verzehr eines n-3-LC-PUFA-angereicherten Joghurts können Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen gesenkt werden

Beginn der Studie bei allen Probanden im Normalbereich befanden ($p \leq 0,1$ [19]).

Der Verzehr von 3,1 g n-3-PUFA/d (2,9 g EPA+DHA und 0,2 g ALA) über 15 Wochen führte bei milden Hypertriglyzeridämikern ($\text{TAG} \geq 150$ mmol/l) zu einer signifikanten Senkung von Gesamtcholesterol und TAG ($p \leq 0,05$; [30]).

CASLAKE et al. [31] untersuchten den Einfluss einer 8-wöchigen Supplementation von 0,7 g EPA+DHA/d bzw. 1,8 g EPA + DHA/d im Vergleich zu Maiskeimöl. Die Ergebnisse zeigten, dass durch die Aufnahme beider Fischölkonzentrationen eine signifikante Senkung der TAG (um 8,0 bzw. 11,2 %) und VLDL erfolgte, gleichzeitig konnte das HDL-Cholesteroll signifikant erhöht werden ($p < 0,001$).

In der Studie von FONOLLÁ et al. [32] wurden 297 Probanden mit moderatem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen in drei Gruppen randomisiert. Die Probanden erhielten ein Milchgetränk (500 ml/d) über ein Jahr (Gruppe 1: n-3-LC-PUFA-angereicherte Milch (0,33 g n-3-LC-PUFA/500 ml); Gruppe 2: entrahmte Milch;

Gruppe 3: teilentrahmte Milch). Durch die Aufnahme der n-3-LC-PUFA-angereicherten Milch erfolgte ein signifikanter Anstieg des Serumfolatspiegels (58 %) und des HDL-Cholesterols (4 %). Außerdem wurden TAG (10 %), Gesamtcholesterol (4 %), LDL-Cholesteroll (6 %) signifikant gesenkt.

Die Senkung der TAG durch n-3-LC-PUFA wurde durch zahlreiche Studien belegt und konnte in der hier vorgestellten Humaninterventionsstudie reproduziert werden. CULLEN et al. [33] schlussfolgerten aus den Ergebnissen der PROCAM-Studie mit mehr als 19000 Teilnehmern, dass erhöhte TAG-Konzentrationen einen aussagekräftigen und unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse (tödliche und nicht-tödliche Herzinfarkte sowie den plötzlichen Herztod) darstellen. Des Weiteren bedeutet ein LDL/HDL-Quotient > 5 in Kombination mit erhöhten TAG-Werten eine sechsfache Risikoerhöhung für kardiovaskuläre Erkrankungen. Die Erhöhung der TAG-Konzentration um 1,0 mmol/l erhöht das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen

bei Männern um 30 % und bei Frauen sogar um 75 %.

Die TAG-senkende Wirkung kann darauf zurückgeführt werden, dass n-3-LC-PUFA möglicherweise die Freisetzung von Fettsäuren aus dem Fettgewebe hemmen (Lipolyse), so dass in der Leber weniger freie Fettsäuren für die TAG-Bildung zur Verfügung stehen. Außerdem senken n-3-LC-PUFA die Aktivität von TAG-bildenden Enzymen innerhalb der Leber (CoA-Carboxylase, Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase) und fördern die Oxidation der Fettsäuren durch Aktivierung von PPAR α , so dass die hepatische, mitochondriale und peroximale β -Oxidation der Fettsäuren stimuliert wird und letztlich weniger Fettsäuren für die TAG-Bildung zur Verfügung stehen. Des Weiteren erhöhen n-3-LC-PUFA die lipolytische Aktivität im Plasma sowie die TAG-Clearance-Raten. Außerhalb der Leber wird die Umwandlung von n-3-LC-PUFA-reichen VLDL-Partikeln in LDL begünstigt [34, 35].

Die Mehrzahl der Studien dokumentiert die TAG-senkende und HDL-steigernde Wirkung der n-3-LC-PUFA. Jedoch gibt es auch Studien, bei denen diese Wirkungen nicht gezeigt werden konnten. Diese unterschiedlichen Ergebnisse in der Literatur können möglicherweise durch den Einfluss genetischer Polymorphismen erklärt werden. MADDEN et al. [36] konnten zeigen, dass die TAG-senkende Wirkung des Fischöls mit dem Auftreten von Polymorphismen im CD36-Gen zusammenhängt. FONTAINE-BISSON et al. [37] beschrieben, dass der Einfluss des Fischöls auf das HDL-Cholesterin mit Veränderungen im Tumornekrosefaktor- α -Genotyp in Verbindung steht.

Aus den aktuellen Literaturdaten sowie den Ergebnissen der hier vorgestellten Untersuchungen kann geschlossen werden, dass die tägliche Zufuhr von n-3-LC-PUFA Risikofaktoren, z. B. TAG, HDL-Cholesterin, LDL/HDL-Quotient, die unbehandelt langfristig zu kardiovaskulären Erkrankungen führen, senken bzw. verbessern können.

Danksagung

Wir bedanken uns bei der Herzgut-Landmolkerei, Schwarza, für die Herstellung und Bereitstellung der Studienprodukte einschließlich des Omeghurts.

Literatur

1. Arab L (2003) Biomarkers of Fat and Fatty Acid Intake. *American Society of Nutritional Sciences* 133: 925–932
2. DGE. Ernährungsbericht 2004, Hg: Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V., DGE Medien Service, Bonn, 2004
3. Gebauer SK, Psota TL, Harris WS, Kris-Etherton PM (2006): n-3 fatty acid dietary recommendations and food sources to achieve essentiality and cardiovascular benefits. *Am J Clin Nutr* 83: 1526–1535
4. Arbeitskreis Omega-3 (2002) Bedeutung und empfehlenswerte Höhe der Zufuhr langkettiger Omega-3-Fettsäuren. Ein Konsensus des Arbeitskreises Omega-3. *Ernährungs Umschau* 49: 94–98
5. ISSFAL. International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids. Recommendations for dietary intake of polyunsaturated fatty acids in healthy adults, June 2004, (<http://www.issfal.org.uk/images/stories/pdfs/PUFAIntakeReccomdFinalReport.pdf> Zugriff am 26.03.09)
6. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M et al. (2006). Diet and Lifestyle Recommendations Revision 2006: A Scientific Statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 114: 82–96
7. European Heart Health Charter: Für ein gesünderes Europa. www.herzstiftung.de/aktuelles_charta.php (Zugriff am 12.12.07)
8. Ruxton CH, Reed SC, Simpson MJ, Millington KJ (2004) The health benefits of omega-3 polyunsaturated fatty acids: a review of the evidence. *Hum Nutr Diet* 2004; 17:449–459
9. Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL (2009) Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 89: 1425–32
10. Hjerkin EM, Seljeflot I, Ellingsen I (2005) Influence of long-term intervention with dietary counselling, long chain n-3 fatty acid supplements, or both on circulation markers of endothelial activation in men with long-standing hyperlipidemia. *Am J Clin Nutr* 81: 583–589
11. Holub BJ. Clinical Nutrition. 4. Omega-3 fatty acids in Cardiovascular Care. *JAMC* 2002;166:608-615
12. Marchioli R, Barzi F, Bomba E et al. (2002) Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction – Time course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 105:1897–1903
13. Leaf A, Kang JX, Xiao YF, Billman GE (2003) 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: 2646–2652
14. Geelen A, Brouwer A, Schouten EG (2005) Effects of n-3 fatty acids from fish on premature ventricular complexes and heart rate in humans. *Am J Clin Nutr* 81: 416–420
15. McKenney JM, Sica D (2007) Prescription omega-3 fatty acids for the treatment of hypertriglyceridemia. *Am J Health Syst Pharm* 64: 595–605
16. Milte CM, Coates AM, Buckley JD et al. (2008) Dose-dependent effects of docosahexaenoic acid-rich fish oil on erythrocyte docosahexaenoic acid and blood lipid levels. *Br J Nutr* 99: 1083–1088
17. De Roos B, Geelen A, Ross K et al. (2008) Identification of potential serum biomarkers of inflammation and lipid modulation that are altered by fish oil supplementation in healthy volunteers. *Proteomics* 8: 1965–1974
18. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M et al. (2006) Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 189: 19–30
19. Dawczynski C, Schubert R, Hein G et al. Long-term moderate intervention with n-3-LC-PUFA-supplemented dairy products: effects on pathophysiological biomarkers in rheumatoid arthritis. *Br J Nutr* 101: 1517–1526
20. Thies F, Garry JM, Yaqoob P et al. (2003) Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet* 361: 477–485
21. Cleland LG, Proudman SM, Hall C et al. (2003). A biomarker of n-3 compliance in patients taking fish oil for rheumatoid arthritis. *Lipids* 38: 419–424

22. Adam O, Beringer C, Kless T et al. (2003) Anti-inflammatory effects of low arachidonic acid diet and fish oil in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 23: 27–36
23. Adam O (2003) Dietary fatty acids and immune reactions in synovial tissue. *Eur J Med Res* 8: 381–387
24. Calder PC (2006) Polyunsaturated fatty acids and inflammation. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 75: 197–200
25. GISSI-Prevenzione Investigators (1999) Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardio. Lancet* 354: 447–55
26. Gissi-HF Investigators (2008) Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 372: 1223–1230
27. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M et al. (2007) Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 369: 1090–8
28. DGK. 75. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, 16.–18.4.2009, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V., Pressestelle Christiane Limberg 17.04.2009. Mannheim: Senges J. Deutsche Studie: Omega-3-Fettsäuren nach Herzinfarkt ohne Wirkung.
29. Huth PJ, DiRienzo DB, Miller GD (2006) Major scientific advances with dairy foods in nutrition and health. *J Dairy Sci* 89: 1207–1221
30. Dawczynski C, Martin L, Wagner A, Jahreis G (2009) n-3-LC-PUFA-enriched dairy products effects cardiovascular risk factors: a double-blind, cross-over study (in Vorbereitung)
31. Caslake MJ, Miles EA, Kofler BM et al. (2008) Effect of sex and genotype on cardiovascular biomarker response to fish oils: the FIN-GEN Study. *Am J Clin Nutr* 88: 618–29
32. Fonolla J, Lopez-Huertas E, Machado FJ et al. (2009) Milk enriched with "healthy fatty acids" improves cardiovascular risk markers and nutritional status in human volunteers. *Nutrition* 25: 408–414
33. Cullen P (2000) Evidence that triglycerides are an independent coronary heart disease risk factor. *Am J Cardiol* 86: 943–49
34. Singer P. Was sind, wie wirken Omega-3-Fettsäuren? 44 Fragen – 44 Antworten. Umschau Zeitschriftenverlag Breidenstein GmbH, Frankfurt am Main, 3.Aufl., 2000
35. Jacobson TA (2008) Role of n-3 fatty acids in the treatment of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 87: 1981–1990
36. Madden J, Carrero JJ, Brunner A (2008) Polymorphisms in the CD36 gene modulate the ability of fish oil supplements to lower fasting plasma triacylglycerol and raise HDL cholesterol concentrations in healthy middle-aged men. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 78: 327–35
37. Fontaine-Bisson B, Wolever TM, Chiasson JL (2007) Genetic polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha modify the association between dietary polyunsaturated fatty acids and fasting HDL-cholesterol and apo A-I concentrations. *Am J Clin Nutr* 86: 768–74

Zusammenfassung

Mit langkettigen Omega-3-Fettsäuren supplementierte Milchprodukte in der Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen

Christine Dawczynski, Gerhard Jahreis, Jena

In zwei Humaninterventionsstudien wurde der Einfluss des Verzehrs von n-3-LC-PUFA-angereichertem Joghurt auf kardiovaskuläre Risikofaktoren (Blutlipide) untersucht. Die Probanden verzehrten die Interventionsprodukte mit 0,8 g n-3-LC-PUFA/125 g Joghurt oder Vergleichsprodukte über 5 bzw. über 10 Wochen. Die Blutentnahmen erfolgten jeweils zu Beginn und am Ende der Phasen.

Durch den 5-wöchigen Verzehr der angereicherten Produkte wurde das HDL-Cholesteroll signifikant erhöht, wodurch der LDL/HDL-Quotient absank. Die Verlängerung der Interventionsdauer auf 10 Wochen führte in der Gruppe, die 0,8 g n-3-LC-PUFA/125 g Joghurt verzehrte, zu einer Verstärkung der bereits beobachteten Effekte. Bei Verzehr eines fettreduzierten und damit geringer angereicherten Joghurts über 10 Wochen blieben die positiven Veränderungen des HDL-Cholesterols und des LDL/HDL-Quotienten aus. In dieser Gruppe deutete sich eine Senkung der TAG an ($p \leq 0,1$).

Fazit: Durch den täglichen Verzehr von n-3-LC-PUFA-angereichertem Joghurt (0,8 g n-3-LC-PUFA/125 g Joghurt) können kardiovaskuläre Risikofaktoren positiv beeinflusst werden.

Schlüsselwörter: langkettige mehrfach ungesättigte Fettsäuren, Omega-3-Fettsäuren, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Milchprodukte, Anreicherung

Summary

Prevention of Cardiovascular Diseases with Milk Products Supplemented with Long-Chain Omega-3-Fatty Acids

Christine Dawczynski, Gerhard Jahreis, Jena

In two interventional studies in man, the influence of the consumption of n-3-LC-PUFA-enriched yoghurt was examined on cardiovascular risk factors (blood lipids). The volunteers consumed the intervention products with 0.8 g n-3-LC-PUFA/125 g yoghurt or comparator products for a period of 5 or 10 weeks. Blood samples were taken at the start and end of each phase.

As a consequence of the 5-week consumption of the enriched products, HDL-cholesterol was significantly increased and the LDL/HDL quotient was reduced. After 10 weeks, these effects were more marked in the group given 0.8 g n-3-LC-PUFA/125 g yoghurt. The favourable changes in HDL-cholesterol and in the LDL/HDL quotient were not found in subjects given low fat (less enriched) yoghurt over a period of 10 weeks. There was a trend for TAG to be reduced in this group ($p \leq 0.1$).

Conclusion: Daily consumption of n-3-LC-PUFA-enriched yoghurt (0.8 g n-3-LC-PUFA/125 g yoghurt) had a favourable effect on cardiovascular risk factors.

Key words: long-chain multiply unsaturated fatty acids, omega-3-fatty acids, cardiovascular diseases, milk products, enrichment

Ernährungs Umschau 56 (2009) S. 618–625