

## **Zum Einfluß des isoenergetischen Austausches von Stärke durch Olivenöl und Fischöl auf die Konzentrationen der Lipide in Plasma und Lipoproteinfraktionen beim Schwein**

M. Kirchgeßner, K. Eder und H.L. Müller

Institut für Ernährungsphysiologie der Technischen Universität München-Weihenstephan

### **The effect of isoenergetic replacement of starch by olive oil and fish oil on concentrations of lipids in plasma and lipoproteins in the pig**

*Zusammenfassung:* Es wurden zwei Versuche mit Sauen durchgeführt, um die Wirkung des isoenergetischen Austausches von Stärke durch Fischöl und Olivenöl auf die Konzentration der Lipide im Plasma und in den Lipoproteinen zu untersuchen. Im ersten Versuch erhielten 9 nicht-gravide Sauen in einem Cross-over Design mit 3 Versuchsperioden jeweils 16 Tage lang eine Grundration plus isoenergetischer Zulage an (I) Stärke (495 g/Tag), (II) Olivenöl (221 g/Tag) und (III) Fischöl (223 g/Tag) auf energetischem Erhaltungsniveau. Im zweiten Versuch erhielten 8 nichtgravide Sauen in einem Cross-over Design mit 8 Versuchsperioden jeweils 16 Tage lang eine Grundration auf energetischem Erhaltungsniveau plus zwei Zulagestufen an (I) Stärke (284 bzw. 568 g/Tag), (II) Olivenöl (140 bzw. 281 g/Tag) und (III) Fischöl (141 bzw. 282 g/Tag). Die beiden Zulagestufen waren so gewählt, daß der energetische Erhaltungsbedarf um 25 % bzw. 50 % überschritten wurde. In der ersten und der letzten Versuchsperiode wurde jeweils nur die Grundration gefüttert. In beiden Versuchen wurden unmittelbar vor jeder Umstellung der Versuchsrations Blutproben entnommen.

Olivenöl erhöhte in beiden Versuchen im Vergleich zur isoenergetischen Stärkeration die Konzentration des Cholesterins im Plasma, basierend auf einem starken Anstieg in den high-density Lipoproteinen (HDL) und einem mäßigen Anstieg in den low-density Lipoproteinen (LDL) und den very low-density Lipoproteinen (VLDL). Der Quotient aus HDL- und LDL-Cholesterin wurde durch Olivenölszulage erhöht. Die Konzentration der Triglyceride wurde in beiden Versuchen durch die beiden Öle nicht signifikant beeinflusst. Die Konzentration der Phospholipide wurde durch Olivenöl im Plasma sowie in den HDL und den LDL erhöht. Die Wirkung des Olivenöls auf die Konzentrationen von Cholesterin und Phospholipiden in Plasma und Lipoproteinen war dosisabhängig.

Fischölszulage erhöhte im Vergleich zur isoenergetischen Stärkeration die Cholesterinkonzentration im Plasma, basierend auf einem Anstieg in den LDL. Die Konzentration des Cholesterins in der HDL-Fraktion änderte sich nicht, so daß unter Fischölszulage ein vermindertes Verhältnis zwischen HDL- und LDL-Cholesterin auftrat. Die Wirkung des Fischöls auf die Konzentrationen von Cholesterin in Plasma und Lipoproteinen war ebenfalls dosisabhängig. Fischölszulage hatte keinen signifikanten Einfluß auf die Konzentrationen der Phospholipide im Plasma und in den Lipoproteinen. Insgesamt führte unter den gewählten Versuchsbedingungen der Ersatz der Stärke durch Olivenöl zu einer antiatherogen Verschiebung des Lipoproteinprofils, Fischöl hingegen zu einer proatherogenen.

**Summary:** Two experiments with sows were performed to investigate the effect of isoenergetic replacement of starch by fish oil or olive oil on concentrations of lipids in plasma and lipoproteins. The first experiment was based on a cross-over design with three periods, each lasting 16 days. Each sow was fed during one of the periods a basal ration with isoenergetic addition of (1) starch (495 g/d), (2) olive oil (221 g/d), or (3) fish oil (223 g/d) based on energetic requirement for maintenance. The second experiment was based on a cross-over design with eight periods, each lasting 16 days. In the first and in the last periods, each sow was fed the basal ration. In the other six periods, each sow was fed the basal ration with addition of two different amounts of (1) starch (284/568 g/d), (2) olive oil (140/281 g/d), or (3) fish oil (141/282 g/d). The two different amounts of addition were selected to exceed the energetic requirement for maintenance by 25 % or 50 %. In both experiments blood samples were taken before each change of the ration. In both experiments olive oil elevated the concentration of cholesterol in plasma in comparison with starch. This elevation was due to a large elevation in high-density lipoproteins (HDL), and a slight elevation in low-density lipoproteins (LDL) and very-low density lipoproteins (VLDL). The ratio between HDL and LDL cholesterol was increased by feeding olive oil. The effect of olive oil on concentrations of cholesterol in plasma and lipoproteins was dose-dependent. In both experiments none of the two dietary oils significantly changed concentrations of triglycerides in plasma and lipoproteins. Concentrations of phospholipids in plasma, HDL, and LDL were elevated by olive oil.

In both experiments addition of fish oil elevated concentration of cholesterol in plasma due to elevated cholesterol concentration in LDL. Concentration of HDL cholesterol was not changed by fish oil. Thus, the ratio between HDL cholesterol and LDL cholesterol was lowered by fish oil. The effect of fish oil on concentration of cholesterol in plasma and lipoproteins was also dose-dependent. Fish oil had no significant effect on phospholipid concentrations in plasma and lipoproteins. In conclusion, in the present experiment olive oil caused antiatherogenic changes of the lipoprotein profile, whereas fish oil caused proatherogenic changes of the lipoprotein profile.

**Schlüsselwörter:** Plasmalipide – Lipoproteine – Fischöl – Olivenöl – Schwein

**Key words:** Plasma lipids – lipoproteins – fish oil – olive oil – pig

## Einleitung

Eine Vielzahl verschiedener epidemiologischer, klinischer und tierexperimenteller Studien belegt eindeutig den Kausalzusammenhang zwischen Cholesterinspiegel im Blut und dem Risiko an koronarer Herzkrankheit (KHK) zu erkranken (2). Bereits Mitte der sechziger Jahre wurde von Keys und Mitarbeitern (25) sowie von Hegsted und Mitarbeitern (22) anhand von systematischen Studien an Versuchspersonen erkannt, daß die Art der mit der Nahrung aufgenommenen Fettsäuren den Cholesterinspiegel im Blut beeinflusst. Dabei zeigte sich im wesentlichen, daß gesättigte Fettsäuren den Cholesterinspiegel anheben, während mehrfach ungesättigte Fettsäuren ihn absenken; einfach ungesättigte Fettsäuren beeinflussten demgegenüber den Cholesterinspiegel nicht und wurden als neutral erachtet (22, 25). Einfach ungesättigte Fettsäuren wurden deshalb lange Zeit im Zusammenhang mit KHK wenig beachtet. In neueren Untersuchungen, speziell am Menschen zeigte sich, daß der Ersatz gesättigter Fettsäuren in der Nahrung durch Monoenfettsäuren zu einer Absenkung des Cholesterinspiegels führt (4, 10, 11, 16, 28–31, 45). Im Gegensatz zu den mehrfach ungesättigten Fettsäuren, die ebenfalls zu einer Absenkung des Cholesterinspiegels führen, bewirkten Monoenfettsäuren jedoch keine Absenkung des prognostisch günstigen HDL-Cholesterins (10, 11, 15, 30, 31) und wurden deshalb wieder verstärkt hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Atherogenese beachtet. Neuere Untersuchungen deuten zudem auch darauf hin, daß die Aufnahme von Olivenöl mit

einem hohen Gehalt an Ölsäure die Atherogenität der low-density lipoproteins (LDL) vermindert (3, 7, 34).

In zahlreichen Untersuchungen am Menschen (7, 17, 32) und an Versuchstieren (1, 12, 20, 21, 36, 39, 40, 43) zeigte sich, daß die im Fischöl enthaltenen n-3 Fettsäuren eine starke Wirkung auf die Konzentrationen der Plasmalipide haben. Übereinstimmend wird in diesen Untersuchungen bei Fischölverabreichung von einer Absenkung der Triglyceride berichtet. Im Gegensatz dazu gibt es allerdings unterschiedliche Versuchsergebnisse über die Wirkung von Fischöl auf die Cholesterinkonzentration in Plasma und Lipoproteinen. Während in einigen Untersuchungen die Verabreichung von Fischöl beim Menschen den Cholesterinspiegel absenkte (17, 24, 32, 33, 37, 42), hatte die Zulage von Fischöl zur Nahrung in anderen Untersuchungen keine Wirkung auf den Cholesterinspiegel (9, 19, 35, 44).

In der vorliegenden Untersuchung sollte die Wirkung von Rationen mit hohen Anteilen an Olivenöl und Fischöl auf die Konzentrationen der Plasmalipide gegenüber einer isoenergetischen Ration mit hohem Stärkeanteil beim Schwein untersucht werden. Das Schwein wurde als Versuchstier gewählt, weil es dem Menschen hinsichtlich der Reaktion der Plasmalipoproteinspiegel nach unterschiedlichen Ernährungsweisen sehr ähnlich ist. Deshalb dürfte die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen relativ gut gewährleistet sein (6).

## Material und Methodik

### *Versuchsplan*

*Versuch 1:* Der Versuch wurde mit 9 nichtgraviden Sauen mit einem Anfangsgewicht von 182 ( $\pm 5$ , SD) kg Lebendmasse durchgeführt. Eingesetzt wurden 3 verschiedene isoenergetische Versuchsrationen, basierend auf einer Grundration, der entweder Weizenquellstärke, Olivenöl oder Fischöl zugesetzt wurde. Die Grundration setzte sich aus 63 % Wintergerste, 20 % Sojaextraktionsschrot, 12 % Haferschälkleie, 1 % Sojaöl und 4 % Mineralstoff-Vitaminmischung zusammen. Der Rohfettanteil der Grundration betrug 3.2 %. Die Futtermenge war auf den Erhaltungsbedarf der Tiere ausgerichtet, und betrug 0.43 MJ/kg<sup>0.75</sup> umsetzbare Energie. Der Anteil der Zulagen an der Gesamtenergie betrug 41 % (495 g Stärke bzw. 221 g Olivenöl bzw. 223 g Fischöl täglich). Die beiden Öle wurden von der Fa. Henry Lamotte (Bremen) bezogen. Das Olivenöl hatte folgende Fettsäurezusammensetzung (in g/100 g Fettsäuren): Palmitinsäure 9.5, Palmitoleinsäure 0.5, Stearinsäure 2.7, Ölsäure 76.6, Linolsäure 8.8,  $\alpha$ -Linolensäure 0.6; andere Fettsäuren kamen nur in geringen Anteilen (unter 0.5 g/100 g Fettsäuren) vor. Das Fischöl enthielt 34.1 % mehrfach ungesättigte Fettsäuren vom (n-3) Typ (0.7 %  $\alpha$ -Linolensäure, 18.8 % Eicosapentaensäure, 2.2 % Docosapentaensäure, 12.4 % Docosahexaensäure). Die mittlere tägliche Aufnahme an Vitamin E betrug 85 mg.

Nach einer Vorperiode, in der allen Tieren nur die Grundration gefüttert wurde, erhielt jedes Tier nach einem Cross-over-Plan mit 3 Versuchsperioden von jeweils 16 Tagen Dauer jede Versuchsration einmal. Die Zuteilung erfolgte dabei nach einem lateinischen Quadrat. Das Endgewicht der Sauen nach Abschluß des Versuches betrug 187 ( $\pm 7$ , SD) kg.

*Versuch 2:* Der Versuch wurde mit 8 nichtgraviden Sauen durchgeführt, deren Anfangsgewicht 179 ( $\pm 3$  kg, SD) betrug. Die Tiere erhielten eine den Erhaltungs-

bedarf deckende Grundration plus Zulagen an Weizenquellstärke, Olivenöl und Fischöl. Die Grundration setzte sich zusammen aus 74.3 % Wintergerste, 10 % Sojaextraktionsschrot, 12 % Haferschälkleie, 1 % Sojaöl und 2.7 % Mineralstoff-Vitaminmischung. Der Rohfettanteil der Grundration betrug 3.4 %. Die Höhe der Zulagen war in zwei Mengenstufen vorgesehen (Stärke: 284/568 g; Olivenöl: 140/281 g; Fischöl 141/282 g), so daß der energetische Erhaltungsbedarf um 25 % bzw. 50 % überschritten wurde (0.54 bzw. 0.65 MJ/kg<sup>0.75</sup> umsetzbare Energie). Der Anteil der Zulagen an der gesamten umsetzbaren Energie betrug 20 bzw. 33 %. Die beiden Öle wurden von der Fa. Henry Lamotte (Bremen) bezogen. Das Olivenöl hatte folgende Fettsäurezusammensetzung (g/100 g Fettsäuren): Palmitinsäure 7.9, Stearinsäure 3.3, Ölsäure 79.1, Linolsäure 7.1,  $\alpha$ -Linolensäure 0.6; andere Fettsäuren kamen nur in geringen Anteilen vor (unter 0.5 g/100 g Fettsäuren). Das Fischöl enthielt 35 % mehrfach ungesättigte Fettsäuren vom n-3 Typ (0.5 %  $\alpha$ -Linolensäure, 19.3 % Eicosapentaensäure, 2.5 % Docosapentaensäure, 12.7 % Docosahexaensäure). Die mittlere tägliche Aufnahme an Vitamin E betrug 90 mg. Der Versuch umfaßte für jedes Tier 8 Versuchsperioden mit einer Dauer von jeweils 16 Tagen. In der ersten und der letzten Periode wurde jeweils nur die Grundration gefüttert. In den anderen 6 Perioden erhielten die Sauen Grundration und die verschiedenen Zulagen in randomisierter Reihenfolge.

Das Endgewicht der Sauen nach Abschluß des Versuches betrug 218 ( $\pm$ 7, SD) kg.

In beiden Versuchen wurden Grunddiät und Zulage in täglich zwei Mahlzeiten vorgelegt und stets vollständig aufgenommen. Jedes Tier erhielt pro Mahlzeit 5 l Trinkwasser. Blutproben wurden im Nüchternzustand vor der morgendlichen Fütterung jeweils vor der Umstellung der Versuchsrations genommen. Die beiden Öle wurden ständig in einer Kühlkammer gelagert. Die Rationen wurden unmittelbar vor der Verfütterung gemischt.

### *Trennung der Lipoproteine*

Blut wurde aus der Ohrvene entnommen und in heparinisierten Röhrchen aufgefangen. Das Blut wurde 10 min bei 1100 g zentrifugiert, und das Plasma abpipettiert. Die Lipoproteine des frischen Plasmas wurden durch Ultrazentrifugation mit einer Airfuge (Beckmann Instruments, Palo Alto, CA) in Anlehnung an eine von Wieland und Seidel (46) beschriebene Methode gewonnen. Dazu wurden für jede Plasmaprobe 2 Zentrifugenröhrchen benötigt, von denen eines unbehandelt blieb. In das andere Zentrifugenröhrchen wurden 50  $\mu$ l 28 %ige Kaliumbromidlösung pipettiert und das Wasser im Trockenschrank abgedampft. In jedes der beiden Zentrifugenröhrchen wurde 175  $\mu$ l Plasma pipettiert, und das im Röhrchen befindliche KBr gleichmäßig mit der Probe vermischt. Die Zentrifugenröhrchen wurden dann bei 135 000 g 2.5 h lang zentrifugiert. Durch die Zentrifugation sammeln sich in den Röhrchen ohne Kaliumbromid HDL und LDL am Boden, während die VLDL sich an der Oberfläche sammeln. In den Röhrchen mit Kaliumbromid sammeln sich lediglich HDL am Boden, VLDL und LDL an der Oberfläche. Mit einem Beckmann Airfuge Fraktionator wurden dann die an der Oberfläche befindlichen Lipoproteinfraktionen abgesaugt, und das abgesaugte Volumen durch physiologische Kochsalzlösung ersetzt. Das unbehandelte Zentrifugenröhrchen enthielt somit noch HDL und LDL, das mit Kaliumbromid behandelte Röhrchen nur noch HDL. Die Lipidgehalte (Gesamtcholesterin, Triglyceride, Phospholipide) dieser Fraktionen sowie der unbehandelten Plasmaproben wurden enzymatisch mit Testkombinationen der Fa. Boehringer

(Mannheim, Deutschland) an einem Autoanalyzer (Hitachi, Modell 704) bestimmt. Die Lipidgehalte in LDL und VLDL wurden durch Subtraktion ermittelt. In einer Vorstudie wurde die Reproduzierbarkeit der Bestimmung ermittelt. Bei einer Dreifachbestimmung homogenen Materials lagen die Varianzkoeffizienten für die Lipide im Gesamtplasma unter 0.5 %, in HDL und LDL zwischen 2 und 5 %, in VLDL zwischen 2 (Triglyceride) und 10 % (Cholesterin, Phospholipide).

### *Statistische Auswertung*

Die Versuchsdaten wurden mit Hilfe der Varianzanalyse ausgewertet. Im ersten Versuch wurden als Klassifikationsfaktoren Tier und Behandlung berücksichtigt. Das varianzanalytische Modell des zweiten Versuches umfaßte die Faktoren Tier, Zulagenart und Zulagenhöhe sowie die Interaktion Zulagenart \* Zulagenhöhe. Multiple Mittelwertsvergleiche erfolgten in beiden Versuchen mit dem Student-Newman-Keuls Test. Die Ergebnistabellen enthalten Mittelwerte sowie als Streuungsmaß die Standardabweichung der Einzelwerte.

### **Ergebnisse**

*Versuch 1:* Im ersten Versuch wurden die Sauen energetisch auf Erhaltungsniveau gefüttert. Die Konzentrationen der Lipide im Plasma und in den Lipoproteinen dieser Sauen im Anschluß an die Verfütterung der verschiedenen Rationen sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die niedrigsten Konzentrationen des Cholesterins in Plasma und allen Lipoproteinen fanden sich nach Verfütterung der Stärkeration. Die Fischölratio erhöhte die Cholesterinkonzentration im Plasma signifikant und in den LDL tendenziell ( $p < 0.15$ ), während VLDL und HDL Cholesterin unverändert waren im Vergleich zu den Tieren, die die Stärkeration erhielten. Die Olivenölratio erhöhte die Cholesterinkonzentration im Plasma und in den HDL sehr stark, während LDL und VLDL Cholesterin nicht signifikant beeinflusst wurden. Das Verhältnis zwischen HDL- und LDL-Cholesterin wurde durch Fischöl tendenziell vermindert ( $p < 0.15$ ), durch Olivenöl hingegen signifikant erhöht. Bei den Triglyceriden traten keine statistisch signifikanten ratsionsbedingten Änderungen auf, tendenziell war die Triglyceridkonzentration der mit Fischöl gefütterten Tiere in Plasma und VLDL jedoch abgesenkt ( $p < 0.15$ ). Die Konzentration der Phospholipide wurde lediglich durch Olivenöl, nicht aber durch Fischöl beeinflusst. Olivenöl erhöhte hierbei – ähnlich wie beim Cholesterin – die Konzentration der Phospholipide in Plasma und HDL.

*Versuch 2:* Im Gegensatz zum ersten Versuch wurden die Tiere im zweiten Versuch energetisch über dem Erhaltungsniveau gefüttert. Die Ergebnisse dieses Versuchs sind in Tabelle 2 dargestellt. Fischölsulage führte in der hohen Zulagenstufe im Vergleich zur Stärkeration zu einer Erhöhung des Cholesterinspiegels, basierend auf einem Anstieg in den LDL, während HDL- und VLDL-Cholesterin unverändert waren. Olivenöl führte zu einem stärkeren Anstieg des Cholesterinspiegels als Fischöl. Im Vergleich zur Stärkeration waren dabei LDL- und HDL-Cholesterin erhöht. Der Quotient aus HDL- und LDL-Cholesterin wurde im Vergleich zur Stärkeration durch Fischöl in der hohen Zulagenstufe signifikant vermindert, durch Olivenöl nicht verändert. Die Cholesterinkonzentrationen in Plasma und Lipoproteinen der mit der Grundration gefütterten Schweine entsprachen weitgehend denen der mit den Stärkerationen gefütterten Schweine. Allerdings war der Chole-

Tab. 1. Vergleich der Wirkung der isoenergetischen Zulage von Stärke, Fischöl und Olivenöl auf die Konzentrationen der Lipide im Plasma und in den Lipoproteinen von Schweinen bei Fütterung auf Erhaltungsniveau (Versuch 1)\*

Lipid/Fraktion	Stärkeration	Fischölrations	Olivenölrations
<b>Gesamtcholesterin (mg/dl)</b>			
Plasma <sup>+</sup>	55.9 □ 7.1 <sup>a</sup>	68.2 □ 18.2 <sup>b</sup>	82.2 □ 14.1 <sup>c</sup>
LDL	35.1 □ 6.5	47.6 □ 18.0	41.4 □ 11.2
HDL <sup>+</sup>	18.2 □ 5.8 <sup>a</sup>	17.2 □ 4.9 <sup>a</sup>	35.7 □ 8.6 <sup>b</sup>
VLDL	2.5 □ 2.6	3.4 □ 2.9	5.1 □ 3.9
HDL/LDL	0.52 □ 0.25 <sup>b</sup>	0.36 □ 0.20 <sup>b</sup>	0.86 □ 0.34 <sup>a</sup>
<b>Triglyceride (mg/dl)</b>			
Plasma	23.9 □ 7.0	17.3 □ 4.5	25.3 □ 13.9
LDL	7.7 □ 2.3	6.3 □ 2.4	5.2 □ 3.3
HDL	2.7 □ 1.1	2.7 □ 1.6	3.8 □ 2.1
VLDL	13.7 □ 5.5	8.3 □ 3.5	16.3 □ 14.5
<b>Phospholipide (mg/dl)</b>			
Plasma	70.6 □ 9.3 <sup>a</sup>	73.6 □ 17.1 <sup>a</sup>	104.4 □ 20.1 <sup>b</sup>
LDL	35.7 □ 7.4	33.3 □ 10.4	42.4 □ 14.8
HDL <sup>+</sup>	31.7 □ 9.5 <sup>a</sup>	37.2 □ 10.4 <sup>a</sup>	57.6 □ 14.0 <sup>b</sup>
VLDL	3.1 □ 2.4	3.0 □ 1.5	5.6 □ 3.7

\* Mittelwerte wurden mit dem Student-Newman-Keuls Test verglichen. Statistisch signifikant unterschiedliche Mittelwerte sind durch unterschiedliche hochgestellte Buchstaben gekennzeichnet.

+ Tiereffekt ( $p < 0.05$ )

sterinspiegel im Plasma nach Fütterung der Grundration signifikant geringer als nach Fütterung der Stärkeration in der hohen Zulagenstufe. Die Höhe der Zulage hatte einen signifikanten Einfluß auf den Cholesterinspiegel in Plasma und HDL. Der dosisabhängige Anstieg der Cholesterinkonzentration im Plasma war jedoch bei Verfütterung der Olivenölrations am steilsten. Bei Verfütterung der Stärkerationen trat mit Erhöhung der Zulage nur eine geringfügige Steigerung der Cholesterinkonzentration auf (Abbildung 1).

Die Konzentrationen der Triglyceride wurden weder durch die Art der Zulage noch durch die Höhe der Zulagen signifikant beeinflusst.

Die Konzentration der Phospholipide wurde durch Olivenözlulage im Vergleich zur Stärkeration erhöht, basierend auf einem Anstieg in LDL und HDL. Fischözlulage in der hohen Stufe führte demgegenüber lediglich zu einem Anstieg der Phospholipidkonzentration in den LDL. Die Konzentrationen der Phospholipide in Plasma und Lipoproteinen der mit der Grundration gefütterten Schweine entsprachen weitgehend denen der mit den Stärkerationen gefütterten Schweine. Die Höhe der Zulage beeinflusste die Konzentrationen der Phospholipide in Plasma und HDL. Der steilste dosisabhängige Anstieg der Phospholipidkonzentration im Plasma war bei Olivenözlulage zu beobachten, während bei der Stärkezulage nur ein leichter Anstieg auftrat (Abbildung 2).

Tab. 2. Vergleich der Wirkung der isoeNERgetischen Zulage von Stärke, Fischöl und Olivenöl in 2 Stufen auf die Konzentrationen der Lipide im Serum und in den Lipoproteinen von Schweinen bei Fütterung auf Leistungsniveau (Versuch 2)<sup>1</sup>

Lipid/Fraktion	Grundration		Stärke		Fischöl		Olivenöl	
	284 g/d	568 g/d	141 g/d	282 g/d	140 g/d	281 g/d		
Gesamtcholesterin (mg/dl)								
Plasma <sup>2+</sup>	55.9 ± 7.6 <sup>e</sup>	58.8 ± 8.9 <sup>de</sup>	69.3 ± 15.7 <sup>bcd</sup>	79.5 ± 14.0 <sup>b</sup>	76.3 ± 6.8 <sup>bc</sup>	92.5 ± 12.0 <sup>a</sup>		
LDL <sup>4+</sup>	35.7 ± 6.7 <sup>b</sup>	36.2 ± 7.4 <sup>b</sup>	48.5 ± 9.4 <sup>a</sup>	56.8 ± 15.8 <sup>a</sup>	47.8 ± 5.9 <sup>a</sup>	51.6 ± 12.7 <sup>a</sup>		
HDL <sup>3</sup>	18.4 ± 2.3 <sup>c</sup>	19.2 ± 3.6 <sup>c</sup>	21.4 ± 3.2 <sup>bc</sup>	19.9 ± 5.2 <sup>c</sup>	25.2 ± 3.7 <sup>b</sup>	32.7 ± 4.3 <sup>a</sup>		
VLDL <sup>5</sup>	1.8 ± 1.8 <sup>b</sup>	3.4 ± 1.7 <sup>b</sup>	3.7 ± 2.7 <sup>b</sup>	3.4 ± 2.5 <sup>ab</sup>	4.4 ± 3.2 <sup>ab</sup>	8.3 ± 4.9 <sup>a</sup>		
HDL/LDL	0.52 ± 0.07 <sup>abc</sup>	0.53 ± 0.12 <sup>abc</sup>	0.44 ± 0.12 <sup>bc</sup>	0.35 ± 0.17 <sup>c</sup>	0.53 ± 0.11 <sup>abc</sup>	0.63 ± 0.19 <sup>a</sup>		
Triglyceride (mg/dl)								
Plasma <sup>5</sup>	36.7 ± 14.5	31.4 ± 8.9	36.8 ± 11.9	31.6 ± 9.4	39.9 ± 12.4	44.5 ± 18.9		
LDL <sup>5</sup>	5.2 ± 2.5	4.3 ± 2.0	5.5 ± 2.1	6.0 ± 3.0	5.1 ± 1.9	3.6 ± 2.5		
HDL <sup>5</sup>	5.0 ± 1.2	4.6 ± 1.4	4.5 ± 1.3	5.0 ± 1.2	5.4 ± 0.9	5.3 ± 1.6		
VLDL <sup>5</sup>	26.5 ± 15.0	22.5 ± 10.5	28.1 ± 12.0	20.8 ± 10.8	28.7 ± 12.8	35.5 ± 19.7		
Phospholipide (mg/dl)								
Plasma <sup>2+</sup>	79.5 ± 9.9 <sup>d</sup>	76.6 ± 10.3 <sup>d</sup>	86.9 ± 18.2 <sup>cd</sup>	95.8 ± 12.0 <sup>bc</sup>	107.5 ± 13.9 <sup>b</sup>	129.5 ± 19.1 <sup>a</sup>		
LDL <sup>4</sup>	33.5 ± 8.5 <sup>c</sup>	30.0 ± 6.5 <sup>bc</sup>	33.9 ± 10.9 <sup>bc</sup>	50.8 ± 19.2 <sup>a</sup>	44.1 ± 11.4 <sup>abc</sup>	48.6 ± 20.3 <sup>ab</sup>		
HDL <sup>3</sup>	37.3 ± 6.5 <sup>c</sup>	39.3 ± 6.0 <sup>c</sup>	46.7 ± 5.4 <sup>bc</sup>	42.2 ± 14.3 <sup>bc</sup>	54.2 ± 7.6 <sup>b</sup>	68.5 ± 8.5 <sup>a</sup>		
VLDL <sup>5</sup>	8.7 ± 5.6	7.3 ± 5.4	5.3 ± 3.4	4.1 ± 3.3	9.7 ± 5.2	12.4 ± 8.4		

<sup>1</sup> Mittelwerte wurden mit dem Student-Newman-Keuls Test verglichen. Statistisch signifikant unterschiedliche Mittelwerte (p < 0.05) sind durch unterschiedliche hochgestellte Buchstaben gekennzeichnet.

Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse (Zulage):

<sup>2</sup> Zulagenart: p < 0.05, Zulagenhöhe: p < 0.05, Interaktion: n.s.

<sup>3</sup> Zulagenart: p < 0.05, Zulagenhöhe: p < 0.05, Interaktion: p < 0.05

<sup>4</sup> Zulagenart: p < 0.05, Zulagenhöhe: n.s., Interaktion: n.s.

<sup>5</sup> Zulagenart: n.s., Zulagenhöhe: n.s., Interaktion: n.s.

+ Tiereffekt (p < 0.05)

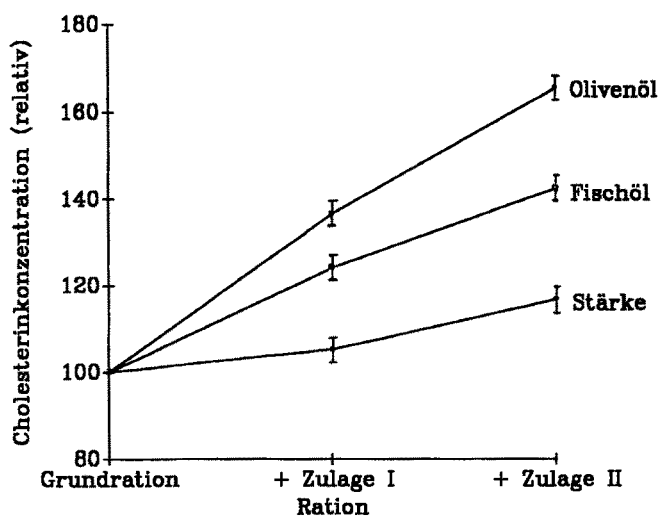


Abb. 1. Relative Veränderungen der Cholesterinkonzentration im Plasma durch Zulage zweier verschiedener Mengen an Stärke, Fischöl und Olivenöl zu einer Grundration in Versuch 2. Als Streuungsmaß ist der gepoolte Standardfehler des Mittelwertes angegeben.

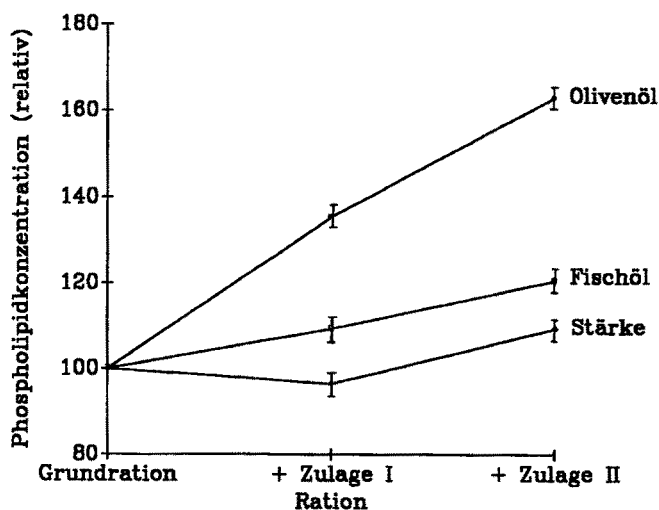


Abb. 2. Relative Veränderungen der Phospholipidkonzentration im Plasma durch Zulage zweier verschiedener Mengen an Stärke, Fischöl und Olivenöl zu einer Grundration in Versuch 2. Als Streuungsmaß ist der gepoolte Standardfehler des Mittelwertes angegeben.

## Diskussion

Die vorliegende Untersuchung zeigt deutlich, daß der isoenergetische Ersatz hoher Mengen an Stärke durch Fischöl und Olivenöl die Lipidkonzentrationen in Plasma und Lipoproteinen beim Schwein beeinflusst. Olivenöl erhöhte dabei in beiden Versuchen im Vergleich zu einer fettarmen Stärkeration die Cholesterinkonzentration in Plasma, LDL und HDL. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu früheren Forschungsergebnissen von Keys und Mitarbeitern (25) sowie Hegsted und Mitarbeitern (22), die postulierten, daß sich einfach ungesättigte Fettsäuren hinsichtlich des Cholesterinspiegels neutral verhalten. In neueren Untersuchungen am Menschen führte der isoenergetische Ersatz gesättigter Fettsäuren durch einfach ungesättigte Fettsäuren oder komplexe Kohlenhydrate zu einer ähnlich starken Absenkung des Cholesterinspiegels (14, 31). Aufgrund dieser Ergebnisse wäre zu erwarten gewesen, daß in der vorliegenden Arbeit die Olivenölrationen zu ähnlichen Cholesterinspiegeln führen wie die isoenergetischen fettarmen Stärkerationen. In der Literatur wurde weiterhin von einer Absenkung des HDL-Cholesterins bei Ersatz gesättigter Fettsäuren durch Kohlenhydrate berichtet, nicht jedoch bei Ersatz durch einfach ungesättigte Fettsäuren (14, 31). Diese im Vergleich zu Kohlenhydraten HDL-cholesterinsteigernde Wirkung der Monoenfettsäuren kommt durch die wesentlich höheren Konzentrationen des HDL-Cholesterins nach Fütterung der Olivenölration auch in der vorliegenden Arbeit deutlich zum Ausdruck. Der erhöhte Cholesterinspiegel durch Verfütterung der Olivenölration im Vergleich zur Stärkeration kann somit nicht im Sinne eines erhöhten KHK-Risikos interpretiert werden, denn der Quotient aus HDL und LDL, der als eigentlicher Parameter zur Abschätzung des KHK-Risikos angesehen wird (2), erhöhte sich sogar im ersten Versuch signifikant.

Fischöl erhöhte die Cholesterinkonzentration im Plasma im Vergleich zu der mit der Grundration gefütterten Kontrollgruppe und den energetisch äquivalent gefütterten Tieren, die die Stärkerationen erhielten. Im Gegensatz dazu senkte in der Mehrzahl der Untersuchungen beim Menschen aber Zulage von Fischöl den Cholesterinspiegel ab (17, 24, 32, 33, 37, 42) oder ließ ihn unbeeinflusst (9, 19, 35, 44). Auch beim Schwein senkte Fischöl in anderen Untersuchungen den Cholesterinspiegel ab (20) oder veränderte ihn nicht (12). Der Anstieg des Plasmacholesterins bei Fischöleinsatz basierte in der vorliegenden Untersuchung auf einer Erhöhung des LDL-Cholesterins. In einigen Studien wurde auch beim Menschen bei Einsatz von Fischöl ein Anstieg des LDL-Cholesterins beobachtet (8, 18, 48). Wie die Tiere, die die Stärkeration erhielten, hatten auch die mit der Fischölration gefütterten Tiere relativ niedrige HDL-Cholesterinkonzentrationen. Dies entspricht Literaturbefunden, nach denen sowohl fettarme, stärkereiche Diäten (14, 31) als auch Diäten mit Fischölzulage beim Menschen zu erniedrigten HDL-Cholesterinkonzentrationen führen (18, 32, 40). Somit wäre Fischöl als Folge der tendenziell verminderten Quotienten aus HDL und LDL nach den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung sogar eine proatherogene Wirkung zuzusprechen. Zudem könnten die im Fischöl enthaltenen langkettigen hochgradig ungesättigten Fettsäuren die oxidative Anfälligkeit der LDL erhöhen und damit ebenfalls proatherogen wirken (38, 41). Weitere Faktoren, die ebenfalls im Zusammenhang mit Atherogenese stehen, wie etwa Thrombozytenaggregation, Konzentration des Fibrinogens, Blutviskosität sowie Freisetzung von Proliferationsfaktoren durch Thrombozyten werden allerdings durch Fischöl günstig beeinflusst (47).

Der zweite Versuch der vorliegenden Arbeit zeigt, daß die Wirkung von Olivenöl und Fischöl auf den Cholesterinspiegel durch hohe Dosen verstärkt werden. Demgegenüber wurde in Studien an Ratten der maximale cholesterinspiegelsenkende Effekt von Fischöl bei einer Konzentration von 5 % in der Diät beobachtet, während eine weitere Erhöhung der Konzentration den Cholesterinspiegel nicht mehr weiter absenkte (23, 40). Anhand des zweiten Versuches war auch zu erkennen, daß die Verfütterung einer energiereicheren, fettarmen Stärkeration in der hohen Zulagenstufe den Cholesterinspiegel im Plasma im Vergleich zu einer ebenfalls fettarmen, aber energieärmeren Grundration erhöht. Ein cholesterinspiegelsteigernder Effekt erhöhter Energieaufnahme bei konstantem Fettgehalt der Nahrung gilt auch beim Menschen als gesichert und ist primär Folge einer verstärkten Cholesterinbiosynthese (2, 27).

Das Schwein ist nach dem Primaten das für die Lipidforschung am meisten geeignete Versuchstier, da es sich hinsichtlich Pathologie der Atherogenese und Verteilung der Läsionen, aber auch von der Beeinflussung der Lipoproteine durch Ernährungsfaktoren her dem Menschen am ähnlichsten ist (6). Das Lipoproteinprofil, insbesondere der Quotient aus HDL und LDL, das in der vorliegenden Arbeit gemessen wurde, deckt sich annäherungsweise mit dem gesunder Personen. Allerdings liegt die absolute Höhe der Lipidkonzentrationen um den Faktor 3 bis 5 niedriger als bei gesunden Personen, was die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen einschränkt. Hinzu kommt, daß so hohe tägliche Dosen, wie sie in der vorliegenden Untersuchung eingesetzt wurden, in der menschlichen Ernährung nicht praxisrelevant sind, vor allem was den Einsatz von Fischöl betrifft.

Im Gegensatz zum Cholesterinspiegel kommen dem Triglycerid- und dem Phospholipidspiegel hinsichtlich des KHK-Risikos beim Menschen nur untergeordnete Bedeutung zu (2). In der vorliegenden Arbeit senkte Fischöl die Triglyceridkonzentration in der VLDL-Fraktion lediglich geringfügig ab. Im Gegensatz dazu wurde in der Literatur vielfach von einer starken Absenkung der Triglyceridkonzentration durch Fischöl bei Mensch (8, 18, 19, 32, 35, 36, 44) und Versuchstier wie etwa der Ratte (21, 23, 26, 39, 40) oder dem Schwein (20) berichtet. Olivenöl hatte ebenfalls weder im Vergleich zur Grundration noch zur isoenergetischen Stärkeration einen nennenswerten Einfluß auf die Konzentration der Triglyceride im Plasma und den Lipoproteinen. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen wurde in der Literatur von einem Abfall des Triglyceridspiegels bei isoenergetischem Austausch von Kohlenhydraten durch Fette berichtet (31). Wurden aber gesättigte Fette und Fette mit hohem Anteil an n-6 Fettsäuren durch Olivenöl ausgetauscht, so änderte sich der Triglyceridspiegels bei Mensch und Versuchstier großteils nicht (5, 20, 40).

Die Phospholipidkonzentrationen im Plasma und in den Lipoproteinen verhielten sich speziell bei Fütterung von Olivenöl ähnlich wie die Cholesterinkonzentrationen. Dies deutet auf eine veränderte Zahl zirkulierender HDL und LDL bei weitgehend unveränderter Zusammensetzung dieser Lipoproteine.

Zusammengefaßt bleibt festzuhalten, daß anhand der vorliegenden Untersuchung der isoenergetische Austausch von Stärke durch Olivenöl zu einer günstigen Veränderung des Lipoproteinprofils beim Schwein führt, der Austausch von Stärke durch Fischöl hingegen zu einer ungünstigen Verschiebung.

## Literatur

1. Abbey M, Clifton PM, McMurchie EJ, McIntosh GH, Nestel PJ (1990) Effect of high fat/cholesterol diet with or without eicosapentaenoic acid on plasma lipids, lipoproteins and lipid transfer protein activity in the marmoset. *Atherosclerosis* 81:163–174
2. Assmann G (1982) *Lipidstoffwechsel und Arteriosklerose*. Schattauer, Stuttgart
3. Aviram M, Elias K (1993) Dietary olive oil reduces low-density lipoprotein uptake by macrophages and decreases the susceptibility of the lipoprotein to undergo lipid peroxidation. *Ann Nutr Metab* 37:75–84
4. Baggio G, Pagnam A, Muraca M, Martini S, Opportuno A, Bonanome A, Ambrosio GB, Ferrari S, Guarini P, Piccolo D, Manzato E, Corrocher R, Crepaldi G (1988) Olive-oil-enriched diet: effect on serum lipoprotein levels and biliary cholesterol saturation. *Am J Clin Nutr* 47:960–964
5. Balasubramaniam S, Simons LA, Chang S, Hickie JB (1985) Reduction in plasma cholesterol by a diet rich in n-3 fatty acids in the rat. *J Lipid Res* 26:684–689
6. Barth CA, Pfeuffer M, Scholtissek J (1990) Animal models for the study of lipid metabolism, with particular reference to the Göttingen minipig. *J Anim Nutr* 20:39–49
7. Berry EM, Eisenberg S, Haratz D, Friendlander Y, Noreman Y, Kaufmann NA, Stein Y (1991) *Am J Clin Nutr* 53:899–907
8. Boberg M, Vessby B, Selinus I (1986) Effects of dietary supplementation with n-6 and n-3 long chain polyunsaturated fatty acids on serum lipoproteins and platelet function in hypertriglyceridaemic patients. *Acta Med Scand* 220:153–160
9. Bronsgeest-Schoute DC, Van Gent CM, Luten JB, Ruiter A (1981) The effect of various intakes of w-3 fatty acids on the blood lipid composition in healthy human subjects. *Am J Clin Nutr* 34:1752–1757
10. De Oya M (1993) Fatty acids and atherosclerosis. *Ann Nutr Metab* 35:274 (Abstr)
11. Eisenberg S (1993) Effects of diets rich in monounsaturated fatty acids on plasma lipoproteins – The Jerusalem Nutrition Study. *Ann Nutr Metab* 35:279 (Abstr)
12. Foxall TL, Shwaery GT (1990) Effect of dietary fish oil and butterfat on serum lipids and monocyte and platelet interactions with aortic endothelial cells. *Atherosclerosis* 80:171–179
13. Groot PHE, Scheek LM, Dubelaar ML, Verdouw PD, Hartog JM, Lamers MJM (1989) Effects of diets supplemented with lard fat or mackerel oil on plasma lipoprotein lipid concentrations and lipoprotein lipase activities in domestic swine. *Atherosclerosis* 77:1–6
14. Grundy SM (1986) Comparison of monounsaturated fatty acids and carbohydrates for lowering plasma cholesterol. *N Engl J Med* 314:745–748
15. Grundy SM (1987) Monounsaturated fatty acids, plasma cholesterol, and coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* 45:1168–1175
16. Grundy SM (1989) Monounsaturated fatty acids and cholesterol metabolism: implications for dietary recommendations. *J Nutr* 119:529–533
17. Harris WS, Connor WE, McMurry MP (1983) The comparative reduction of the plasma lipids and lipoproteins by dietary polyunsaturated fats: salmon oil versus vegetable oils. *Metabolism* 32:179–184
18. Harris WS, Dujovne CA, Zucker M, Johnson B (1988) Effects of low saturated fat, low cholesterol fish oil supplement in hypertriglyceridaemic patients. *Ann Intern Med* 109:465–470
19. Harris WS, Zucker ML, Dujovne CA (1987) Omega-3 fatty acids in type IV hyperlipidemia: fish oils vs methyl esters. *Am J Clin Nutr* 45:858
20. Hartog JM, Verdouw PD, Klompe M, Lamers MJM (1987) Dietary mackerel oil in pigs: effect on plasma lipids, cardiac sarcolemmal phospholipids and cardiovascular parameters. *J Nutr* 117:1371–1378
21. Haug A, Hostmark AT (1987) Lipoprotein lipases, lipoproteins and tissue lipids in rats fed fish oil or coconut oil. *J Nutr* 117:1011–1017
22. Hegsted DM, McGandy RB, Myers ML, Stare FJ (1965) Quantitative effects of dietary fat on serum cholesterol in man. *Am J Clin Nutr* 17:281–295
23. Huang YS, Nassar BA, Horrobin DF (1986) Changes of plasma lipids and long-chain n-3 and n-6 fatty acids in plasma, liver, heart and kidney phospholipids of rats fed variable levels of fish with or without cholesterol supplementation. *Biochim Biophys Acta* 879:22–27

24. 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
25. Keys A, Anderson JT, Grande F (1965) Serum cholesterol response to changes in the diet. IV. Particular saturated fatty acids in the diet. *Metabolism* 14:776–787
26. Kobatake Y, Hirahara F, Innami S, Nishide E (1983) Dietary effect of w-3 type polyunsaturated fatty acids on serum and liver lipid levels in rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 29:11–21
27. Lang K (1970) *Biochemie der Ernährung*. Steinkopff-Verlag, Darmstadt
28. Mata P, Garrido JA, Ordovas JM, Blazquez E, Alvarez-Sala LA, Rubio MJ, Alonso R, De Oya M (1992) Effect of dietary monounsaturated fatty acid on plasma lipoproteins and apolipoproteins in women. *Am J Clin Nutr* 56:77–83
29. Mattson FH (1989) A changing role for dietary monounsaturated fatty acids. *J Am Dietetic Assoc* 89:387–391
30. Mattson FH, Grundy SM (1985) Comparison of effects of dietary saturated, monounsaturated, and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in man. *J Lipid Res* 26:194–202
31. Mensink RP, Katan MB (1989) Effect of a diet enriched with monounsaturated or polyunsaturated fatty acids on level of low-density and high-density lipoprotein cholesterol in healthy men and women. *New Engl J Med* 321:436–441
32. Nestel PJ, Connor WE, Reardon MF, Connor S, Wong S, Boston R (1984) Suppression by diets rich in fish oil of very low density lipoprotein production in man. *J Clin Invest* 74:82–89
33. Phillipson BE, Rothrock DW, Connor WE, Harris WS, Illingworth DR (1985) Reduction of plasma lipids, lipoprotein and apoproteins by dietary fish oils in patients with hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 312:1210–1216
34. Reaven P, Parthasarathy S, Grasse BJ, Miller E, Almazan F, Mattson FH, Khoo JC, Steinberg D, Witztum JL (1991) Feasibility of using an oleate-rich diet to reduce the susceptibility of low-density lipoprotein to oxidative modification in humans. *Am J Clin Nutr* 54:701–706
35. Saynor R, Verel D, Gillot T (1984) The long term effect of dietary supplementation with fish lipid concentrate on serum lipids, bleeding time, platelets and angina. *Atherosclerosis* 50:3–10
36. Simons LA, Hickie JB, Balasubramaniam S (1985) On the effects of dietary n-3 fatty acids (Maxepa) on plasma lipids and lipoproteins in patients with hyperlipidaemia. *Atherosclerosis* 54:75–88
37. Singer P, Wirth M, Berger I, Kretschmer H (1990) Senkung von Serumlipiden, Apolipoprotein B., freien Fettsäuren und Blutdruck durch Fischöldiät und Fischöl im intraindividuellen Vergleich. *Akt Ernähr Med* 15:150–161
38. Stam H, Hülsmann WC, Jongkind JF, van der Kraaij AMM, Koster JF (1989) Endothelial lesions, dietary composition and lipid peroxidation. *Eicosanoids* 2:1–14
39. Stangl GI, Kirchgeßner M, Reichlmayr-Lais AM, Eder K (1994) Serum lipids and lipoproteins from rats fed different dietary oils. *J Anim Physiol a Anim Nutr* 71:87–97
40. Stangl GI, Reichlmayr-Lais AM, Eder K, Kirchgeßner M (1993) Effect of dietary fish oil on serum lipids and lipoproteins of rats fed a hyperlipidemic diet. *J Anim Physiol a Anim Nutr* 70:139–148
41. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL (1989) Beyond cholesterol: modification of low density lipoprotein that increases its atherogenicity. *N Engl J Med* 320:15–24
42. Subbaiah PV, Davidson MH, Ritter MC, Buchanan W, Bagdade JD (1989) Effects of dietary supplementation with marine lipid concentrate on the plasma lipoprotein composition of hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 79:157–166
43. Ventura MA, Woollett LA, Spady DK (1989) Dietary fish oil stimulates hepatic low density lipoprotein transport in the rat. *J Clin Invest* 84:528–537
44. Von Schacky C, Fischer S, Weber PC (1985) Long-term effects of dietary marine w-3 fatty acids upon plasma and cellular lipids, platelet function and eicosanoid formation in humans. *J Clin Invest* 76:1626–1631
45. Wardlaw GM, Snook JT (1990) Effect of diets in butter, corn oil or high-oleic acid sunflower oil on serum lipids and apolipoproteins in men. *Am J Clin Nutr* 51:815–821

46. Wieland H, Seidel D (1977) Der Wert einer preßluftgetriebenen Kleinstultrazentrifuge für die Lipoproteindiagnostik im Routinelabor. *Ärztl Labor* 23:96–100
47. Wolfram G (1989) Bedeutung der w-3 Fettsäuren in der Ernährung des Menschen. *Ernährungs-Umschau* 36:319–330
48. Zucker ML, Bilyeu DS, Helmkamp GM, Harris WS, Dujovne CA (1988) Effects of dietary fish oil on platelet function and plasma lipids in hyperlipoproteinemic and normal subjects. *Atherosclerosis* 73:13–22

Eingegangen 7. Juli 1994  
akzeptiert 6. September 1994

Für die Verfasser:

Prof. Dr. Dr. h.c. mult M. Kirchgeßner, Institut für Ernährungsphysiologie der Technischen Universität München-Weihenstephan, 85350 Freising