

Ein insgesamt erhöhter Cholesterinspiegel mit hohen LDL- und geringen HDL-Werten trägt zur Entwicklung von Atherosklerose und damit von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei. Umgekehrt hat eine positive Beeinflussung des Fettstoffwechsels ein großes Potenzial in der Prävention dieser Erkrankungen. Unabhängig von den Ursachen der Atherosklerose – seien es Hypertonie, Diabetes mellitus oder zentrale Adipositas – kann ein optimierter Fettstoffwechsel koronare Ereignisse wie Herzinfarkt und Schlaganfall verhindern.

## Fettstoffwechselstörungen und Prävention der koronaren Herzkrankheit



Dr. oec. troph. Birgit-Christiane Zyriax<sup>1</sup>  
E-Mail: [bzyriax@uke.de](mailto:bzyriax@uke.de)

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Endokrinologie und Stoffwechsel des Alterns Martinistr. 52, Gebäude N 36 20246 Hamburg

### Interessenkonflikt

Frau Dr. Zyriax und Herr Prof. Dr. Windler haben Beratungs- und Vortragshonorare von den wesentlichen Herstellern von lipid-beeinflussenden Medikamenten und Nahrungsmitteln erhalten.

### Klinische Bedeutung von Fettstoffwechselstörungen

Die klinische Bedeutung von Fettstoffwechselstörungen liegt in ihrer Rolle bei der Entstehung der Atherosklerose einerseits und der Behandlung atherosklerotisch bedingter Herz-Kreislauf-Erkrankungen andererseits [1]. Unabhängig davon, ob Fettstoffwechselstörungen isoliert auftreten oder andere Risikofaktoren wie Rauchen, Diabetes mellitus oder Hypertonie im Vordergrund stehen, vermindert eine Verbesserung des Lipidprofils das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Ein Beispiel: Die Inzidenz von koronarer Herzkrankheit (KHK) und Herzinfarkt im Japan der 1950er und 1960er Jahre war bei sehr niedrigen Cholesterinspiegeln sehr gering, obgleich eine hohe Prävalenz von Hypertonie und Rauchen vorhanden war (◆ Abbildung 1). In den westlichen Industrienationen liegen die Cholesterinwerte der meisten Menschen über den typischen Spiegeln der Menschen im damaligen Japan. In der Folge wird hier bereits bei etwa 80 % der Menschen ab dem 50. Lebensjahr Atherosklerose in den Herzkranzgefäßen (Koronararterien) nachgewiesen.

Ursache hierfür ist eine *alters- und lebensstilbedingte* Veränderung der Lipidspiegel. Wann eine Veränderung des Fettstoffwechsels als „Störung“ bezeich-

net wird, ist dabei nicht eindeutig festgelegt. Deshalb ist es auch schwierig, Normalwerte für das Plasma-Cholesterin anzugeben. Der Fetus und das Neugeborene haben LDL-Cholesterinwerte um 50 mg/dl. Diese physiologischen Spiegel steigen mit dem Heranwachsen an.

Viele Menschen sind von Fettstoffwechselstörungen betroffen, die genetisch determiniert oder durch andere Erkrankungen und Medikamente ausgelöst sind. Auch dabei ist der Lebensstil ein notwendiger und wirksamer Modulator.



Prof. Dr. med. Eberhard Windler<sup>1</sup>  
E-Mail: [windler@uke.de](mailto:windler@uke.de)

### Verzeichnis der Abkürzungen

**AHA** = American Heart Association  
**DHA** = Docosahexaensäure  
**EPA** = Eicosapentaensäure  
**HDL** = High-Density-Lipoprotein  
**LDL** = Low-Density-Lipoprotein  
**Lp(a)** = Lipoprotein(a)  
**MCT** = mittelkettige Triglyzeride  
**MUFA** = mono unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren)  
**NCEP ATP III** = National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III  
**n3-PUFA** = poly unsaturated n3 fatty acids (mehrfach ungesättigte n3-Fettsäuren)  
**n6-PUFA** = poly unsaturated n6 fatty acids (mehrfach ungesättigte n6-Fettsäuren)  
**PROCAM Studie** = Prospective Cardiovascular Münster Studie  
**SAFA** = saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren)  
**trans-FS** = trans-ungesättigte Fettsäuren

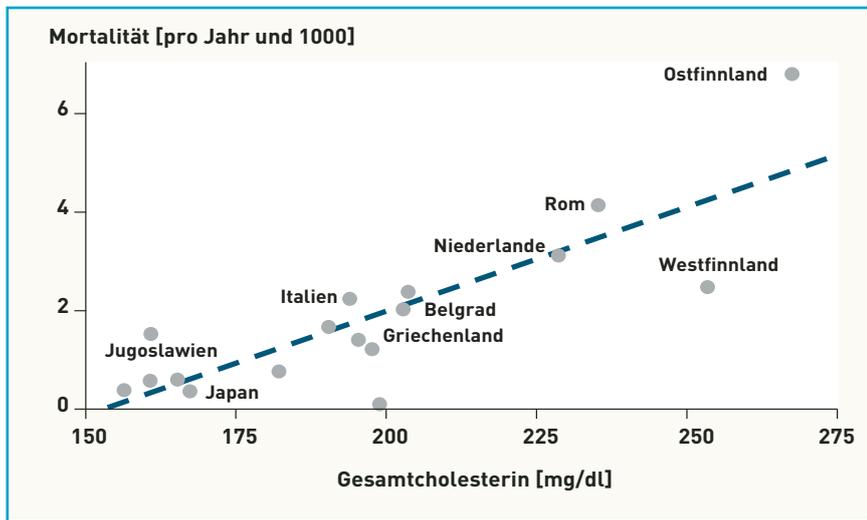


Abb. 1: Plasma-Cholesterinkonzentration und kardiovaskuläre Mortalität (Daten der Seven Countries Study [2, 3])

## Stoffwechselwege von Cholesterin und Triglyzeriden

### Der Aufbau der Lipoproteine

**Cholesterin** ist ein Strukturmolekül für Zellmembranen und darüber hinaus Ausgangsmolekül der Synthese von Steroidhormonen wie Vitamin D und Geschlechtshormonen sowie von Gallensäuren. **Triglyzeride** dienen als Energieträger. Wegen ihrer Wasserunlöslichkeit müssen Cholesterin und Triglyzeride in Form von **Lipoproteinen** im Blut transportiert werden. Triglyzeride und Cholesterinester befinden sich als apolare, fettlösliche, wasserunlösliche Moleküle im Kern der Lipoproteine. Dieser ist von unverestertem Cholesterin und Phospholipiden umgeben, die als bipolare Moleküle die Wasserlöslichkeit vermitteln. **Apolipoproteine** auf der Oberfläche der Lipoproteine regulieren den Stoffwechsel der Lipoproteine. Sie dienen als Strukturmoleküle, Enzyme, Aktivatoren von Enzymen, Lipidtransferfaktoren oder Liganden für Zelloberflächenrezeptoren (◆ Abbildung 2).

### Der exogene Stoffwechselweg

Die Nahrungsfette – Cholesterin und mengenmäßig überwiegend Triglyzeride – werden aus dem Darm in **Chylomikronen** über die mesenteriale Lymphe der Portalvene zugeführt. Chylomikronen enthalten vorwiegend Triglyzeride, aber auch Cholesterin. Ein Großteil der Triglyzeride wird im Blut hydrolysiert und die freigesetzten Fettsäuren stehen der Mus-

kulatur und dem Fettgewebe zur Verfügung (◆ Abbildung 3).

- Die verbleibenden Restpartikel, die sog. **Chylomikronen-Renants**, werden rasch von der Leber aufgenommen.

### Der endogene Stoffwechselweg

- Die Leber sezerniert – teilweise neu synthetisiert – Cholesterin und Triglyzeride in Form von **Very-Low-Density-Lipoproteinen (VLDL)** in den Blutkreislauf. Wie bei Chylomikronen wird ein Großteil der Triglyzeride hydrolysiert.
- Im Unterschied zu Chylomikronen werden ca. 40 % der **VLDL-Remnants** nicht von der Leber aufgenommen, sondern in triglyzeridarme, aber cholesterinreiche **Low-Density-Lipoproteine (LDL)** umgewandelt. Ca. 30 % der LDL wird von den Geweben aufgenommen, der Überschuss von ca. 70 %

kehrt zur Leber zurück. Das beruht vermutlich darauf, dass der Bedarf der extrahepatischen Zellen gering ist, da alle Zellen auch selbst Cholesterin synthetisieren können [4].

- Das LDL ist das wesentliche atherogene Lipoprotein. Allerdings hat etwa ein Drittel der Bevölkerung nennenswerte Spiegel eines modifizierten LDL, des **Lipoproteins(a) (Lp(a))**, das vermutlich noch stärker atherogen wirkt. Lipoprotein(a) zeichnet sich durch ein angelagertes Apolipoprotein(a) aus, dessen physiologische Funktion unbekannt ist, das es aber sehr atherogen macht (◆ Abbildung 2).

### Der Cholesterin-Rücktransport zur Leber

Die **High-Density-Lipoproteine (HDL)** transportieren Cholesterin von den

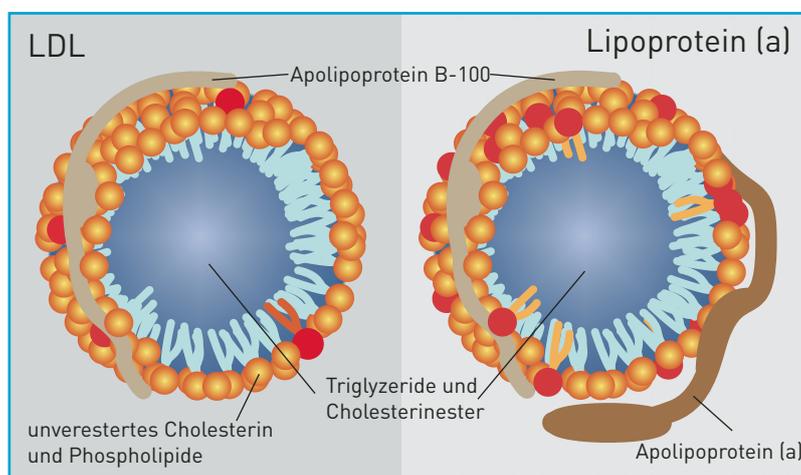


Abb. 2: Stark schematisierte Struktur von LDL und Lipoprotein(a)

Gewebe und Arterienwänden zurück zur Leber (sog. reverser Transport), dem einzigen Organ, das Cholesterin in relevanten Mengen verarbeiten kann. HDL wirken daher den LDL entgegen und schützen vor Atherosklerose. Die Leber speichert Cholesterin oder scheidet es mit der Galle als Cholesterin sowie katabolisiert zu Gallensäuren aus.

### Primäre und sekundäre Fettstoffwechselstörungen

Die primären Fettstoffwechselstörungen haben eine definierte genetische Grundlage (◆ Tabelle 1).

Sekundäre Fettstoffwechselstörungen sind die Folge von Erkrankungen, der Einnahme von Medikamenten oder das Resultat eines ungesunden Lebensstils – im Wesentlichen einer ungünstigen Ernährungsweise und unzureichender Bewegung (◆ Tabelle 2). Diese Faktoren können eine Fettstoffwechselstörung verursachen oder die Manifestation einer primären Fettstoffwechselstörung fördern. Typische und häufige Veränderungen des Fettstoffwechsels sind hohe Triglyzeridwerte und niedriges HDL-

Cholesterin bei Diabetikern und Patienten mit metabolischem Syndrom, hohes LDL-Cholesterin bei Schilddrüsenunterfunktion, niedriges bei Überfunktion, hohes Cholesterin und hohe Triglyzeride bei Niereninsuffizienz und hohes LDL-Cholesterin bei Anorexia nervosa. Hinzu kommt eine Vielzahl weiterer reaktiver Veränderungen, sodass Anamnese, gegebenenfalls klinische Abklärung und Angaben zur Medikamenteneinnahme zur Beurteilung einer Fettstoffwechselstörung unbedingt erforderlich sind.

### Diagnostik von Fettstoffwechselstörungen

#### Klinische Zeichen

Fettstoffwechselstörungen verursachen meist keine Symptome. Eine Hypercholesterinämie mit sehr hohen Cholesterinkonzentrationen im Blut etwa ab 300 mg/dl führt zu Xanthomen, Xanthelasmen und einem Arcus corneae (Familiäre Hypercholesterinämie und die sehr seltene Hyperlipoproteinämie Typ III). Für die Familiäre Hypercholesterinämie sind Xanthome an den Finger-

sehnen des Handrückens sowie eine tastbare Verbreiterung der Achillessehnen typisch und spezifisch.

Nur massive Hypertriglyzeridämien geben Anlass zu eruptiven Xanthomen an druckbelasteten Stellen wie Gesäß, Ellenbogen und adipösem Bauch. Bei Triglyzeridwerten weit über 1 000 mg/dl kann es – vermutlich infolge großer und vermehrter Chylomikronen – aufgrund von Durchblutungsstörungen zu Schmerzen im Bereich der Leber und der Bauchspeicheldrüse kommen. Eine akute Bauchspeicheldrüsenerkrankung (Pankreatitis), aufgrund freigesetzter Fettsäuren ist die schwerste Komplikation.

#### Labordiagnostik

Die Blutuntersuchung ist die einzig effektive Maßnahme, um Fettstoffwechselstörungen frühzeitig zu diagnostizieren. Im Neugeborenen- und Kindesalter ist eine Labordiagnostik bei Verdacht auf eine erbliche Störung wie die Familiäre Hypercholesterinämie in Betracht zu ziehen. Während der Pubertät schwanken die Lipidkonzentrationen erheblich. Ab

#### Glossar:

- Xanthome** = durch lokale Lipideinlagerungen bedingte gelbe Knoten an oder unter der Haut
- Xanthelasmen** = durch Cholesterin-einlagerungen bedingte hellgelbe Platten im Bereich der Augenlider
- Arcus corneae** = durch Cholesterin-einlagerung bedingter Trübungsring an der Hornhaut des Auges

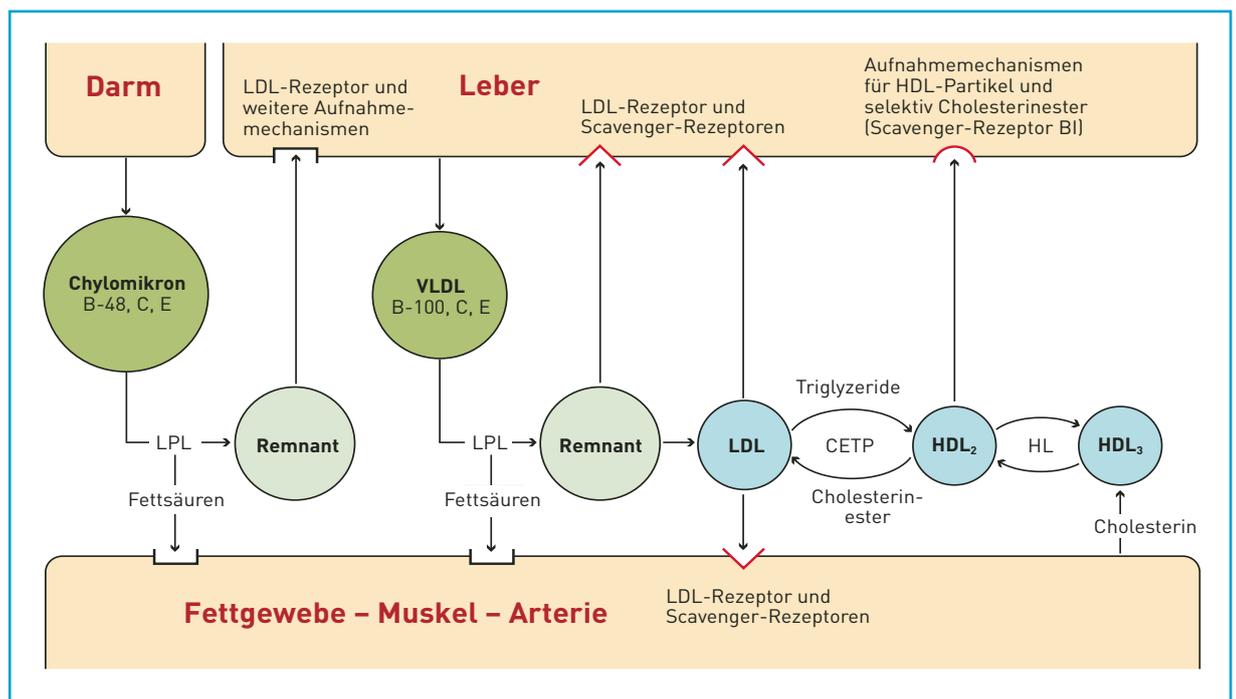


Abb. 3: Stoffwechselwege der Lipoproteine im Blut  
LPL = Lipoproteinlipase, CETP = Cholesterinester-Transferprotein, HL = Hepatische Lipase

Bezeichnung	erhöhte Serumlipide	erhöhte Lipoproteinfraktion	Erbmodus	Häufigkeit	Atheroskleroserisiko
Polygene Hypercholesterinämie	Cholesterin	LDL	polygen	sehr häufig	hoch
Familiäre Hypercholesterinämie	Cholesterin (sehr hoch)	LDL	kodominant	heterozygot: 0,2 %, homozygot: 1: 1 Mio.	sehr hoch und früh ab Kindheit
Familiärer Apolipoprotein-B-Defekt	Cholesterin (sehr hoch)	LDL	kodominant	heterozygot: 0,15 % homozygot: < 1: 1 Mio	sehr hoch und früh
kombinierte Hyperlipidämie	Cholesterin und/oder Triglyzeride	LDL und/oder VLDL	heterogen	0,3 %	hoch
erhöhtes Lipoprotein(a)	Cholesterin	Lipoprotein(a)	kodominant	30 %	hoch
Familiäre Hypoalphalipoproteinämie		HDL vermindert	heterogen	häufig	hoch
Familiäre Hyperlipoproteinämie Typ III	Triglyzeride und Cholesterin	Chylomikronen und VLDL-Remnants	polygen	0,02 %	hoch
Hypertriglyzeridämie: sporadisch familiär	Triglyzeride	VLDL und Chylomikronen	polygen dominant	häufig 0,2 %	keines
Familiärer Lipoproteinlipase- oder Apolipoprotein-C-II-Mangel	Triglyzeride (sehr hoch)	Chylomikronen und VLDL	rezessiv	sehr selten	keines

Tab. 1: Die wichtigsten primären Fettstoffwechselstörungen mit ihrer Relevanz für atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen

dem 18. Lebensjahr ist eine Diagnostik sinnvoll, um erbliche Belastungen und gegebenenfalls erste Folgen eines ungünstigen Lebensstils zu erfassen. Spätestens ab dem 30. Lebensjahr steigt das Körpergewicht an, sodass bei entsprechender Veranlagung lebensstilbedingte Fettstoffwechselstörungen auftreten. Bei unauffälligen Befunden können Kontrollen im Rahmen einer Gesundheitsuntersuchung (Check-up 35) durchgeführt werden.

In höherem Alter hängt die Indikation für die Erhebung des Lipidstatus von Vorbefunden, familiärer Belastung, weiteren Risikofaktoren, gesicherten Gefäßveränderungen und vorangegangenen koronaren Ereignissen ab. Zum Ausschluss sekundärer Fettstoffwechselstörungen sollte zumindest auf Funktionsstörungen der Schilddrüse und der Niere untersucht und der Nüchtern-Blutzucker gemessen werden.

Wichtig ist es, **LDL- und HDL-Cholesterin** als gegenläufig wirksame

Komponenten des Cholesterinstoffwechsels zu bestimmen. Besteht eine Hypercholesterinämie mit erhöhtem LDL-Cholesterin, so kann zur regelmäßigen Kontrolle die Bestimmung des Gesamtcholesterins ausreichen.

Eine einmalige Bestimmung von Lipoprotein(a) reicht in der Regel aus, da seine Höhe sehr stark genetisch festgelegt ist, sodass keine wesentlichen Veränderungen zu erwarten sind. Da bei Frauen das Lipopro-

Fettstoffwechselstörungen	mögliche Ursachen
Hypercholesterinämie	akute intermittierende Porphyrie Anorexia nervosa
Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie	systemischer Lupus erythematodes Morbus Cushing Alkoholismus Stress Thiazide, Glucocorticoide, östrogenhaltige Antikonzeptiva
erniedrigtes HDL	Hepatopathien Hyperthyreose maligne Lymphome Rauchen
Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, erniedrigtes HDL	Diabetes mellitus Niereninsuffizienz nephrotisches Syndrom Hypothyreose Gammopathien β-Rezeptoren-Blocker

Tab. 2: Sekundäre Fettstoffwechselstörungen infolge von Erkrankungen oder Medikamenteneinnahme

Globales Risiko <sup>1</sup>	< 10 %	10–20 %	≥ 20 %
Lipidfraktion	kein weiterer Risikofaktor <sup>2</sup>	weitere Risikofaktoren	hochgradige Risikokonstellation <sup>3</sup>
Gesamtcholesterin	< 240 mg/dl < 6 mmol/l	< 200 mg/dl < 5 mmol/l	< 160 mg/dl < 4 mmol/l
LDL-Cholesterin	< 160 mg/dl < 4 mmol/l	< 130 mg/dl < 3,5 mmol/l ideal: < 100 mg/dl < 2,5 mmol/l	< 100 mg/dl < 2,5 mmol/l ideal: < 70 mg/dl < 1,8 mmol/l
HDL-Cholesterin	> 40 mg/dl > 1,0 mmol/l	> 40 mg/dl > 1,0 mmol/l	> 40 mg/dl > 1,0 mmol/l
Triglyzeride	< 150 mg/dl < 2,0 mmol/l	< 150 mg/dl < 2,0 mmol/l	< 150 mg/dl < 2,0 mmol/l

<sup>1</sup>ermittelt z. B. mit Hilfe des PROCAM-Algorithmus oder des Framingham-Algorithmus ([www.assmann-stiftung.de](http://www.assmann-stiftung.de) oder [www.herzalter.de](http://www.herzalter.de)) aufgrund von Hypertonie, Rauchen, niedrigem HDL-Cholesterin, familiärer Belastung  
<sup>2</sup>Hypertonus, Rauchen, niedriges HDL-Cholesterin, Lp(a) ≥ 25 mg/dl, familiäre Belastung  
<sup>3</sup>Zeichen der Atherosklerose, Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit (z. B. Angina pectoris, Zustand nach Herzinfarkt oder instabile Angina, Koronardilatation und Stentimplantation), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pavK), Zustand nach Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA)

Tab. 3: Zielwerte für die Behandlung von Fettstoffwechselstörungen

tein(a) mit Eintritt in die Wechseljahre ansteigen kann, ist im Zweifel eine zweite Bestimmung postmenopausal erforderlich.

Die Plasma-Triglyzeride müssen unbedingt nüchtern bestimmt werden. Das gilt auch für die Bestimmung des LDL-Cholesterins nach der Friedewald-Formel (in den meisten Laboratorien angewandt), in die der Triglyzeridspiegel eingeht:

$$LDL\text{-Cholesterin} = \text{Gesamtcholesterin} - HDL\text{-Cholesterin} - 1/5 \text{ Triglyzeride} \text{ (in mg/dl)}$$

1/5 der Triglyzeride entspricht etwa dem Cholesterin in den VLDL unter der Voraussetzung, dass die Triglyzeride 400 mg/dl nicht übersteigen. Andernfalls müssen erst die Triglyzeride gesenkt oder das LDL direkt bestimmt werden. Erhöhter Alkoholkonsum ist eine häufige Ursache für Hypertriglyzeridämie. Wegen der sensiblen und anhaltenden Reaktion der Triglyzeride auf Alkohol sollte im Zweifelsfall einer Messung der Triglyzeridspiegel eine mehrtägige Alkoholkarenz vorausgehen.

◆ Tabelle 3 gibt die Therapieziele zur Prävention atherosklerotischer Gefäßerkrankungen, insbesondere der KHK, und damit die für die Diagnostik wichtigen Blutfettwerte wieder [5,

6]. Das LDL-Cholesterin ist hierbei die wesentliche therapeutisch beeinflussbare Zielgröße. Die Höhe des kardiovaskulären Risikos und damit die Indikation zur Therapie hängen aber auch von zusätzlichen Risikofaktoren bzw. einer bereits bestehenden Atherosklerose ab. Das globale Risiko für atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen kann unter Berücksichtigung der wesentlichen Risikofaktoren mit Hilfe des PROCAM- oder Framingham-Algorithmus ermittelt werden ([www.assmann-stiftung.de](http://www.assmann-stiftung.de) bzw. frei zugänglich [www.herzalter.de](http://www.herzalter.de)) [7, 8].

## Fettstoffwechsel und Lebensstil

### Stellenwert der Ernährung

Verbesserungen der Ernährung und des Lebensstils sind Kernelemente der Prävention und Behandlung von Fettstoffwechselstörungen. Insbesondere bei der weit verbreiteten polygenen Hypercholesterinämie steht die Modifikation des Lebensstils an erster Stelle, Medikamente sollten erst bei unzureichender Effizienz zum Einsatz kommen. Ausnahme von dieser Regel ist die dominant vererbte familiäre Hypercholesterinämie.

Die hohe Wirksamkeit diätetischer Maßnahmen auf den Fettstoffwechsel

und das koronare Risiko lässt sich einerseits mit der gleichzeitigen Beeinflussung aller Lipidfraktionen, andererseits mit Effekten auf häufige Begleiterkrankungen wie Hypertonie und Diabetes mellitus Typ 2 erklären. Etwa zwei Drittel der Varianz der Plasmacholesterinkonzentration sind ernährungsbedingt. In der Praxis können die Reaktionen der einzelnen Patienten auf die Nahrungsfaktoren wegen der Unterschiede in den vererbten Merkmalen des Lipoprotein-stoffwechsels allerdings sehr unterschiedlich ausfallen.

Den größten Einfluss auf die Konzentration der Lipoproteine haben die Quantität und Qualität der Nahrungsfette [9] (◆ Tabelle 4). Das Fettsäuremuster in der Ernährung beeinflusst das koronare Risiko auch durch seine Wirkung auf die Zusammensetzung, Größe und Oxidationsneigung der LDL. Darüber hinaus sind die Aufnahme von Cholesterin, die Art und Menge der Kohlenhydrate [10] – insbesondere im Austausch gegen Fett – und der Alkoholkonsum von Bedeutung. Übergewicht, körperliche Aktivität und Rauchverhalten stellen weitere relevante Einflussgrößen dar.

Die Ernährungsempfehlungen bei Fettstoffwechselstörungen sind in

### Glossar:

polygene Hypercholesterinämie = primäre Hyperchol., die auf der Veränderung mehrerer Gene (im Gegensatz zu „monogen“ = ein Gen) beruht

Prävention und der Therapie ähnlich, unterscheiden sich jedoch hinsichtlich der notwendigen Intensität der Maßnahmen. Wichtig ist es, dass die Behandlung von Fettstoffwechselstörungen nicht nur die Lipoprotein-konzentration im Plasma verbessert, sondern durch Verringerung weiterer Risiken wie Hypertonus und Diabetes mellitus die Senkung des KHK-Risikos erreicht.

### Beeinflussung des LDL-Cholesterins

Das Risiko, an Atherosklerose zu erkranken, steigt ab einer LDL-Cholesterin-Konzentration von 160 mg/dl deutlich an. Allerdings erhöhen auch niedrigere LDL-Cholesterinspiegel in Zusammenhang mit weiteren Risikofaktoren das kardiovaskuläre Risiko, sodass ein ideales LDL-Cholesterin unter 100 mg/dl liegt, vermutlich sogar bei oder unter 70 mg/dl. Behandlungsstudien mit Senkung des LDL-Cholesterins in diesen Bereich haben den stärksten Erfolg gezeigt [11].

Bereits geringfügige Unterschiede im Lipidprofil von Jugend an können das koronare Risiko entscheidend beeinflussen [12]. Jeder zweite junge Erwachsene mit einem erhöhten LDL-Cholesterinspiegel hat bereits 20 Jahre später ausgeprägte atherosklerotische Gefäßbefunde, hingegen nur jeder zehnte mit niedrigen LDL-Ausgangswerten [13]. Das LDL-Cholesterin spielt eine Schlüsselrolle bei der Entstehung der Atherosklerose und lässt sich durch diätetische Intervention effektiv beeinflussen. Im Laufe des Lebens steigen die LDL-Konzentrationen allerdings auch unabhängig vom Lebensstil wegen der sinkenden Aktivität des LDL-Rezeptors kontinuierlich an.

Durch eine moderate Umstellung der Ernährung kann das LDL-Cholesterin im Plasma um ca. 10–15 % und damit das Herzinfarktrisiko um ca. 20–30 % gesenkt werden. Im Rahmen einer vegetarischen Ernährungsweise kann sogar eine Senkung des LDL-Cholesterins von 30 % und mehr auf

unter 100 mg/dl und damit im Bereich der Wirkung eines Statins (s. u.) erzielt werden. Für hoch motivierte Patienten, beispielsweise nach einem Herzinfarkt, kann dies eine interessante Alternative darstellen [14].

Eine Senkung des LDL-Cholesterins erreicht man zunächst durch eine Reduktion des **Gesamtfettkonsums**, insbesondere der Aufnahme langkettiger **gesättigter Fettsäuren (SAFA = saturated fatty acids)**. Ihre Reduktion senkt nachweislich das LDL-Cholesterin, während die Reduktion des koronaren Risikos kontrovers ist [14–16] (◆ Abbildung 4). Stearinsäure (C 18:0) und MCT-Fette beeinflussen das LDL-Cholesterin dagegen nicht. Die negative Wirkung der langkettigen SAFA wird durch eine verringerte Bindung und Aufnahme von LDL-Partikeln über den LDL-Rezeptor sowie eine Steigerung der LDL-Biosynthese vermittelt. Eine an gesättigten Fetten reiche Ernährung kann die medikamentösen Effekte eines Statins teilweise aufheben.

Der Austausch von SAFA gegen Omega-6-Fettsäuren (**n6-PUFA**, prinzipiell Linolsäure) führt über die Aktivierung des LDL-Rezeptors und die Verringerung der Cholesterin-Biosynthese in der Leber zum Absinken des LDL-Cholesterins (◆ Abbildung 5). Der Effekt der n6-PUFA auf das

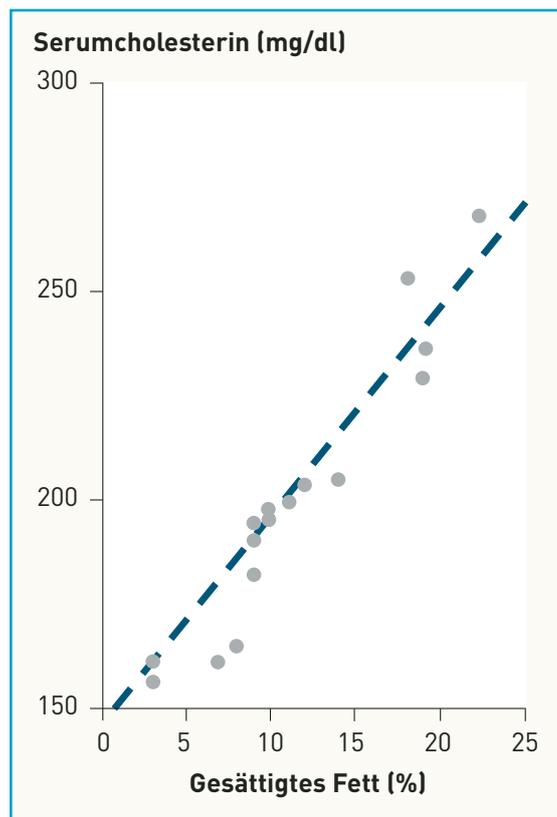


Abb. 4: Korrelation von gesättigten Fetten in der Nahrung mit der Plasmacholesterinkonzentration [25]

LDL-Cholesterin ist allerdings nur halb so stark wie die LDL-erhöhende Wirkung der SAFA. Eine höhere Aufnahme an n6-PUFA im Austausch gegen SAFA geht mit einem geringeren KHK-Risiko einher [17]. Möglicherweise

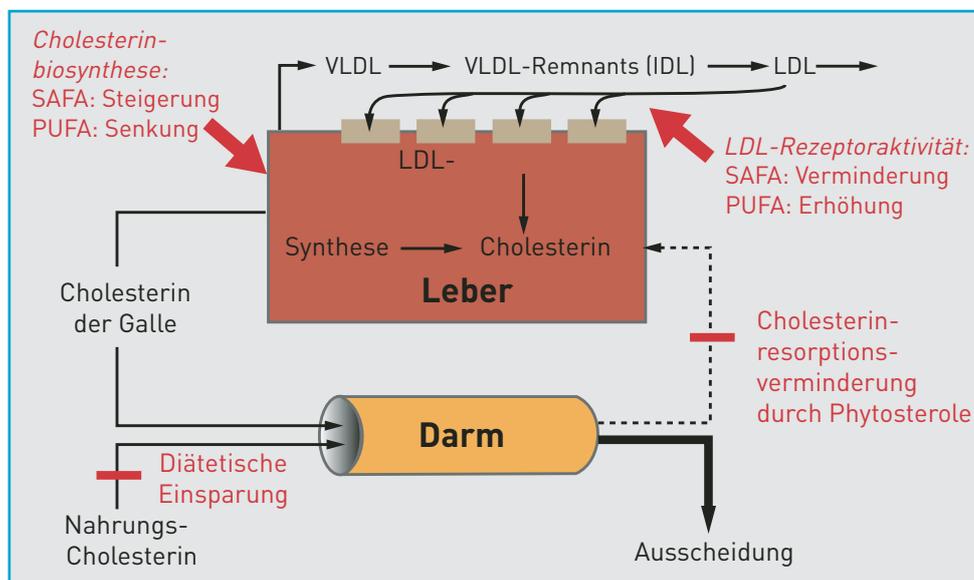


Abb. 5: Prinzipien diätetischer Einflüsse auf das LDL-Cholesterin

**Glossar:**

**Ovarektomie** = operative Entfernung der Eierstöcke

cherweise wird die Wirkung der n6-PUFA durch positive Effekte auf die Insulinresistenz und die zentrale Adipositas verstärkt.

**Alpha-Linolensäure**, die pflanzliche n3-Fettsäure, beeinflusst den LDL-Cholesterinspiegel vergleichbar den n6-PUFA. Die LDL-senkende Wirkung einer Ernährung, die reich an **einfach ungesättigten Fettsäuren** ist, erklärt sich überwiegend durch die Verdrängung von SAFA in der Kost. Auch für Ölsäure konnte eine Aktivierung des LDL-Rezeptors gezeigt werden. Eine Senkung des Anteils an **trans-ungesättigten Fettsäuren** (trans-FS) in der Ernährung reduziert das LDL-Cholesterin ebenfalls. Auf die Reduktion des Nahrungscholesterins dagegen reagiert nur etwa jeder zweite Patient mit einer deutlichen Senkung des LDL-Cholesterins. Eine Verringerung der Aufnahme an SAFA in der Ernährung durch **Restriktion tierischer Produkte** führt auch zur Einschränkung der Cholesterinaufnahme.

**Lösliche Ballaststoffe** wie Pektin, Guar und Hafermehl senken in einem gewissen Umfang ebenfalls die LDL-Spiegel. Diskutiert werden verschiedene Wirkmechanismen, u. a., dass durch die Bindung von Gallensäuren im Darm und deren Ausscheidung vermehrt Cholesterin dem enterohepatischen Kreislauf entzogen wird. In der Folge muss durch eine gesteigerte Cholesterinbiosynthese und erhöhte Aufnahme von LDL-Cholesterin aus dem Plasma mehr Cholesterin bereitgestellt werden. Eine LDL-senkende Wirkung konnte auch für den Konsum von **Vollkornprodukten** gezeigt werden. Die höhere Aufnahme an Vollkornprodukten ist zugleich mit einem geringeren Anteil an viszeralem Fett assoziiert [18]. **Sojaprodukte** können offenbar das LDL-Cholesterin um ca. 13 % und die Triglyzeride um ca. 10 % reduzieren [19].

Eine Möglichkeit, die diätetische Cholesterinsenkung zu verstärken, besteht in der Verwendung Phytosterin-angereicherter Lebensmittel.

**Pflanzensterine** konkurrieren auf den Mizellen im Dünndarm mit der Resorption des Cholesterins (◆ Abbildung 6), sodass Cholesterin in ihrer Anwesenheit vermehrt mit dem Stuhl ausgeschieden wird. Da sowohl das Cholesterin der Nahrung als auch der Galle betroffen ist, ist der Effekt stärker als die alleinige Reduktion des Nahrungscholesterins. Weil Phytosterine nur zu ca. 5 % aufgenommen werden, erhöht sich der Phytosterinspiegel durch den täglichen Verzehr von 2–3 g Pflanzensterinen um etwa 0,8 mg/dl (0,02 mmol/l). Dem steht eine Reduktion des LDL-Cholesterins um bis zu 10–15% entsprechend 15 mg/dl (0,4 mmol/l) gegenüber [20]. Phytosterinhaltige Produkte ergänzen sich in ihrem Wirkmechanismus günstig mit Statinen. Für Schwangere, Stillende und Kinder unter fünf Jahren werden sie wegen fehlender Erfahrungen aus Studien nicht empfohlen und sind gegebenenfalls ohnehin nicht zweckmäßig, da diese Personengruppen besondere Ernährungsanforderungen haben.

**Körperliche Aktivität** und Fitness reduzieren die LDL-Konzentrationen insgesamt nicht, beeinflussen aber das Profil der LDL-Subfraktionen. Bei untrainierten Patienten finden sich signifikant mehr small dense LDL – kleine, besonders atherogene LDL-Partikel. Umgekehrt profitieren Trainierte neben einer Absenkung der Triglyzeride und Erhöhung des HDL-Cholesterins von einer Reduktion des Anteils an small dense LDL.

Medikamentös kann das LDL-Cholesterin am wirkungsvollsten durch **Statine** (HMG-CoA-Reduktase Hemmer) gesenkt werden [21]. Die durch sie bewirkte Hemmung der Cholesterinsynthese in der Leber führt reaktiv zu einer Aktivierung der LDL-Rezeptoren, sodass LDL dem Blut entzogen werden können. Diese Synthesehemmung kann vorteilhaft mit einer medikamentösen Gallensäuren- oder Cholesterinresorptionshemmung kombiniert werden: **Gallensäuren bindende Ionenaustauscher** absorbieren Gallensäuren, die aus Cholesterin

hergestellt werden. **Ezetimibe** hemmt direkt die Cholesterinresorption im Darm. **Phytosterine** reduzieren die Cholesterinresorption durch Konkurrenz mit Cholesterin auf den Mizellen (◆ Abbildung 6). **Fibrate** und **Nikotinsäure** reduzieren im Einzelfall sehr unterschiedlich das LDL-Cholesterin durch Reduktion der Synthese von VLDL, den Vorläufern der LDL. **Östrogene** als Substitution in der Postmenopause oder nach Ovariektomie stimulieren den LDL-Rezeptor direkt.

### Beeinflussung des HDL-Cholesterins

Ein niedriger HDL-Cholesterinwert ist ein wichtiger Risikofaktor für koronare Ereignisse. In einem Zeitraum von zehn Jahren erleiden etwa dreimal mehr Männer mit einem HDL-Cholesterin < 35 mg/dl einen Herzinfarkt als Männer mit einem höheren HDL-Cholesterinspiegel [22]. Das gilt insbesondere dann, wenn die LDL-Konzentrationen erhöht sind. Ein niedriges HDL-Cholesterin im Rahmen einer fettarmen, vegetarischen Ernährungsweise bei niedrigen LDL-Konzentrationen erhöht das Risiko nicht. Durch die enge Verknüpfung im Stoffwechsel sind niedrige HDL-Spiegel in der Praxis oft mit einer Hypertriglyzeridämie sowie zentraler Adipositas und Insulinresistenz assoziiert [4].

Im Vergleich zum LDL-Cholesterin und den Triglyzeriden lässt sich der HDL-Spiegel durch Lebensstilmaßnahmen nur begrenzt beeinflussen. Jedoch sind bereits geringe Verschiebungen der Konzentration äußerst wirkungsvoll. Eine Anhebung des HDL-Cholesterins um 1 % geht beispielsweise mit einer Reduktion des Herzinfarkttrisikos von 2 bis 3 % einher [23]. Effektiv sind körperliche Aktivität, Rauchverzicht und Gewichtsreduktion bei Übergewicht. Durch aerobes Training konnte eine Erhöhung des HDL-Cholesterins um 5 bis 10 %, durch 10 kg Gewichtsreduktion um 3,5 mg/dl und durch Rauchverzicht um mindestens 5 % erreicht werden. Auch durch modera-

ten Alkoholkonsum (1 Getränk pro Tag) lässt sich das HDL-Cholesterin um 5–15 % steigern. Der Effekt beschränkt sich nicht auf Rotwein, sondern wird durch Ethanol vermittelt und gilt daher für alle alkoholischen Getränke. Eine Empfehlung zum Alkoholkonsum sollte aufgrund der zahlreichen negativen Auswirkungen von Alkohol jedoch nicht ausgesprochen werden [24]. Die Effekte des Lebensstils auf das HDL-Cholesterin wirken sich deutlich zeitverzögert aus. Kontrollen des HDL-Spiegels sollten daher anders als beim LDL-Cholesterin frühestens nach einigen Monaten erfolgen; erst nach einem Jahr kann der Erfolg voll beurteilt werden (◆Abbildung 7).

Die Reduktion des **Gesamtfettkonsums** senkt durch die damit verbundene Reduktion von gesättigten Fettsäuren das HDL-Cholesterin. Das gleiche gilt, wenn Fett und SAFA durch n6-PUFA ersetzt werden. Mit einer geringfügigen Senkung des HDL-Cholesterins durch eine Erhöhung des Anteils von n6-PUFA geht aber gleichzeitig eine ausgeprägte Reduktion des LDL-Cholesterins einher, sodass sich der LDL/HDL-Quotient und damit die entscheidende Größe verbessert. Für die Praxis bedeutet das, dass unter einer fettarmen Ernährung eher mit einem Absinken des HDL-Cholesterins gerechnet werden muss, was allerdings durch vermehrte körperliche Aktivität und Abbau von Übergewicht kompensiert werden kann.

Die Aufnahme von **trans-FS** hebt nicht nur die Spiegel von LDL und Lp(a) an, sondern senkt auch das HDL-Cholesterin signifikant. In Bevölkerungsgruppen mit einem hohen Konsum an Fast-Food-Produkten, Snacks, Backwaren und Keksen kann der Effekt deutlich sein.

Der Austausch von Fett oder SAFA gegen **Kohlenhydrate** senkt in einem gewissen Umfang zwar das HDL-Cholesterin, geht aber auch mit einer Reduktion des koronaren Risikos einher, die vermutlich auf die Senkung des LDL-Cholesterins zurückzuführen ist. Die höhere Aufnahme an

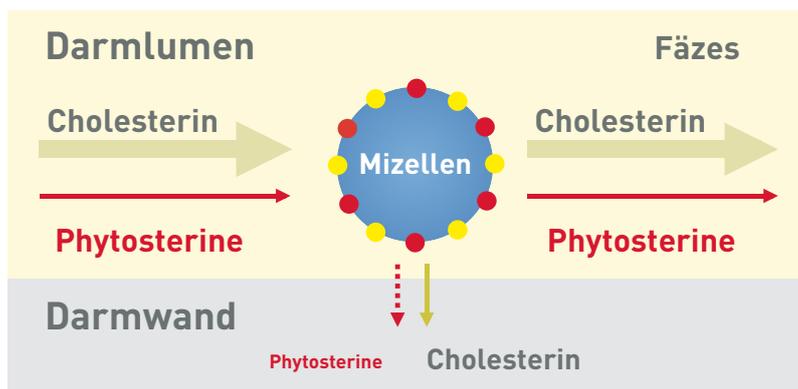


Abb. 6: Cholesterinresorptionshemmung durch Konkurrenz mit Phytosterinen, die nur bis zu 5 % resorbiert werden

rasch resorbierbaren Kohlenhydraten bzw. ein vermehrter **Zuckerzusatz** erhöht jedoch den Triglyzeridspiegel und senkt das HDL-Cholesterin [26] (◆Abbildung 8).

Während ein *moderater* Konsum von **Alkohol** das HDL-Cholesterin erhöht, bewirkt stärkerer Alkoholkonsum einen Anstieg der Triglyzeride und des systolischen Blutdrucks; dadurch steigt das koronare Risiko.

**Übergewicht**, insbesondere eine **zentrale Adipositas**, geht mit niedrigeren HDL-Konzentrationen einher. Pro Kilogramm Gewichtszunahme kommt es zu einer Absenkung des HDL-Spiegels um 0,8 % bei gleichzeitigem Anstieg der Triglyzeride [27]. Umgekehrt lässt sich bei Patienten mit einem BMI von 27 bis 35 kg/m<sup>2</sup> durch Gewichtsabnahmen von 5 bis

10 kg ein Anstieg des HDL-Cholesterins um 10 % beobachten [24].

**Körperlich aktive** Menschen haben vergleichsweise höhere HDL-Spiegel (◆Abbildung 7). Bereits Alltagsbewegung trägt zum vermehrten Aktivitätsumsatz bei und geht mit Verbesserungen der Lipidspiegel einher. Gezielter Sport zur Steigerung der körperlichen Fitness ist also nicht zwingend erforderlich, allerdings ist der Anstieg des HDL-Cholesterins bei viel Bewegung mit hoher Intensität am stärksten. Davon profitieren insbesondere Patienten mit niedrigen HDL-Ausgangswerten bei gleichzeitig hohen Triglyzeridkonzentrationen. Der dosisabhängige Einfluss des Rauchens auf das Atherosklerose-Risiko konnte in zahlreichen Studien belegt werden [28] (◆Abbildung 7). Neben

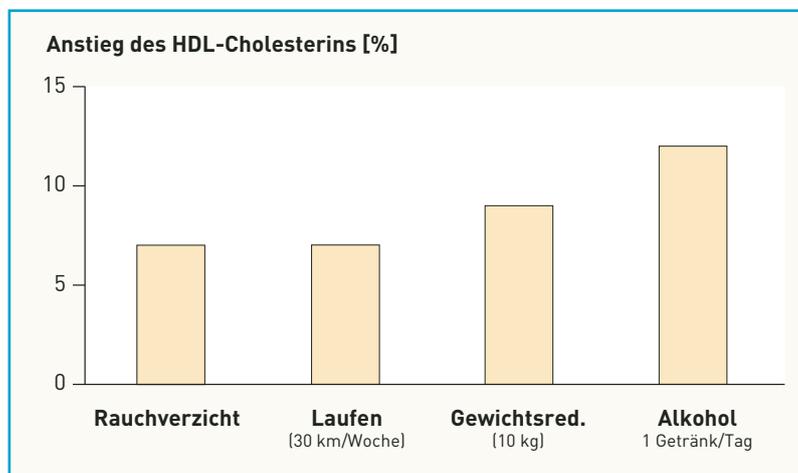


Abb. 7: Einflüsse auf das HDL-Cholesterin (Daten aus der Seven Countries Study [25])

Effekten auf Entzündungsprozesse und die Gerinnung spielt die Reduktion der HDL-Konzentration eine wesentliche Rolle. Raucher haben im Vergleich zu Nichtrauchern im Durchschnitt um 5 % niedrigere HDL-Spie-

gel. Nach Aufgabe des Rauchens normalisieren sich die Werte. Aber erst nach etwa vier Jahren bei Frauen und ca. acht Jahren bei Männern entspricht das kardiovaskuläre Risiko dem von Nichtrauchern [29, 30].

Allein **medikamentös** kann das HDL-Cholesterin nur unzureichend gesteigert werden. **Statine** erhöhen das HDL-Cholesterin allenfalls um bis zu 10 %, oft ist aber kein Effekt erkennbar. **Fibrate** und **Nikotinsäure** bewirken indirekt durch Senkung der Triglyzeride eine Erhöhung des HDL-Cholesterins, Nikotinsäure am stärksten, um etwa 25 %. **Gallensäurenbindende Ionenaustauscher** erhöhen das HDL-Cholesterin vermutlich indirekt durch ihren Einfluss auf die Gallensäuren. **Östrogene** haben einen direkten Effekt.

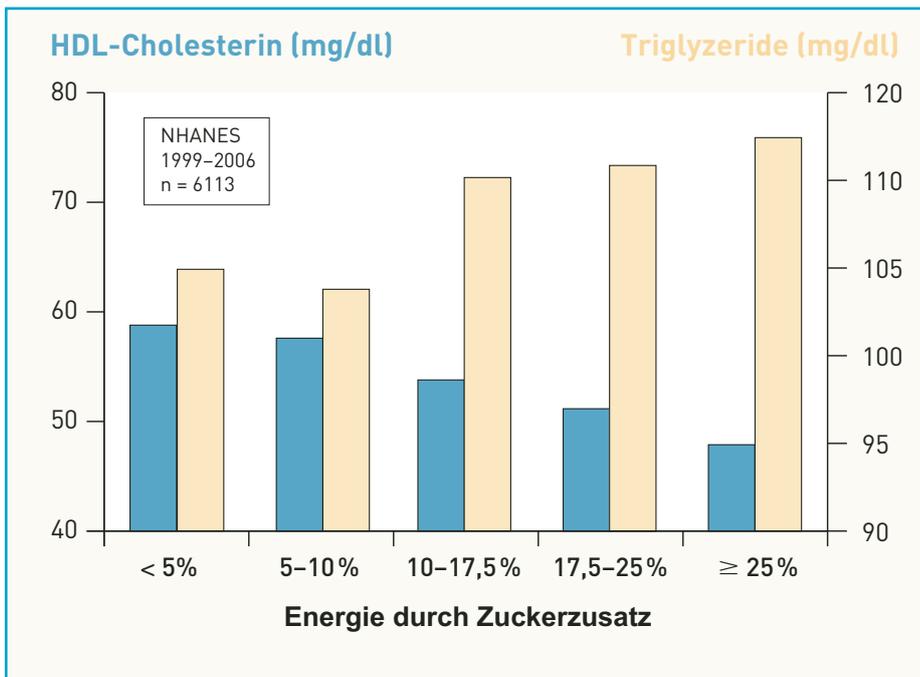


Abb. 8: Zuckergehalt der Nahrung und Dyslipidämien [26]

### Beeinflussung der Triglyzeride

Das koronare Risiko wird durch eine isolierte **Hypertriglyzeridämie** praktisch nicht beeinflusst. Bei drastisch erhöhten Triglyzeridspiegeln bei **Chylo-mikronämie** besteht allerdings die Gefahr einer akuten Pankreatitis. Die diätetische Behandlung umfasst die deutliche Reduktion der Fettzufuhr, den Einsatz von **MCT-Fetten** und die Verwendung von **n3-PUFA** in höherer Dosierung.

Das Lipidprofil von Patienten mit mäßig erhöhten Triglyzeriden ist in der Praxis häufig durch ein niedriges HDL-Cholesterin und small dense LDL charakterisiert. Dahinter steckt häufig erhöhter **Alkoholkonsum** oder **Überernährung** und **Bewegungs-mangel** mit **Übergewicht** und **zentraler Adipositas**. Eine Gewichtszunahme um 1 kg ist mit einem Triglyzeridanstieg um 1,1 % assoziiert. Die Senkung der Triglyzeride erhöht das HDL-Cholesterin und normalisiert das Lipidprofil. Eine wesentliche diätetische Maßnahme umfasst daher die Einschränkung des Alkoholkonsums, oft ist ein kompletter Verzicht indiziert.

Eine fettreiche Ernährung begünstigt eine **positive Energiebilanz** und fördert die weitere Gewichtszunahme mit konsekutivem Anstieg der Triglyzeride und Absenkung des HDL-Cholesterins. Auch ein erhöhter Konsum rasch resorbierbarer Kohlenhydrate wie **Glukose** und insbesondere **Fruktose** fördert die Triglyzeridsynthese in der Leber und verstärkt eine Hypertrigly-

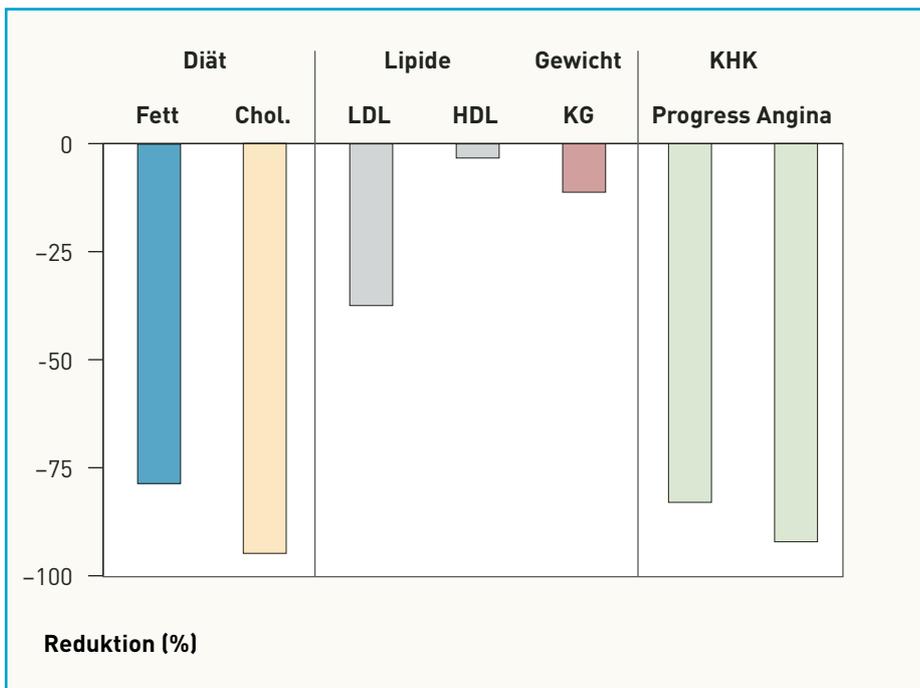


Abb. 9: Effekt einer sehr fett- und cholesterinarmen Diät (zusammen mit Antistress-training und Bewegung) auf das LDL- und HDL-Cholesterin, das Körpergewicht (KG), den Progress von Koronarstenosen und die Häufigkeit von Angina pectoris [14]

zeridämie. Dementsprechend korreliert der Zuckerzusatz in der Ernährung positiv mit den Triglyzeriden und negativ mit dem HDL-Cholesterin (◆ Abbildung 8). Einige Arbeiten haben gezeigt, dass ein höherer **Glykämischer Index** oder eine höhere **Glykämische Last** der Nahrung mit höheren Triglyzeridkonzentrationen assoziiert sind. Daher kann eine drastische Reduktion der Fettzufuhr bei gleichzeitiger starker Erhöhung des Kohlenhydratanteils die Triglyzeride erhöhen. Eine **fettmoderate, ballaststoffreiche Ernährung mit komplexen Kohlenhydraten** erscheint besser zur Risikominderung geeignet.

Langkettige **n3-PUFA** als **Fischöl (EPA/DHA)** senken die Triglyzeride im Plasma und reduzieren nachweislich das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Die n3-PUFA wirken über eine gesteigerte Fettsäureoxidation und Hemmung der Fettsäuresynthese. Für die effektive Senkung der Triglyzeridspiegel ist eine Dosierung von 2 bis 3 g EPA/DHA pro Tag notwendig. Von  $\alpha$ -Linolensäure in herkömmlicher Dosierung sind wegen der geringen Konversionsrate zu DHA dagegen keine Effekte auf die Triglyzeridspiegel zu erwarten.

In den meisten Fällen reichen eine konsequente Verbesserung der Ernährungsweise, vermehrte körperliche Aktivität und die damit verbundene Gewichtsreduktion aus, um die Triglyzeridkonzentration im Blut zu normalisieren (◆ Abbildung 10). Bei der **medikamentösen Behandlung** senken **Fibrate** und **Nikotinsäure** die Triglyzeride um 20 bis 40 % und heben das HDL-Cholesterin an, wobei Nikotinsäure mit 25 % Steigerung das effizienteste Mittel ist. Statine haben nur einen mäßigen Einfluss auf die Triglyzeride (10 bis 20 % Senkung).

#### Beeinflussung des Lipoprotein(a)

Die Spiegel des Lipoprotein(a) liegen zwischen < 0,5 mg/dl und in Einzelfällen > 400 mg/dl. Die individuelle Konzentration ist jedoch sehr konstant, deshalb gilt das Lp(a) als über-

Nahrungsbestandteil	Maßnahme	Lebensmittel	
		Bevorzugen	Verringern
gesättigte Fette, Cholesterin	reduzieren	Fisch, mageres Geflügel, fettarme Milchprodukte	Wurst, fettes Fleisch, Vollmilchprodukte, Käse, Palm- und Kokosöl
ungesättigte Fette	beibehalten oder erhöhen	Pflanzliche Fette und Öle (außer Palmkern- und Kokosöl), Nüsse	
trans-Fettsäuren	reduzieren	Ungehärtete Fette, Öle	gehärtete Fette, Frittiertes, Backwaren, Kekse, Snacks
Mono- und Disaccharide	reduzieren	Obst, ballaststoffreiche Lebensmittel	Softdrinks, Süßwaren, Gebäck
Ballaststoffe	erhöhen	Vollkornprodukte, Hülsenfrüchte, Gemüse, Kartoffeln, Obst	helle Mehle, Weißbrot, heller Reis, Nudeln

Tab. 4: Wesentliche Ernährungsempfehlungen zur Verbesserung des Lipidprofils

wiegend genetisch determinierter Risikofaktor. In den letzten Jahren konnten einzelne Studien zumindest einen gewissen Einfluss von diätetischen Maßnahmen und körperlicher Aktivität auf Lp(a) zeigen.

Die Aufnahme von **Fisch** bzw. von **n3-PUFA** scheint das Lp(a) zu senken. Allerdings profitieren offensichtlich nicht alle Patienten von dieser Maßnahme, was vermutlich auf unter-

schiedliche genetische Polymorphismen zurückzuführen ist [31]. Ein hoher Konsum an **trans-FS** geht möglicherweise mit einer Erhöhung des Lp(a) einher. Daten zum Einfluss von Alkoholkonsum und körperlicher Aktivität sind derzeit inkonsistent.

Wegen der geringen Einflussmöglichkeiten auch durch Medikamente sollten Patienten mit erhöhtem Lp(a) prinzipiell zu einer günstigen Ernäh-

Hypercholesterinämie	Hypertriglyzeridämie	niedriges HDL
gesättigte Fette ↓	Energiezufuhr ↓	
trans-unges. Fette ↓	Fettzufuhr ↓	trans-unges. Fette ↓
MUFA, n6-PUFA ↑	n3-PUFA ↑	
Ballaststoffe ↑		
Cholesterin ↓	Kohlenhydrate, Mono- und Disaccharide ↓	
Phytosterine ↑	Alkohol ↓	Alkohol moderat

Abb. 10: Ernährungsempfehlungen bei Fettstoffwechselstörungen

rungs- und Lebensweise motiviert werden, um die übrigen Lipidparameter zu optimieren und Begleiterkrankungen zu vermeiden. Das höchste Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfälle haben Menschen, bei denen sowohl erhöhte LDL- als auch hohe Lp(a)-Konzentrationen vorliegen. Nur **Nikotinsäure** und **Östrogensubstitution** in der Postmenopause senken das Lp(a) jeweils um 20 bis 25 %.

◆ Abbildung 10 und Tabelle 4 fassen die wesentlichen Empfehlungen zur Beeinflussung von LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyzeriden zusammen.

### Literatur

1. Prospective Studies Collaboration (2007) Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55000 vascular deaths. *The Lancet* 370: 1829–1839
2. Keys A (ed.) (1970) Coronary heart disease in Seven Countries. *Circulation* 41, Suppl 1: 1–211
3. Menotti A, Keys A, Aravanis C et al. (1989) Seven Countries Study. First 20-year mortality data in 12 cohorts of six countries. *Ann Med* 21: 175–179
4. Rader D, Hobbs HH. Disorders of lipoprotein metabolism. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17. Aufl. (2008) Kap. 350
5. de Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K et al. (2003) Third joint task force of european and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 24: 1601–1610
6. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. URL: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/28/19/2375.full> Zugriff: 28.10.2010
7. D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P; CHD Risk Prediction Group (2001) Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 286: 180–187
8. Assmann G, Cullen P, Schulte H (2002) Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 105: 310–315
9. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. Evidenzbasierte Leitlinie: Fettkonsum und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten. Bonn, November 2006. URL: [www.dge.de/leitlinie/](http://www.dge.de/leitlinie/) Zugriff: 28.10.2010
10. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. Evidenzbasierte Leitlinie: Kohlenhydratzufuhr und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten. Version 2010, Entwurf. URL: [www.dge.de/leitlinie/](http://www.dge.de/leitlinie/) Zugriff: 28.10.2010
11. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB et al. for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program (2004) Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 110: 227–239
12. Stamler J, Stamler R, Neaton JD et al. (1999) Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy. *JAMA* 282: 2012–2018
13. Pletcher MJ, Bibbins-Domingo K, Liu K et al. (2010) Nonoptimal lipids commonly present in young adults and coronary calcium later in life: the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. *Ann Intern Med* 153: 137–146
14. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LE et al. (1990) Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? *The Lifestyle Heart Trial*. *Lancet* 336: 129–133
15. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S (2010) 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 Medicine*. (7) 3: e1000252
16. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM (2010) Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *AJCN*. doi: 10.3945/ajcn.2009.27725.
17. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM (2010) Saturated fat, carbohydrate, and cardiovascular disease. *AJCN*. doi: 0.3945/ajcn.2008.26285.
18. McKeown NM, Troy LM, Jacques PF et al. (2010) Whole- and refined-grain intakes are differentially associated with abdominal visceral and subcutaneous adiposity in healthy adults: the Framingham Heart Study. *Am J Clin Nutr*. 92: 1165–1171
19. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME (1995) Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med* 333: 276–282
20. Chan YOM, Varady K, Lin Y et al. (2006) Plasma concentrations of plant sterols; physiology and relationship with coronary heart disease. *Nutr. Reviews* 64: 385–402
21. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators (2005) Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 366: 1267–1278
22. von Eckardstein A, Assmann G (2000) Prevention of coronary heart disease by raising high-density lipoprotein cholesterol? *Curr Opin Lipidol* 11: 627–637
23. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ et al. (1989) High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease – four prospective american studies. *Circulation* 79: 8–15
24. Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ (2007) High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. *JAMA* 298: 786–798
25. Stamler J (1983) Nutrition-related risk factors for the atherosclerotic diseases – present status. *Prog biochem Pharmacol* 19: 245–308
26. Welsh JA, Sharma A, Abramson JL et al. (2010) Caloric sweetener consumption and dyslipidemia among US adults. *JAMA* 303: 1490–1497
27. Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T et al. (1999) Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*; 69: 632–646
28. Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE (1989) Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ* 298: 784–748
29. Rosenberg L, Palmer JR, Shapiro S (1990) Decline in the risk of myocardial infarction among women who stop smoking. *N Engl J Med* 322: 213–217
30. Wilson K, Gibson N, Willan A, Cook D (2000) Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Arch Intern Med* 160: 939–944
31. Herrmann W, Biermann J, Kostner GM (1995) Comparison of effects of n-3 to n-6 fatty acids on serum level of lipoprotein(a) in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 76: 459–462