

## **Die Einflüsse hoch ungesättigter Fettsäuren auf Parameter des Lipoproteinstoffwechsels und der Rheologie bei Verabreichung an Patienten unter chronischer Hämodialysebehandlung**

Y. Schmitt<sup>1</sup> und H. Schneider<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin

<sup>2</sup> Zentrum für Innere Medizin, Nephrologische Abteilung Katharinenhospital, Stuttgart, FRG

### **The influence of highly unsaturated fatty acids on the lipoprotein metabolism and the blood rheology in patients undergoing chronic hemodialysis**

**Zusammenfassung:** An 15 Hämodialysepatienten wurden während eines Zeitraumes vom 6 Monaten zusätzlich zur normalen Ernährung hoch ungesättigte Fettsäuren verabreicht. Zu Studienbeginn wurden täglich 12 Kapseln mit je 105 mg Eicosapentaensäure und 75 mg Docosahexaensäure gegeben. Die Triglyzeride fielen von 521 mg/dl im Mittel auf 334 mg/dl signifikant ab. Das Gesamtcholesterin fiel von 266 mg/dl auf 233 mg/dl, wobei der Abfall über den Versuchszeitraum kontinuierlich erfolgte. Dieser Abfall beruhte im wesentlichen auf einer Senkung des LDL-Cholesterins von 227 mg/dl auf 192 mg/dl. Begleitend kam es zu einem Abfall der Apolipoproteine A1 von 118 mg/dl auf 109 mg/dl und B von 212 mg/dl auf 204 mg/dl. Die Parameter der Vollblutviskosität nahmen signifikant ab (visköse Komponente  $\eta'$  von 6,81 auf 6,44 mPas – elastische Komponente  $\eta''$  von 1,85 auf 1,53 mPas), wohingegen die Plasmaviskosität mit 1,44 mPas unverändert blieb. Diese Veränderung ist auf den Einbau der  $\omega$ -3-Fettsäuren in die Membranen der Erythrozyten zurückzuführen. Es wird der Schluß gezogen, daß die Supplementation von Fischöl bei Dialysepatienten zur Verbesserung der Hyperlipidämie und der Viskosität beiträgt und damit das kardiovaskuläre Risiko langfristig vermindert werden kann.

**Summary** Fifteen hemodialysis patients were treated with capsules of highly unsaturated fatty acids given in addition to their normal diet over a period of 6 months. At study start they received 12 capsules daily, each containing 105 mg eicosapentaenoic acid and 75 mg docosahexaenoic acid. There was a significant fall of triglycerides from an initial 521 mg/dl on average to 334 mg/dl. Total cholesterol was reduced from 266 mg/dl to 233 mg/dl with a continuous fall throughout the study period, ldl cholesterol being the main part, falling from 227 mg/dl to 192 mg/dl. These changes were accompanied by a reduction of apolipoprotein A1 from 118 mg/dl to 109 mg/dl and of B from 212 mg/dl to 204 mg/dl. Parameters of whole blood viscosity decreased significantly (viscous component  $\eta'$  from 6.81 to 6.44 mPas – elastic component  $\eta''$  from 1.85 to 1.53 mPas), while the plasma viscosity remained unchanged with 1.44 mPas. The improvement of flow properties results from adherence of  $\omega$ -3 fatty acids to the

#### **Abkürzungen:**

LDL:	Low density lipoprotein
VLDL:	Very low density lipoprotein
HDL:	High density lipoprotein
EPA:	Eicosapentanoic acid (Eicosapentaensäure)
DHA:	Docosahexanoic acid (Docosahexaensäure)

phospholipids of the red cell membrane. The conclusion is that supplementation with fish oil in addition to normal food intake of dialysis patients contributes to an improvement of lipoprotein metabolism and flow properties. Thus, two risk factors concerning thrombosis and cardiovascular diseases can be positively influenced.

*Schlüsselwörter:* Eicosapentaensäure – Docosahexaensäure – Hämodialyse – Lipoproteinstoffwechsel – Blutrheologie

*Key words* Eicosapentanoic acid – docosahexanoic acid – hemodialysis – lipoprotein metabolism – blood rheology

## Einleitung

Chronische Hämodialysepatienten leiden in großem Umfang an kardiovaskulären Erkrankungen. Dabei sind unterschiedliche Veränderungen im Lipoproteinstoffwechsel vorhanden, wobei in vielen Fällen eine Hypertriglyzeridämie auftritt. Hypercholesterinämien werden auch beschrieben. Diese Veränderungen beruhen auf einem Anstieg der VLDL und deren Metaboliten wie IDL. Die Anhäufung dieser Stoffwechselprodukte ist auf einen Mangel der Lipoproteinlipase zurückzuführen. Weiterhin besteht ein relativer Mangel des Apolipoproteins CII und eine Zunahme des Apolipoproteins CIII innerhalb der VLDL. Die VLDL-Fraktion unterscheidet sich von der gesunder Personen auch hinsichtlich ihrer langsameren Wanderungsgeschwindigkeit in der Ultrazentrifuge und beinhaltet außerdem Apolipoprotein B 48, was normalerweise in dieser Fraktion nicht vorkommt. Diese Veränderungen und die Tatsache, daß Hämodialysepatienten niedrige HDL- und hohe LDL-Cholesterin-Werte haben, weisen auf das Risiko hin, welches zu kardiovaskulären Erkrankungen führt (1).

Gegensätzlich zu den theoretisch auch vorhandenen antiatherogenen Faktoren bei Niereninsuffizienz wie gestörter Thrombozytenfunktion, verminderter Freisetzung mitogener Faktoren, vermehrter Bildung antiaggregatorischer Substanzen (Prostacyclin) in der Gefäßwand und verminderter Bildung proaggregatorischer Substanzen (Thromboxan) stehen die klinischen Beobachtungen, die eindeutig auf die oben erwähnte erhöhte Inzidenz an arteriosklerotischen Folgeerkrankungen hinweisen. Es zeigt sich eine Frühmortalität, die vorzugsweise in den ersten Jahren nach Aufnahme der Hämodialysebehandlung in Erscheinung tritt. Bei langjähriger Hämodialysebehandlung flacht die Mortalitätskurve zwar wieder ab (2), jedoch ist es trotzdem wichtig, nach einem therapeutischen Ansatz zu suchen, der durch eine Besserung der multifaktoriellen Hyperlipidämie die Mortalitätsrate senken kann. Hierzu gehören außer einem diätetischen Ansatz auch pharmakologische Interventionen, zu denen ebenfalls die therapeutische Anwendung von Fischölen gehört.

Da die bisher existierenden Studien meistens mit einer sehr geringen Patientenzahl über einen kurzen Zeitraum geführt wurden und die Resultate teils erheblich voneinander abweichen (3–10), haben wir eine Langzeitpilotstudie über den Effekt auf den Lipoproteinstoffwechsel und die Blutrheologie durchgeführt.

## Patienten und Methodik

Es wurden 20 Patienten ausgewählt – Dauer an chronischer Hämodialysebehandlung länger als 6 Monate –, die mit bicarbonathaltigem Dialysat behandelt und deren Dialyseregime hinsichtlich der Wahl des Dialysators, des Schlauchsystems und des Dialysatkonzentrats während der Studie nicht geändert wurde. Als Ausschlusskriterien wurden eine Androgengabe, die Verabreichung von Lipidsenkern oder Cyclooxygenasehemmern

gewertet. Die Medikation mit Betablockern und anderen Hypertensiva war erlaubt, sie mußte jedoch während des Studienverlaufs konstant gehalten werden. Als Abbruchkriterien wurden Unverträglichkeitsreaktionen, die Notwendigkeit der Änderung des therapeutischen Regimes hinsichtlich Dialyse und medikamentöser Behandlung und die Durchführung einer Nierentransplantation festgelegt.

15 Patienten mit einem mittleren Alter von 60 Jahren (Minimum 48, Maximum 74 Jahre, Median 57 Jahre) und mit einer Dialysedauer von durchschnittlich 64 Monaten (Minimum 7 Monate, Maximum 156 Monate, Median 42 Monate) konnten über den genannten Zeitraum geführt werden. Die anderen schieden wegen eines der oben genannten Abbruchkriterien aus der Studie aus.

Die Dialysepflichtigkeit der verbleibenden 15 Patienten war in 4 Fällen auf eine Schrumpfniere, in 4 Fällen auf eine chronische Glomerulonephritis, in weiteren 4 Fällen auf eine Nephrosklerose, in 1 Fall auf eine interstitielle Nephritis, in 1 Fall auf M. Wegener und in 1 Fall auf eine nicht genau faßbare Ursache zurückzuführen.

Das Sollgewicht der Patienten betrug bei Beginn der Untersuchung im Mittel 70 kg bei einer Standardabweichung von 14 (Median von 73 kg), am Ende der Fischölperiode 71 kg bei einer Standardabweichung von 14 (Median von 76 kg). Beim Sollgewicht handelt es sich um das Gewicht, welches am Ende der jeweiligen Einzeldialyse zu erreichen ist. Es wird je nach individuellem Ernährungszustand des Patienten festgelegt, wobei auch kardiale und andere Parameter Berücksichtigung finden.

Die individuelle Ernährung der Probanden wurde bewußt keiner zusätzlichen Standardisierung unterzogen, um einen Versuchsablauf zu gestalten, der sich in die individuelle Lebensweise der Patienten eingliedert. Weder Protein- noch Fettrestriktionen wurden verordnet. Lediglich der Kalium- und Phosphatgehalt der Nahrung unterlagen strengen Einschränkungen. Jedoch wurde durch Interview und durch Erstellung eines Fragebogens darauf geachtet, daß die individuellen Eßgewohnheiten während der Studiendauer beibehalten wurden. Zusätzlich zur normalen Ernährung dieser Patienten wurden hoch ungesättigte Fettsäuren (Eicosapentaen- und Docosahexaensäure) in der Form von Kapseln (Eicosapen, Firma Hormon-Chemie, München) verabreicht.

Die Gabe der Fischölkapseln begann nach Entnahme der Ausgangswerte und endete nach 6 Monaten. In der Initialphase der Studie erhielten die Patienten täglich 12 Kapseln (je 105 mg EPA und je 75 mg DHA). Daraus ergab sich eine tägliche Dosis von 1260 mg EPA und 900 mg DHA. Nach 8 Wochen schloß sich eine Phase mit einer Dosis-halbierung an. Die tägliche Einnahme der Fischölkapseln wurde auf 3 Gaben verteilt. Die Startwerte wurden aus dem arithmetischen Mittel von 3 Messungen ermittelt. Zur Bestimmung der Lipoproteinstoffwechselparameter (Referenzbereiche und Methodenkurzbeschreibung in Tabelle 1) wurden Routinemethoden der klinischen Chemie verwandt, die an anderer Stelle beschrieben sind (11). Die Messungen der Viskoelastizität des Vollblutes und der Plasma-Viskosität beruhen ebenfalls auf gängigen Untersu-

Tab. 1. Referenzwerte der wichtigsten Lipoproteinstoffwechselparameter und Kurzbeschreibung der Analysemethoden

Triglyzeride (enzymatischer UV-Test):	70–200 mg/dl
Cholesterin (Cholesterinoxidase mit Trinder-Reaktion):	120–200 mg/dl
LDL Cholesterin (Präzipitation):	< 150 mg/dl
HDL Cholesterin (Präzipitation):	> 45 mg/dl
Apolipoprotein A1 (kinetische Laser-Nephelometrie):	115–170 mg/dl
Apolipoprotein B (kinetische Laser-Nephelometrie):	80–110 mg/dl

chungsmethoden (12). Die Messung der Fettsäurespektren erfolgte mittels Kapillar-Gas-Chromatographie im Anschluß an die Hämolyse des Vollblutes (13). Die Blutentnahme erfolgte vor der Dialyse und nach einer Nüchternperiode von über 12 Stunden.

Der Vergleich der verschiedenen Patienteneinzelwerte zu Beginn und am Ende der Studie erfolgte durch den beidseitigen Wilcoxon-Paardifferenzentest.

Tab. 2. Eigentliche Lipoproteinstoffwechselparameter: Ergebnisse der statistischen Auswertung vor Beginn und am Ende der 6-monatigen Therapieperiode mit Eicosapentaen- und Docosahexaensäure

		Mittelwert	Minimum	Maximum	Standard- abweichung	Einheit	Signi- fikanz
Cholesterin	vor	266	111	389	65	mg/dl	p < 0,05
	nach	233	123	273	43		
Triglyzeride	vor	521	294	1335	262	mg/dl	p < 0,001
	nach	334	121	911	199		
Gesamt-HDL- Cholesterin	vor	26	10	49	11	mg/dl	ns
	nach	24	10	58	12		
HDL 3- Cholesterin	vor	16,3	6	36	7,5	mg/dl	p < 0,001
	nach	21,6	9	48	9,4		
HDL 2- Cholesterin	vor	9,7	4	13	3,5	mg/dl	p < 0,01
	nach	2,4	1	10	2,6		
LDL- Cholesterin	vor	227	92	369	66	mg/dl	p < 0,05
	nach	192	98	224	39		
VLDL- Cholesterin	vor	13	6	32	8	mg/dl	ns
	nach	20	3	89	20		
Apolipo- protein A1	vor	118	74	192	27	mg/dl	p < 0,05
	nach	109	71	202	30		
Apolipo- protein B	vor	212	98	306	51	mg/dl	ns
	nach	204	100	283	57		
$\eta'$	vor	6,85	5,77	7,97	0,67	mPas	p < 0,01
	nach	6,44	5,58	7,20	0,43		
$\eta''$	vor	1,85	1,25	2,47	0,38	mPas	p < 0,01
	nach	1,53	1,20	1,85	0,16		
Plasma- viskosität	vor	1,44	1,30	1,73	0,10	mPas	ns
	nach	1,44	1,30	1,65	0,11		
Aggregations- index AI	vor	1,47	1,05	2,13	0,31		p < 0,001
	nach	1,28	0,93	1,75	0,22		
$\phi$	vor	15,05	12,22	17,61	1,71		p < 0,001
	nach	13,38	12,14	14,41	0,68		

(NS: nicht signifikant, Prozentzahl: Signifikanzgrenze der Werte zwischen Studienbeginn und -ende nach dem Wilcoxon-Paardifferenzentest)

## Ergebnisse

Hinsichtlich des Lipoproteinstoffwechsels fanden sich die nachstehenden Veränderungen: Die Triglyzeride fielen von einem Ausgangsmittelwert von 521 mg/dl auf einen Wert von 334 mg/dl. Zu Beginn der Studie fand sich ein Maximalwert von 1335 mg/dl, welcher am Ende der Fischölperiode auf 911 mg/dl gesunken war. Der Minimalwert fiel von 294 auf 121 mg/dl. Die Differenz der Mittelwerte war auf dem 0,1 %-Niveau nach dem Wilcoxonpaardifferenzentest signifikant (Abbildung 1, Tabelle 2).

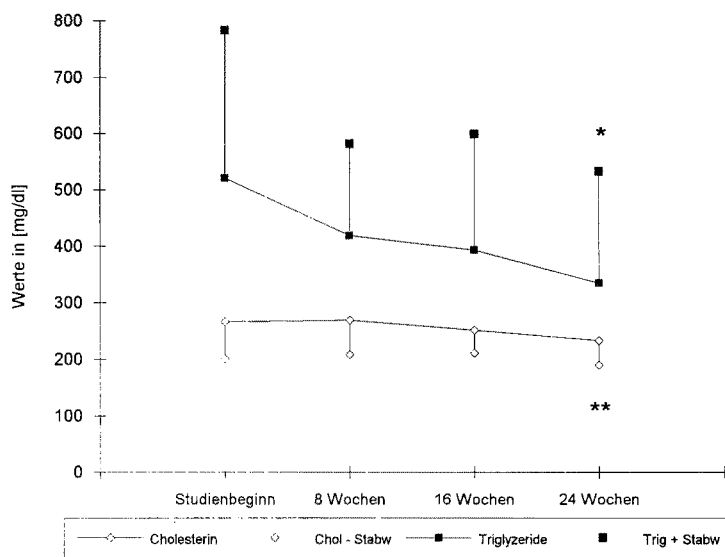


Abb. 1. Triglyzeride und Gesamt-Cholesterin: Mittelwerte und deren Standardabweichung vor Beginn und im Verlauf der Fischöl-Supplementation (\* =  $p < 0,001$ ; \*\* =  $p < 0,05$ )

Das Gesamtcholesterin fiel von einem Mittelwert von 266 mg/dl zu Beginn auf 233 mg/dl am Ende der Fischölperiode. Der Maximalwert vor der Studie lag bei 389 mg/dl und nach Beendigung der Fischölperiode bei 273 mg/dl. Die Differenz war auf dem 5 %-Niveau nach dem Wilcoxonpaardifferenzentest signifikant. Dieser Abfall verlief nahezu konstant über den gesamten Zeitraum der Studie (Abbildung 1, Tabelle 2).

Eine signifikante Änderung auf dem 5 %-Niveau zeigte sich beim LDL-Cholesterin, welches von initial 227 mg/dl im Mittel auf einen Wert von 192 mg/dl abfiel (Abbildung 2), wobei der Maximalwert von 369 auf 224 mg/dl sank. Das Gesamt-HDL-Cholesterin zeigte den Mittelwert betreffend einen Abfall von 26 auf 24 mg/dl, der niedrigste Wert blieb mit 10 mg/dl konstant, der höchste gemessene Wert stieg von 49 auf 58 mg/dl. Die Differenz der Mittelwerte war nach dem Wilcoxonpaardifferenzentest nicht signifikant (Tabelle 2).

Diese Veränderungen gehen einher mit Veränderungen der Apolipoproteine A1 und B, von denen Apolipoprotein B von 212 mg/dl auf 204 mg/dl abfiel. Apolipoprotein A1 fiel im Mittel von 118 mg/dl auf 109 mg/dl (Abbildung 2). Diese Veränderung ist auf dem 5 %-Niveau signifikant. Die Veränderung des Apolipoproteins B entspricht nicht den Signifikanzkriterien des Wilcoxonpaardifferenzentests (Tabelle 2).

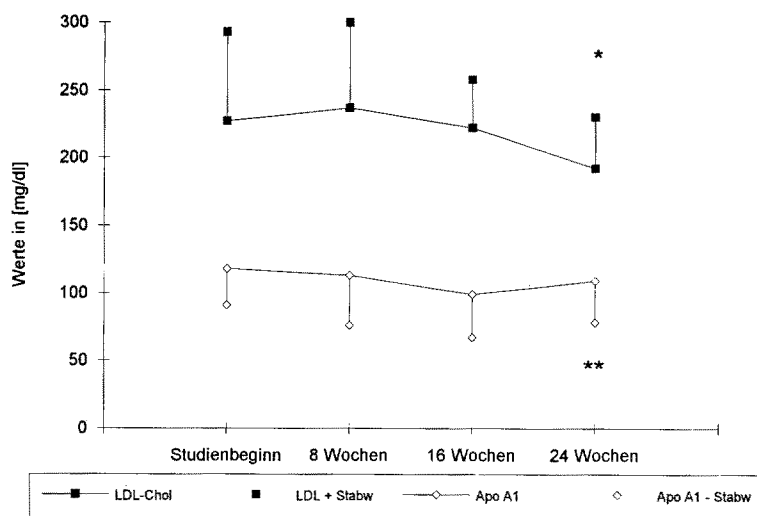


Abb. 2. LDL-Cholesterin und Apolipoprotein A1: Mittelwerte und deren Standardabweichung vor Beginn und im Verlauf der Fischöl-Supplementation (\* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,05$ )

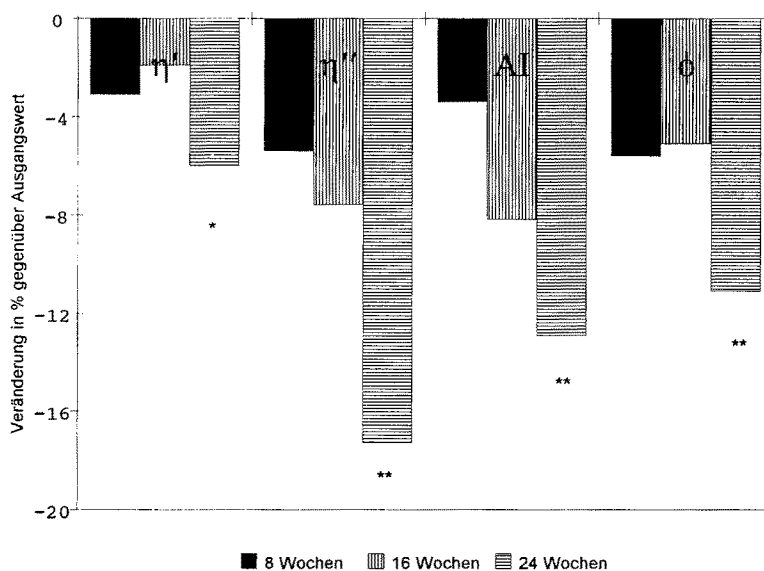


Abb. 3. Rheologische Parameter  $\eta'$ ,  $\eta''$ , AI und  $\phi$ : Veränderungen in % des Ausgangswertes im Verlauf der Fischöl-Supplementation (\* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,01$ )

Hinsichtlich der rheologischen Messungen kam es zu den folgenden Veränderungen: Die Parameter der Vollblutviskosität sanken von 6,81 auf 6,44 mPas (visköse Komponente  $\eta'$ ) bzw. von 1,85 auf 1,53 mPas (elastische Komponente  $\eta''$ ) ab. Diese Veränderungen waren auf dem 1 %-Niveau signifikant. Die Plasmaviskosität blieb mit 1,44 mPas vor und am Ende der Studie unverändert. Der Aggregationsindex AI fiel von 1,47 auf 1,28, der viskoelastische Phasenwinkel  $\phi$  sank von 15,05 auf 13,38 im Mittel. Beide Veränderungen sind auf dem 0,1 %-Niveau signifikant (Abbildung 3, Tabelle 2).

Die in den Erythrozytenmembranen durchgeführte Messung der Fettsäurespektren zeigte vor und am Ende der Fischölperiode signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ). So konnten vor und Ende der Fischölperiode die hochungesättigten Fettsäuren (C 22:6 – 2,9 % versus 5,0 % bzw. C 20:5 – 0,47 % versus 2,3 %) zunehmend nachgewiesen werden, was gleichzeitig als Compliancekontrolle gewertet wurde. Gleichzeitig nahm die Menge an Arachidonsäure, die in die Membranen der Erythrozyten eingebaut wurde, deutlich ab (C18:1 – 23,1 % versus 19,1 %). Diese Veränderungen waren bereits 16 Wochen nach Beginn der Fischölperiode signifikant gewesen ( $p < 0,05$ ) (Abbildung 4, Tabelle 3).

Tab. 3. Mittelwerte und Standardabweichungen ausgewählter Fettsäuren in den Membranen der Erythrozyten (in % der Gesamtsumme der Fettsäuren) zu Beginn und am Ende der Fischölperiode mit Angabe des Signifikanzniveaus

Fettsäure	Studienbeginn	Studienende	Signifikanzniveau
C16:0	24,78 $\pm$ 5,13	28,49 $\pm$ 2,89	$p < 0,012$
C18:0	34,86 $\pm$ 3,60	32,32 $\pm$ 1,86	$p < 0,015$
C18:1	23,10 $\pm$ 3,60	19,12 $\pm$ 1,68	$p < 0,001$
C18:2 ( $\omega$ -6)	12,80 $\pm$ 3,46	11,18 $\pm$ 1,54	$p < 0,036$
C20:4 ( $\omega$ -6)	0,52 $\pm$ 0,11	0,24 $\pm$ 0,24	$p < 0,001$
C20:5 ( $\omega$ -3)	0,48 $\pm$ 0,25	2,31 $\pm$ 1,46	$p < 0,001$
C22:6 ( $\omega$ -3)	2,93 $\pm$ 1,56	5,03 $\pm$ 2,13	$p < 0,008$
C20:5/C20:4	0,94 $\pm$ 0,49	8,36 $\pm$ 6,92	$p < 0,008$

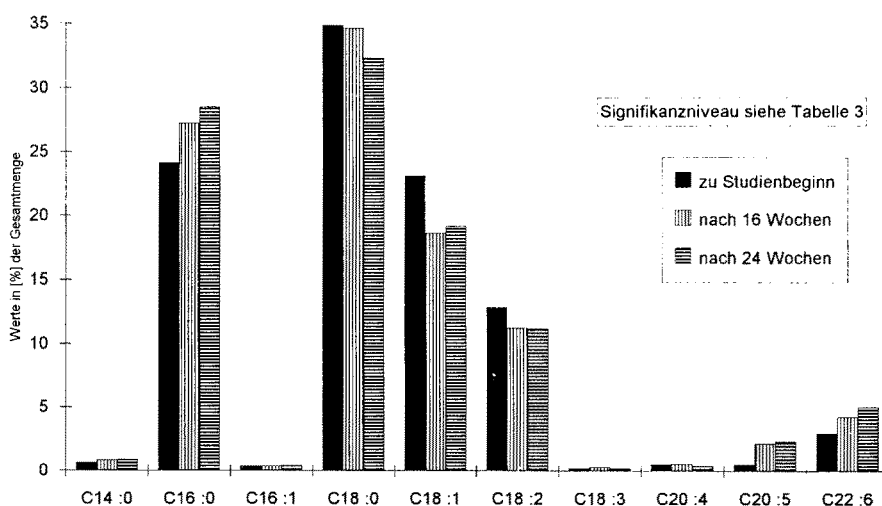


Abb. 4. Fettsäurespektren: Mittelwerte vor Beginn und im Verlauf der Fischöl-Supplementation

## **Diskussion**

Mit anderen Arbeiten – eine Zusammenstellung von 37 Studien an gesunden Probanden bzw. Patienten mit verschiedenen Erkrankungen findet sich bei Kristensen (3) –, ergeben sich Übereinstimmungen und Diskrepanzen. Hinsichtlich der Vergleichbarkeit muß darauf hingewiesen werden, daß Unterschiede bezüglich der Studiendauer, der verabreichten Dosis an Fischöl, der untersuchten Parameter und des Patientengutes bestehen.

Auch eine eigene frühere Arbeit an Dialysepatienten (4) ergab in verschiedenen Punkten differente Ergebnisse. Der wichtigste Unterschied war hinsichtlich der Veränderung der Triglyzeride gegeben. In vorliegende Studie wurden Patienten mit hohen Triglyzeridspiegeln einbezogen, die deutlich und hochsignifikant abfielen. In unsere früheren Studie wurden dagegen Patienten einbezogen, deren Triglyzeridspiegel nur gering erhöht waren. Hier zeigt sich, daß der Effekt der Fischölgabe auf die Triglyzeride bei höheren Ausgangswerten ausgeprägter ist als bei niedrigeren. In unserer früheren Studie zeigte sich auch keine wesentliche Veränderung der Cholesterinwerte. So sanken in vorliegender Studie in Übereinstimmung mit AZAR (5) sowohl der Gesamt- wie auch der LDL-Cholesterinspiegel signifikant. In vorliegender Studie wurden pro Tag zunächst 1,26 g EPA und 0,9 g DHA verabreicht – in unserer früheren Studie waren es 1,6 g EPA und 1,1 g DHA pro Tag –. Hinsichtlich der Diskrepanz der Änderung der Triglyzeridwerte ist ursächlich neben einer anderen Patientenauswahl die unterschiedliche Dosierung des Fischöls verantwortlich zu machen. In unserer Studie wurde bei weiter andauernder Verbesserung der Parameter die Menge des verabreichten Fischöls nach 8 Wochen auf 50 % gesenkt.

Eine andere Studie an 10 HD-Patienten (6), denen für einen Zeitraum von 12 Wochen 1 g Lachsöl pro Tag verabreicht wurde – dies entspricht 1 g EPA pro Tag –, berichtet über eine Senkung des Gesamtcholesterins, aber einen Anstieg des LDL- und HDL-Cholesterins. Ohne jeglichen Diskussionsbeitrag bleibt in dieser Arbeit allerdings, welche Fraktion des Cholesterins für den Abfall des Gesamtcholesterins verantwortlich ist. Dies könnte dann nur die Fraktion des VLDL-Cholesterins sein.

Klehr (7) dagegen fand bei 8 HD-Patienten und bei einer Verabreichung von 1,7 g EPA und 1,1 g DHA pro Tag für einen Zeitraum von 8 Wochen eine Senkung der Triglyzeride und des Gesamtcholesterins bei unverändertem LDL- und HDL-Cholesterin. Auch hier wird nicht diskutiert, ob die VLDL-Cholesterin-Fraktion für die Veränderung des Gesamtcholesterins verantwortlich ist. Diese Dosis Fischöl scheint für eine LDL-Senkung bereits zu hoch.

Hamazaki (8) verabreichte 12 HD-Patienten über einen Zeitraum von 13 Wochen 1,6 g EPA und 1 g DHA täglich, fand ebenfalls eine Senkung von Triglyzeriden und Gesamtcholesterin bei geringem Anstieg von HDL-Cholesterin. Eine Angabe über die Veränderung der LDL- und VLDL-Cholesterinwerte wurde leider nicht gemacht.

Abweichend von den vorstehend zitierten Studien verabreichte Rylance (9) eine sehr hohe Dosis EPA (3,6 g pro Tag) an 28 HD-Patienten über einen Zeitraum von 8 Wochen. Die Ergebnisse wichen von den vorgenannten ab, da die Werte für Gesamtcholesterin leicht, für Gesamt-HDL- und HDL-2-Cholesterin deutlich stiegen. Übereinstimmung besteht hinsichtlich der fallenden Triglyzeride. Der Anstieg der Cholesterinwerte kann auf die hohe Dosierung des Fischöls zurückzuführen sein, durch die nicht zu vernachlässigende Mengen an Cholesterin (ca. 100–120 mg pro Tag) zugeführt werden.

13 niereninsuffiziente Patienten wurden von Bilo (10) zunächst 4 Wochen niedrig mit Protein, danach 4 Wochen hochdosiert mit Protein und danach weitere 4 Wochen hoch-



dosiert mit Protein und gleichzeitiger Fischölsupplementation ernährt. Sie erhielten 3 g EPA pro Tag. Dabei fand sich eine Senkung der Triglyzeride, aber im Gegensatz zu vorliegender Arbeit eine Tendenz zur Erhöhung des LDL-Cholesterins. Daraus kann der Schluß gezogen werden, daß die zu verabreichende Dosis nicht zu hoch gewählt werden sollte, da sonst die möglichen Effekte hinsichtlich Vasoprotektion durch die Triglyzerid-senkung durch Erhöhung der LDL-Cholesterinspiegel aufgehoben werden könnten.

Als pathobiochemische Wirkmechanismen, die für die Veränderungen des Lipoproteinstoffwechsels verantwortlich gemacht werden, kann zum einen wohl davon ausgegangen werden, daß  $\omega$ -3-Fettsäuren das LDL-Cholesterin durch Reduktion der Syntheserate des Apolipoproteins B senken (14). Desweiteren muß eine strukturelle Änderung in der Zusammensetzung des Apolipoproteins B angenommen werden, da der prozentuale Abfall von LDL-Cholesterin (–15 %) und Apolipoprotein B (–4 %) sich nicht entsprechen. Die Senkung der Triglyzeridspiegel zum anderen wiederum wird durch Inhibierung der VLDL-Triglyzerid-Synthese bewirkt (15, 16).

Die therapeutische Anwendung von  $\omega$ -3-Fettsäuren kommt in erster Linie zur Reduzierung erhöhter Triglyzeridspiegel in Betracht. Kein anderes Medikament zeigt eine so ausgeprägte Triglyzerid senkende Wirkung ohne wesentliche Nebenwirkungen. Weder die Anzahl der Thrombozyten wird verringert noch kommt es zu einer Störung des Glucosemetabolismus. Eine Reduzierung der hohen Cholesterinspiegel kann als gesichert gelten. Unseres Erachtens hängt die Cholesterin senkende Wirkung wesentlich von der Höhe der Fischölgabe ab.

Einer größeren Bedeutung als bisher angenommen muß den rheologischen Effekten zukommen. Die Veränderungen der Vollblutviskosität in den Referenzbereich gesunder Personen (12) hinein wird sich auf die Mortalitätsrate der Patienten positiv auswirken. Adsorptionsphänomene von der Oberfläche der roten Zellen zum Endothel stellen wahrscheinlich den gemeinsamen Nenner zwischen Atherogenese und rheologischen Effekten dar (17). Die Ursache für die Verbesserung der Viskosität ist die Aufnahme der ungesättigten Fettsäuren in die Membranen der Erythrozyten, wobei das Verhältnis C20:5/C20:4 hochsignifikant ansteigt.

Für die Zukunft könnte die simultane Anwendung niedermolekularen Heparins und die additive Gabe hoch ungesättigter Fettsäuren zu einer Senkung der Morbidität und der Mortalität der Dialysepatienten beitragen. Bereits durch die alleinige Supplementation von  $\omega$ -3-Fettsäuren werden zwei Risikofaktoren für Thrombose und kardiovaskuläre Erkrankungen – Hyperlipidämie und Hyperviskosität – positiv beeinflusst. Weitere prospektive Langzeitstudien müssen die klinische Signifikanz der Veränderungen absichern und die Wirkmechanismen detailliert aufklären.

#### Literatur

1. Chan MK, Varghese Z, Persaud JW, Baillod RA, Moorhead JF (1982) Hyperlipidemia in patients on maintenance hemo- and peritoneal dialysis: the relative pathogenetic roles of triglyceride production and triglyceride removal. *Clin Nephrol* 17:183–190
2. Scherer B (1989) Nierenerkrankungen und gehäuftes Auftreten von Arteriosklerose. *Internist* 30:304–308
3. Kristensen SD, Schmidt EB, Dyerberg J (1989) Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and human platelet function: a review with particular emphasis on implications for cardiovascular disease. *Journal of Internal Medicine* 225 (Suppl 1):141–50
4. Schmitt Y, Schneider H, Fuchs G, Kulbe KD (1987) Fischölsreiche Diät bei chronischen Hämodialyse-Patienten. *Lab med* 11:352–356

5. Azar R, Dequiedt L, Awada J, Dequiedt P, Tacquet A (1989) Effects of fish oil rich in polyunsaturated fatty acids on hyperlipidemia of hemodialysis patients. *Kidney Int* 36:239–242
6. Tenschert W, Rossodivita T, Rolf N, Winterberg B, Lison AE, Raidt H, Dorst KG, Zumkley H (1988) Eignen sich Omega-3-Fettsäuren zur Therapie der Dyslipoproteinämie bei Hämodialysepatienten? *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 17:106–110
7. Klehr HU, Grombach K, Kuchenbecker HC, Leiß O, Bergmann K (1988) Therapie der Hyperlipoproteinämie bei Patienten unter chronischer Dialyse und nach Nierentransplantation mit hochungesättigten Fettsäuren vom Omega-3-Typ. *Klin Wochenschr* 66:225–226
8. Hamazaki T, Nakazawa R, Tateno S, Shishido H, Isoda K, Hattori Y, Yoshida T, Fujita T, Yano S, Kumagai A (1984) Effects of fish oil rich in eicosapentaenoic acid on serum lipid in hyperlipidemic hemodialysis patients. *Kidney Int* 26:81–84
9. Rylance PB, Gordge MP, Saynor R, Parsons V, Weston MJ (1986) Fish Oil modifies lipids and reduces platelet aggregability in haemodialysis patients. *Nephron* 43:196–202
10. Bilo HJG, Schaap GH, Slagt ME, Popp-Snijders C, Oe PL, Donker AJM (1988) Protein intake variation and omega-3-polyunsaturated fatty acids do not influence carbohydrate metabolism in patients with chronic renal insufficiency. *Current Therapeutic Research* 44:292–303
11. Schmitt Y, Schneider H (1990) Beeinflusst niedermolekulares Heparin den Lipoproteinstoffwechsel bei chronischen Hämodialysepatienten? *Ärzt Lab* 36:195–202
12. Chmiel H, Anadere I, Walitza E (1990) The determination of blood viscoelasticity in clinical hemorheology. *Clin Hemorheol* 10:363–374
13. Anadere I, Schmitt Y, Schneider H, Walitza E (1992) The effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on hemorheological parameters of patients under chronic hemodialysis treatment. *Clin Hemorheol* 12:243–254
14. Illingworth DR, Harris WS, Connor WE (1984) Inhibition of low density lipoprotein synthesis by dietary  $\omega$ -3 fatty acids in humans. *Arteriosclerosis* 4:270–275
15. Harris WS, Connor WE, Illingworth DR, Rothrock DW, Foster DM (1990) Effects of fish oil on VLDL triglyceride kinetics in humans. *J Lipid Res* 31:1549–1558
16. Bakker DJ, Haberstroh BN, Philbrick DJ, Holub BJ (1989) Triglyceride lowering in nephrotic syndrome patients consuming a fish oil concentrate. *Nutrition Research* 9:27–34
17. Ernst E (1989) Effects of n-3 fatty acids on blood rheology. *Journal of Internal Medicine* 225 (Suppl 1):129–32

Eingegangen 22. Dezember 1992

akzeptiert 26. Februar 1993

Für die Verfasser:

Dr.med. York Schmitt, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Katharinenhospital, Kriegsbergstraße 60, 70174 Stuttgart 1