

O.S. Schindler
R. Rost

Wirkung niedrig dosierter Omega-3-Fettsäuresupplementationen auf Plasmalipide und Lipoproteine bei Koronarpatienten mit Dyslipoproteinämie

Effect of low dose omega-3 fatty acid supplementations on plasmalipids and lipoproteins in patients with coronary sclerosis and dyslipoproteinæmia

Zusammenfassung Im Rahmen einer offenen, prospektiven Studie wurden 20 Dyslipoproteinämiepatienten der Typen IIa, IIb und IV mit nachgewiesener Koronarsklerose mit einem standardisierten Omega-3-Fettsäurekonzentrat behandelt. Es galt, die bisher in der Literatur dargestellten Effekte von Omega-3-Fettsäuren auf den Lipidstoffwechsel auch bei täglicher Verabreichung von Dosismengen unterhalb der Grammgrenze in ihrer Gültigkeit zu überprüfen und gleichzeitig den Versuch einer Schwellendosisbestimmung vorzunehmen. Es wurden sequenziell ansteigende Omega-3-Fettsäuredosierungen von 0,18 bis 1,1 Gramm pro Tag über vier Untersuchungszeiträume von jeweils zwei Wochen supplementiert. Im Vordergrund stand eine gruppenübergreifende Reduktion der Gesamt-Triglyzeridfraktion, während die Fraktionen von Gesamt-Cholesterin und LDL-Cholesterin, mit Ausnahme einer leichten Erhöhung der LDL-Fraktion beim Hyperlipoproteinämietyp IV, keinen Veränderungen unterlagen. Im Bereich der HDL-Cholesterinfraktion reagierte vorzugsweise der Typ IIb mit einem signifikanten Anstieg, der sich im wesentlichen auf Veränderungen der HDL3-Subfraktion zurückführten. Die niedrigste effektive Wirkdosis täglich zu supplementierender Omega-3-Fettsäuren, die sogenannte Schwellendosis, ist nach den vorliegenden Ergebnissen im Bereich zwischen 0,18 g und 0,35 g zu erwarten. Obgleich die gewonnenen Ergebnisse der Bestätigung durch randomisierte, plazebokontrollierte Untersuchungen bedürfen, geben sie in ihrer tendenziellen Qualität die in früheren Studien

keit zu überprüfen und gleichzeitig den Versuch einer Schwellendosisbestimmung vorzunehmen. Es wurden sequenziell ansteigende Omega-3-Fettsäuredosierungen von 0,18 bis 1,1 Gramm pro Tag über vier Untersuchungszeiträume von jeweils zwei Wochen supplementiert. Im Vordergrund stand eine gruppenübergreifende Reduktion der Gesamt-Triglyzeridfraktion, während die Fraktionen von Gesamt-Cholesterin und LDL-Cholesterin, mit Ausnahme einer leichten Erhöhung der LDL-Fraktion beim Hyperlipoproteinämietyp IV, keinen Veränderungen unterlagen. Im Bereich der HDL-Cholesterinfraktion reagierte vorzugsweise der Typ IIb mit einem signifikanten Anstieg, der sich im wesentlichen auf Veränderungen der HDL3-Subfraktion zurückführten. Die niedrigste effektive Wirkdosis täglich zu supplementierender Omega-3-Fettsäuren, die sogenannte Schwellendosis, ist nach den vorliegenden Ergebnissen im Bereich zwischen 0,18 g und 0,35 g zu erwarten. Obgleich die gewonnenen Ergebnisse der Bestätigung durch randomisierte, plazebokontrollierte Untersuchungen bedürfen, geben sie in ihrer tendenziellen Qualität die in früheren Studien gefundenen Lipidveränderungen wieder. Dabei bestätigt sich die als atheroprotektiv einzuschätzende Reduktion der Plasma-Triglyzeride und Erhöhung des HDL-Cholesterins unter der Applikation hoch un-

gesättigter Omega-3-Fettsäuren an Dyslipoproteinämiepatienten bestimmter Fettstoffwechselstörungstypen selbst in Dosierungsstufen unterhalb der Grammgrenze.

Summary In a prospective study, 20 patients (aged 48–67 years) with primary hyperlipoproteinæmia of phenotypes IIa, IIb, IV and with proven coronary sclerosis received four different doses of long-chain polyunsaturated omega-3 fatty acids. 0.18 to 1.1 g per day were administered in the form of fish oil capsules over four 2-week periods. The aim was to study the effect of different low dose supplementations of n-3 fatty acids on the plasmalipid- and lipoprotein composition and to determine a threshold of effectiveness. Significant reduction of the triglyceride level was registered in all subjects with the greatest decrease in those patients who presented with the highest base levels. The cholesterol and LDL-cholesterol values on average remained almost unchanged, apart from a significant increase of LDL-cholesterol in patients with type IV hyperlipoproteinæmia. The HDL-cholesterol fraction also showed a significant increase in type IIb patients which was related to alterations of the HDL-3 subfraction. The minimal effective dose of a daily administration of omega-3 fatty acids can be

Eingegangen: 26. Mai 1995
Akzeptiert: 12. März 1996

Dr. O.S. Schindler (✉) · R. Rost
Institut für Kreislaufforschung und
Sportmedizin
Deutsche Sporthochschule Köln
Carl-Diem-Weg 6
50933 Köln/Müngersdorf

expected between 0.18 g and 0.35 g. The observed changes of plasmalipids and lipoproteins reflect the beneficial effect of long-chain polyunsaturated omega-3 fatty acids in respect to plasma-triglyceride reduction and HDL-cholesterol increase as seen in other studies, despite the use of supplementations far below 1 g per day.

Einleitung

Beobachtungen über die sich mit steigendem Fischverzehr verminderte kardiovaskuläre Mortalität in Norwegen während des Zweiten Weltkrieges sowie epidemiologische Untersuchungen an Bevölkerungsgruppen mit traditionell fischreicher Kost und geringer Infarktinzidenz führten erstmalig zu der Vermutung, daß marine Lebensmittel vorteilhaft auf den Gesamtorganismus wirken könnten (1, 17, 21, 34, 38, 45). Marine Öle beinhalten vor allem mehrfach ungesättigte Fettsäuren der Omega-3-Familie, mit ihren Hauptvertretern Eikosapentaen- (EPA, C_{20:5n-3}) und Dokosahexaensäure (DHA, C_{22:6n-3}) (44). In konzentrierter Form als sogenannte Fischölkapselpräparate verabreicht, bestätigten sich für diese Fettsäuren ab Dosismengen von etwa 1,5 g/die günstige Effekte auf unterschiedliche atherogene Risikofaktoren (Lipidstoffwechsel, Eikosanoidmetabolismus, Thrombogenese, Rheologie, Blutdruck, Monozytenfunktion, Faktor VIIc, Gewebs-Plasminogen Aktivator-Komplex TPA-I, PDGF etc.) (10, 16, 25, 32, 50). Im Bereich des Lipidstoffwechsels steht die Senkung des Plasma-Triglyceridspiegels im Vordergrund, während die Wirkung von Omega-3-Fettsäuren auf andere Lipidparameter, wie Plasma-Cholesterin, LDL und HDL, noch kontrovers diskutiert wird (18, 30, 47). Verantwortlich für die eingeschränkte Reproduzierbarkeit einiger bisher beobachteter Stoffwechseleffekte von Omega-3-Fettsäuren sind vor allem Designunterschiede in Aufbau und Struktur innerhalb der durchgeführten Untersuchungen. Als Variablen spielen dabei Höhe und Darreichungsform der verwendeten Omega-3-Fettsäurepräparate sowie die Auswahl der Probanden eine wesentliche Rolle (14).

Unter Berücksichtigung der o.g. Problematik sollte in der vorliegenden Studie die Wirkung von Omega-3-Fettsäuren auf die verschiedenen Lipidfraktionen untersucht werden. Die Probanden wurden aus einem für die Anwendung von Omega-3-Fettsäuren in Frage kommenden Personenkreis gewählt. Voraussetzung für die Aufnahme war neben dem Vorliegen einer primären Hyperlipoproteinämie vom Typ IIa, IIb oder IV der Nachweis atherogener Gefäßveränderungen durch einen abgelaufenen Koronarinfarkt beziehungsweise eine Bypass-Operation. Den

Schlüsselwörter Omega-3-Fettsäuren – Fischöl – Hyperlipoproteinämie – Fettstoffwechsel – Schwellendosis

Key words Omega-3 fatty acids – fish oil – hyperlipoproteinemia – lipid metabolism – threshold of effectiveness

Abkürzungsverzeichnis *DHA* = Dokosahexaensäure · *DPA* = Dokosapentaensäure · *EPA* = Eicosapentaensäure · *PDGF* = Platelet derived growth factor · *TPA-I* = Tissue-plasminogen activator inhibitor

Patienten wurde im Verlauf einer offenen, prospektiven Studie unter Alltagsbedingungen ein standardisiertes Fischölkapselpräparat verabreicht. Durch sequentielle Erhöhung der Einnahmemengen bis zu ca. 1 g/die sollten die bisher in der Literatur dargestellten Effekte auf die Plasma-Lipidfraktionen von Omega-3-Fettsäuren überprüft und der Versuch einer Schwellendosisbestimmung vorgenommen werden.

Methodik

20 Probanden wurden über zwei Monate mit Kapseln eines standardisierten Fischölkonzentrates behandelt. Jede Kapsel enthielt 490 mg Fischöl mit 90 mg mehrfach ungesättigten Fettsäuren der Omega-3-Familie, wobei das Verhältnis von EPA zu DHA und DPA 7:4:1 betrug. Als Antioxidans diente ein Zusatz von 10 mg alpha-Tocopherolazetat. Die Probanden waren angehalten, während der Untersuchung nicht von ihrem normalen Ernährungsschema abzuweichen. Eine Diätverordnung lag nicht vor. In vier sich aneinander anschließenden Untersuchungszeiträumen von jeweils vierzehn Tagen wurden 2, 4, 8 und 12 Kapseln pro die (p.d.) verabreicht, was einer Supplementationsmenge von 0,18g/0,35g/0,7g/1,1g mehrfach ungesättigter Omega-3-Fettsäuren entspricht. Die Einnahme war mittels Eintrag in eine „Compliance Form“ zu bestätigen. Zu Beginn wurde von jedem Patienten ein Lipidstatus angefertigt. Im Verlauf der Studie folgten Plasma-Lipidanalysen nach Ablauf jeder Supplementationsperiode.

Versuchspersonen

Bei den 20 normalgewichtigen Versuchsteilnehmern (Broca Index 0,95 + 0,12) handelte es sich um 18 Männer und 2 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 58,9 + 5,71 Jahren (48–67), die zum Zeitpunkt der Untersuchung alle aktive Teilnehmer ambulanter Herzgruppen der Stadt Köln waren. Gemäß der Einteilung von Hyperlipoproteinämien (HPL) nach Fredrickson entfielen je 8 Probanden auf den Typ IIa und IIb sowie 4 auf den Typ IV (11). Sekundäre Ursachen für die Fettstoffwechselstörungen

gen (Diabetes mellitus, Schilddrüsendysfunktion, Hepatopathien, Nephropathien etc.) lagen nicht vor. Darüber hinaus war eine manifeste Arteriosklerose in Form einer koronaren Herzkrankheit durch das Vorliegen eines abgelaufenen Herzinfarktes ($n = 19$) oder aufgrund einer durchgeführten Bypassoperation ($n = 7$) belegt. Eine eventuelle medikamentös unterstützte lipidsenkende Therapie war spätestens zwei Wochen vor Beginn der Versuchsphase abzusetzen.

Analytik

Blutentnahmen erfolgten morgens nach einer zwölfstündigen Nahrungs- und Alkoholkarenz am liegenden Patienten. Nach zweifacher Zentrifugierung bei Raumtemperatur erfolgte die Bestimmung der einzelnen Fettstoffwechselgrößen aus den gewonnenen Serumproben. Zur blutchemischen Diagnostik diente das „COBAS-BIO“ Analysegerät der Firma LA ROCHE. Die Gesamt-Cholesterinbestimmung erfolgte nach dem Wirkprinzip der sog. CHOD-PAP-METHODE, mit Hilfe des enzymatischen Farb-Testes „MONOTEST-CHOLESTERIN“ (Boehringer/Mannheim) (33). Die Plasma-Triglyzeride wurden nach einer modifizierten enzymatischen Farbreaktionsmethode unter Verwendung der „TEST-COMBINATION TRIGLYCERIDE GPO-PAP“ (Boehringer/Mannheim) ermittelt (43). Zur Quantifizierung des Gesamt-HDL-Cholesterins (HDL-C) diente das Fällungsreagenz „Quantolip-A“ (Imuno) sowie „Quantolip-B“ (Imuno) zur differenzierten Analyse der HDL3-C Konzentration. Aus den Ergebnissen beider Untersuchungen konnte die HDL2-C Fraktion berechnet werden. Die quantitative Bestimmung des LDL-Cholesterins (LDL-C)

erfolgte mit dem LDL-Fällungsreagenz „QUANTOLIP“ (Immuno) (46).

Statistische Methoden

Die Ergebnisauswertungen erfolgten mit Hilfe der Berechnung des arithmetischen Mittels und des parametrischen Zweistichproben-T-Tests für paare Stichproben (6). Als Signifikanzniveau wurde festgelegt: $p > 0,05$ keine Signifikanz (ns), $p < 0,05$ signifikant (*) und $p < 0,01$ hoch signifikant (**). Zur Ermittlung der funktionalen Abhängigkeit zwischen den Ausgangswerten der Lipidfraktionen und ihrer relativen Abnahme unter der angewandten Therapie diente die Berechnung des empirischen linearen Regressionskoeffizienten (9). Um die Streuung der Meßwerte um die Regressionsgeraden beurteilen zu können, wurde die Bestimmung des empirischen linearen Korrelationskoeffizienten angeschlossen (6).

Ergebnisse

Unter der Supplementation mehrfach ungesättigter Fettsäuren der Omega-3-Familie traten, abgesehen von gelegentlich „fischigem Aufstoßen“, keinerlei Nebenwirkungen auf. Die Plasma-Gesamtcholesterinfraktion unterlag keinen statistisch signifikanten Veränderungen (Tab. 1, 2, 3). Für die Fraktion von LDL-C ergab sich bei den Probanden mit HLP-Typ IIb unter Einnahme von 12 Kapseln p.d. eine mittlere Verminderung von 8,1 % (ns), während das Kollektiv mit HLP-Typ IV zum gleichen Zeitpunkt einen signifikanten LDL-C-Anstieg von 6,7 % ($p < 0,05$) aufwies.

Tabelle 1 Veränderungen von Plasmalipid- und Lipoproteinmittelwerten in mg/dl bei Probanden mit HLP-Typ IIa ($n = 8$) unter der Verabreichung ansteigender Dosisierungen mehrfach ungesättigter Omega-3-Fettsäuren. Prozentangaben bezogen auf die relativen Veränderungen zwischen Ausgangsmittelwerten und den Mittelwerten unter 1,1 g Omega-3-Fettsäuren. Signifikanzen (*) = $p < 0,05$) versus Ausgangsmittelwert

	Ausgangswert	0,18 g n-3-FS	0,35 g n-3-FS	0,7 g n-3-FS	1,1 g n-3-FS	Änderung in %
Triglyceride	115 ± 58	112 ± 55	105 ± 42	99 ± 42	95 ± 26 *	- 16,38 %
Cholesterin	307 ± 45	293 ± 33	292 ± 25	301 ± 29	296 ± 27	- 3,61 %
LDL-Cholesterin	226 ± 55	218 ± 29	216 ± 32	226 ± 27	223 ± 31	- 1,38 %
HDL-Cholesterin	58,5 ± 11,4	55,0 ± 11,5	54,3 ± 8,8	58,9 ± 10,2	58,4 ± 12,7	- 0,17 %
HDL2-C	15,8 ± 4,1	13,2 ± 9,6	12,8 ± 5,8	14,8 ± 5,2	15,6 ± 5,5	- 1,26 %
HDL3-C	42,7 ± 10,5	41,8 ± 11	41,5 ± 8	44,1 ± 7,5	42,8 ± 10,4	+ 0,23 %
Cholesterin/HDL	5,40 ± 1,17	5,45 ± 0,76	5,44 ± 0,89	5,26 ± 1,08	5,28 ± 1,27	- 2,22 %
LDL/HDL	4,01 ± 1,28	4,07 ± 0,78	4,07 ± 0,86	3,96 ± 1,05	4,03 ± 1,29	- 0,49 %
HDL2/HDL3	0,37 ± 0,16	0,35 ± 0,28	0,32 ± 0,15	0,34 ± 0,11	0,36 ± 0,14	- 2,70 %

Tabelle 2 Veränderungen von Plasmalipid- und Lipoproteinmittelwerten in mg/dl bei Probanden mit HLP-Typ IIb (n = 8) unter der Verabreichung ansteigender Dosierungen mehrfach ungesättigter Omega-3-Fettsäuren. Prozentangaben bezogen auf die relativen Veränderungen zwischen Ausgangsmittelwerten und den Mittelwerten unter 1,1 g Omega-3-Fettsäuren. Signifikanzen (* = p < 0,05; ** = p < 0,01) versus Ausgangsmittelwert

	Ausgangswert	0,18 g n-3-FS	0,35 g n-3-FS	0,7 g n-3-FS	1,1 g n-3-FS	Änderung in %
Triglyceride	173 ± 29	173 ± 28	167 ± 36	161 ± 45	144 ± 27**	- 16,10 %
Cholesterin	281 ± 26	284 ± 22	273 ± 32	272 ± 24	270 ± 37	- 3,91 %
LDL-Cholesterin	209 ± 19	210 ± 27	203 ± 24	199 ± 30	192 ± 34	- 8,12 %
HDL-Cholesterin	44,5 ± 12,1	47,5 ± 6,4	48,4 ± 8,5	48,9 ± 8,0*	52,1 ± 8,8**	+ 17,04 %
HDL2-C	10,1 ± 4,5	10,4 ± 3,3	10,5 ± 3,5	10,5 ± 3,8	11,1 ± 3,2	+ 9,90 %
HDL3-C	34,3 ± 8,3	36,0 ± 7,5	37,9 ± 7,4*	39,8 ± 7,5**	41,0 ± 7,2**	+ 19,49 %
Cholesterin/HDL	6,66 ± 1,60	6,10 ± 1,12	5,74 ± 1,00*	5,67 ± 0,91*	5,26 ± 0,97**	- 21,01 %
LDL/HDL	5,03 ± 1,42	4,55 ± 1,08	4,27 ± 0,68*	4,16 ± 0,87*	3,77 ± 0,92**	- 25,05 %
HDL2/HDL3	0,29 ± 0,10	0,28 ± 0,13	0,27 ± 0,10	0,26 ± 0,11	0,27 ± 0,08	- 6,98 %

Tabelle 3 Veränderungen von Plasmalipid- und Lipoproteinmittelwerten in mg/dl bei Probanden mit HLP-Typ IV (n = 4) unter der Verabreichung ansteigender Dosierungen mehrfach ungesättigter Omega-3-Fettsäuren. Prozentangaben bezogen auf die relativen Veränderungen zwischen Ausgangsmittelwerten und den Mittelwerten unter 1,1 g Omega-3-Fettsäuren. Signifikanzen (* = p < 0,05; ** = p < 0,01) versus Ausgangsmittelwert

	Ausgangswert	0,18 g n-3-FS	0,35 g n-3-FS	0,7 g n-3-FS	1,1 g n-3-FS	Änderung in %
Triglyceride	245 ± 54	242 ± 56	212 ± 45*	181 ± 42**	161 ± 39**	- 34,2 %
Cholesterin	225 ± 47	235 ± 53	233 ± 41	235 ± 33	238 ± 39	+ 5,80 %
LDL-Cholesterin	170 ± 45	172 ± 46	176 ± 34	180 ± 37	181 ± 36*	+ 6,70 %
HDL-Cholesterin	44,8 ± 9,8	44,4 ± 10,5	45,3 ± 9,8	45,5 ± 8,3	45,8 ± 9,2	+ 2,20 %
HDL2-C	15,3 ± 4,3	14,2 ± 7,6	14,2 ± 5,5	14,2 ± 5,7	14,5 ± 4,7	- 5,31 %
HDL3-C	30,5 ± 8,7	30,2 ± 9,0	31,5 ± 9,2	31,1 ± 8,8	31,3 ± 7,8	+ 2,70 %
Cholesterin/HDL	5,02 ± 0,84	5,29 ± 0,79	5,14 ± 0,81	5,16 ± 0,98	5,28 ± 1,01	+ 5,20 %
LDL/HDL	3,79 ± 0,99	3,82 ± 0,81	3,88 ± 0,89	3,95 ± 1,01	4,02 ± 1,04	+ 6,11 %
HDL2/HDL3	0,49 ± 0,18	0,47 ± 0,20	0,45 ± 0,18	0,45 ± 0,21	0,42 ± 0,16	- 14,1 %

Eine Beeinflussung des HDL-C ließ sich nur bei Versuchsteilnehmern mit HLP-Typ IIb beobachten, die unter der Einnahme von 12 Kapseln p.d. einen mittleren Anstieg von 17 % (p < 0,01) erreichten (Tab. 2). Für die HDL2-C-Fraktion ergaben sich keine statistisch signifikanten Veränderungen, bei Versuchspersonen mit HLP-Typ IIb war jedoch am Ende der letzten Supplementationsperiode eine mittlere Zunahme von 10 % (ns) zu registrieren. HDL3-C zeigte für Probanden mit HLP-Typ IIb bei Verabreichung von 4 Kapseln p.d. im Mittel eine Erhöhung um 10,5 % (p < 0,01), die sich unter 12 Kap-

seln p.d. auf 19,5 % (p < 0,01) steigerte. Zudem bestand eine kollektivübergreifende inverse Korrelation zwischen der Höhe der Ausgangswerte und dem Grad der HDL-C-Erhöhung unter der Therapie ($r = -0,48$; $p < 0,05$) (Abb. 2). Lagen die HDL-C-Mittelwerte bei Versuchsbeginn über 50 mg/dl, so wurden am Ende der vier Supplementationsperioden ein mittlerer HDL-C-Anstieg von 2,2 % (ns) registriert, während die Probanden mit HDL-C-Werten unter 50 mg/dl im Durchschnitt eine Steigerungsrate von 17,1 % (p < 0,05) aufwiesen.

Abb. 1 Funktioneller Zusammenhang zwischen der Höhe der individuellen Plasma-Triglycerid-Ausgangswerte ($n = 20$) und ihrer prozentualen Veränderung unter der Verabreichung von 1,1 g mehrfach ungesättigter Omega-3-Fettsäuren pro die ($r = -0,51$; $p < 0,05$).

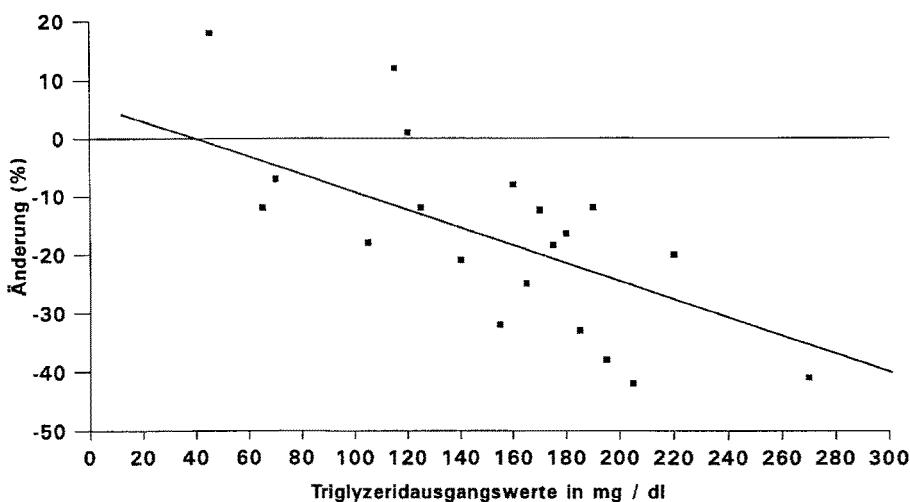
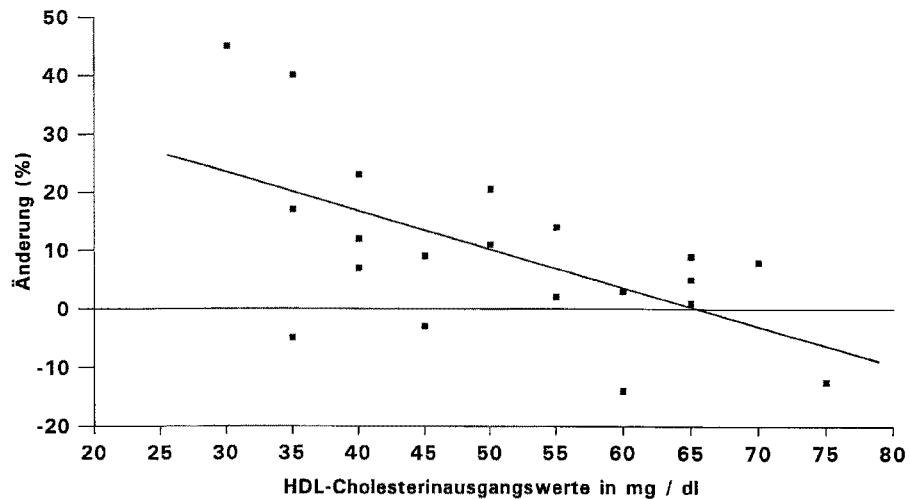


Abb. 2 Funktioneller Zusammenhang zwischen der Höhe der individuellen HDL-Cholesterin-Ausgangswerte ($n = 20$) und ihrer prozentualen Veränderung unter der Verabreichung von 1,1 g mehrfach ungesättigter Omega-3-Fettsäuren pro die ($r = -0,48$; $p < 0,05$).



Die Beeinflussung der Plasma-Triglyceridfraktion war durch eine kollektivübergreifende, dosisabhängige Reduktion gekennzeichnet. Unter Berücksichtigung der verschiedenen HLP-Phänotypen zeigte sich bei Gabe von 12 Kapseln p.d. der deutlichste Abfall mit 34,2 % bei den Probanden der Typ IV Hyperlipoproteinämie ($p < 0,01$), gefolgt vom Typ IIa mit 16,4 % ($p < 0,05$) und Typ IIb mit 16,1 % ($p < 0,01$). Daneben bestand eine inverse Korrelation zwischen der Höhe der Ausgangswerte und dem Triglyceridabfall ($r = -0,51$; $p < 0,05$) (Abb. 1). Lagen die Plasma-Triglycerid-Mittelwerte bei Versuchsbeginn über 150 mg/dl, so wurde am Ende der vier Supplementationsperioden ein Plasma-Triglycerid-Abfall von durchschnittlich 20,2 % ($p < 0,01$) registriert, während die Probanden mit Plasma-Triglycerid-Werten unter 150 mg/dl im Durchschnitt eine Reduktionsrate von nur 6,6 % (ns) aufwiesen.

Die Veränderungen der LDL-C und der HDL-C Fraktion innerhalb des HLP-Typ IIb führte zu einer Reduktion

des LDL-C/HDL-C-Quotienten von bis zu 25 % ($p < 0,01$) unter der Höchstdosis von 12 Kapseln p.d., während es bei den Probanden mit HLP-Typ IV zu einem Anstieg um 6,1 % kam. Die Resultate für den Quotienten aus Plasma-Gesamtcholesterin zu HDL-C ergaben annähernd deckungsgleiche Veränderungen zu den Ergebnissen des LDL-C/HDL-C Quotienten. Dies lässt sich auf eine parallele Entwicklung der Fraktionen des Plasma- und des LDL-C in den einzelnen Untersuchungsphasen zurückführen. Der für den HLP-Typ IIb zu Beginn der Untersuchung gemessene Basis-Mittelwert von 6,6 aus Plasma-Gesamtcholesterin zu HDL-C reduzierte sich unter der Einnahme von 12 Kapseln p.d. um 21 % ($p < 0,01$) auf 5,26. Probanden mit HLP-Typ IV zeigten dagegen einen Anstieg um 5,2 %. Für den Quotienten aus HDL2-C zu HDL3-C lagen trotz tendenzieller Verminderung keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Der HLP-Typ IIa zeigte keinerlei Veränderungen im Rahmen der Quotientanalysen.

Diskussion

Da die Zahlen in den einzelnen Probandengruppen unterschiedlicher Hyperlipoproteinämietypen, ähnlich der in anderen Studien, relativ gering waren und alimentär bedingte Schwankungen nicht außer acht gelassen werden können, sind Schlußfolgerungen mit Zurückhaltung zu ziehen; dies gilt insbesondere für die vier Versuchsteilnehmer mit HLP-Typ IV (7, 36, 39, 50). Die Einbeziehung einer Kontrollgruppe sowie die Verabreichung der Omega-3-Fettsäurekapseln in unterschiedlicher Reihenfolge blieben unberücksichtigt, obwohl sie sicher zur Validität der Untersuchung beigetragen hätten. Die Dauer der Supplementationszyklen kann als ausreichend angesehen werden, da in einer Reihe von Ernährungsstudien trotz Verlängerung der Diätintervalle keine wesentlichen Veränderungen der untersuchten Lipidfraktionen mehr zu beobachten waren (35, 36, 40, 51). Eine aufgrund fehlender therapiefreier Intervalle mögliche Verschleppung der Dosis über die einzelnen Versuchszyklen hinweg ist nicht auszuschließen, doch kann davon ausgegangen werden, daß sich zum Zeitpunkt der jeweiligen Laborkontrollen etwaige Überlappungseffekte ausgeglichen hatten.

Die Plasma-Triglyzeridfraktion zeigte eine gruppenübergreifende, dosisabhängige Reduktion, wobei den stärksten Plasma-Triglyzerid-Abfall erwartungsgemäß die Probanden mit Hyperlipoproteinämie Typ IV präsentierten (3, 13, 15, 19, 31, 42, 50). Darüber hinaus sei angemerkt, daß das Ausmaß der beobachteten Abnahme deutlich mit der Höhe der Ausgangswerte größer wurde, ein Phänomen, das bereits von Terres et al. in ähnlicher Form beschrieben wurde (Abb. 1) (41).

Der beobachtete Anstieg der HDL-C-Fraktion bei Probanden mit HLP-Typ IIb findet in der Literatur ebenso Bestätigung wie die fehlende Beeinflussung des HDL-C-Spiegels bei HLP-Typ IIa (32, 49, 50). In Einklang mit Untersuchungen von Künzel und Bertsch sowie von Terres et al. stand unsere Beobachtung, daß der HDL-C-Anstieg für die Probanden mit den niedrigsten Ausgangswerten stärker ausfiel als bei Probanden mit höheren Ausgangswerten (Abb. 2) (24, 41). Mit der differenzierten Analyse der HDL-C-Subfraktion (HDL2-C und HDL3-C) konnte in Übereinstimmung mit Deck und Sanders gezeigt werden, daß der gefundene HDL-C-Anstieg beim HLP-Typ IIb im wesentlichen durch eine Erhöhung der HDL3-C-Fraktion bedingt war (8, 31). Demgegenüber berichten andere Untersucher von einem Anstieg der HDL2-C-Fraktion, der im Gegensatz zum HDL3-C als Mediator eines zentripedalen Cholesterintransports eine spezifischere vasoprotektive Wirkung zugesprochen wird (2, 26, 39). Es bleibt abzuklären, welche Gründe für die Unterschiedlichkeit der bisher gewonnenen Ergebnisse im Bereich der HDL-C-Subfraktionen verantwortlich sind.

Plasma-Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin reagierten erwartungsgemäß nicht oder nur mit einem geringfügigen Abfall auf die Einnahme von Omega-3-Fett-

säuren (3, 7, 24, 41). In Untersuchungen, die eine signifikante Senkung des LDL-C dokumentierten, wurde der diätische Anteil an Fischöl zumeist substituiert statt supplementiert. Folglich enthielt die Kontrolldiät mehr gesättigte Fettsäuren als die Fischöldiät (18, 27, 30, 47). Somit lassen sich die ursprünglich den Omega-3-Fettsäuren zugesprochenen positiven Effekte auf den LDL-C-Spiegel zum Teil durch eine Reduzierung der Aufnahme gesättigter Fettsäuren erklären. Dieser Umstand ließ sich mit Hilfe von Diätstudien, in denen der Anteil gesättigter Fettsäuren konstant gehalten wurde, bestätigen (8, 10, 36). Weiterer Abklärung bedarf der bereits von einigen Autoren beschriebene Anstieg der LDL-C-Fraktion beim HLP-Typ IV (15, 20, 50). Eine therapeutische Empfehlung von Omega-3-Fettsäurekonzentraten bei Patienten mit HLP-Typ IV sollte daher nur bei entsprechenden laborchemischen Kontrollen der Plasma-Cholesterinfraktionen ausgesprochen werden.

Die Effekte auf die unterschiedlichen Lipid- und Lipoproteinfaktionen spiegeln die bereits in früheren Untersuchungen gefundenen Ergebnisse wider, was insbesondere für die statistisch signifikante Reduktion der Triglyzeridfraktion zutrifft. Die verabreichten Mengen an langkettigen, mehrfach ungesättigten Fettsäuren der Omega-3-Familie lagen dabei deutlich unterhalb des Dosierungsniveaus bisheriger „Low-Dose“-Studien, wobei zur Hervorrufung der hier dargestellten Effekte eine Schwelldosis von mindestens 0,35 g (4 Kapseln) Omega-3-Fettsäuren pro Tag erforderlich war (37, 39, 42, 49).

Insgesamt erscheint es fraglich, ob die antiatherogenen Effekte einer niedrig dosierten Omega-3-Fettsäuresupplementation allein durch die Senkung der Plasma-Triglyzeride und Erhöhung des HDL-Cholesterins hervorgerufen werden können, da die Veränderungen dieser Lipidfraktionen zum Teil relativ gering ausfielen und sich insbesondere keine cholesterinsenkende Wirkung nachweisen ließ (7, 47). In diesem Zusammenhang sei angemerkt, daß sich auch im Plasma der Eskimos keine außergewöhnlich niedrigen Cholesterinspiegel fanden (1). Sicherlich spielen im Rahmen der vorliegenden Untersuchung unberücksichtigt gebliebene Eigenschaften der Omega-3-Fettsäuren (z.B. Blutdruckreduktion, Blutungszeitverlängerung, verminderte Thrombozytenaggregation, Suppression chemotaktischer Prozesse im Bereich der Gefäßwand sowie die Beeinflussung der Eikosanoid- und Blutgerinnungskaskade) eine wichtige Rolle, wobei sich das atheroprotektive Profil wahrscheinlich erst im Zusammenspiel dieser Stoffwechseleffekte herausbildet (10, 12, 16, 25, 32, 50).

In der Literatur werden die positiven Aspekte einer Omega-3-Fettsäuresupplementation zumeist anhand von Ergebnissen epidemiologischer Untersuchungen an Naturvölkern mit habituell hohem Fischverzehr diskutiert, die eine Übertragbarkeit und Reproduzierbarkeit auf unsere Gesellschaft fraglich erscheinen lassen (17, 21, 28, 48). Darüber hinaus wird der Verdacht nahegelegt, daß die in

arktischen Bevölkerungspopulationen verminderte kardiovaskuläre Mortalität möglicherweise eine Funktion von Dauer und Höhe der täglich aufgenommenen Omega-3-Fettsäuren zum Grad der atherosklerotischen Vorschädigung bei Therapiebeginn darstellt. Folglich wäre die geringe Inzidenz okklusiver Koronarerkrankungen in Populationen, deren Ernährungsprofil durch einen hohen Anteil an Fisch charakterisiert ist, möglicherweise mit der von Geburt an ständigen Präsenz hoch ungesättigter Fettsäuren der Omega-3-Familie zu erklären.

Aufgrund der unterschiedlichen Wirkungseigenschaften von Omega-3-Fettsäuren, den zum Teil noch unbekannten Wirkmechanismen sowie eventuell auftretenden Nebenwirkungen ist es noch verfrüht, Omega-3-Fettsäurekonzentrate als Atheroskleroseprophylaktika der Allgemeinbevölkerung anzuraten. Demgegenüber ist ein vermehrter Verzehr von Seefisch jederzeit empfehlenswert, da neben

dem günstigen Fettanteil auch andere wichtige Nährstoffe wie Proteine, Vitamine und Spurenelemente zugeführt werden (23, 29, 44). Zudem steht die Bevölkerung einem Anstieg des Fischverzehrs sicherlich positiver gegenüber als der Verwendung von Kapselpräparationen.

Bezogen auf die angegebene minimale Wirkdosis von 0,35 g Omega-3-Fettsäuren ergibt sich eine Tagesmenge von etwa 30 bis 50 g Seefisch. Dies entspricht einem Verzehr von über 200 g Fisch pro Woche, der unter Einbeziehung neuerer epidemiologischer Ergebnisse bereits zu einer bis zu 50prozentigen Reduktion des Koronarinfarkt-Risikos führen kann (4, 5, 22, 23).

Danksagung Frau B. Bjarnason-Wehrens sei an dieser Stelle für ihre Mithilfe bei der Durchführung der Untersuchungen und der laborchemischen Analysen ebenso wie auch Herrn Prof. Dr. O. Adam von der Ludwig-Maximilian-Universität München für seine wissenschaftlichen Anregungen ganz herzlich gedankt.

Literatur

- Bang HO, Dyerberg J (1972) Plasma lipids and lipoproteins in Greenlandic west coast Eskimos. *Acta Med Scand* 192:85-94
- Baumstark MW, Berg A, Hallbauer B et al. (1990) Einfluß von Omega-3-Fettsäuren auf Konzentration und Komposition von Lipoproteinen. In: Wechsler JG, Swobodnik W (Hrsg) Omega-3-Fettsäuren. Therapeutische Möglichkeiten. 1. Aufl.; Edition Medizin VCH - Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, Deutschland, S 67-75
- Berg-Schmidt E, Varming K, Pedersen J, Dyerberg J (1989) The effect of n-3 fatty acids on lipids and haemostasis in patients with type IIa and type IV hyperlipidaemia. *Thromb Haem* 62:797-801
- Burr ML, Fehily AM, Rogers S et al. (1989) Effects of changes in fats, fish and fibre intakes on death and myocardial infarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* II:757-761
- Burr ML (1992) Fish food, fish oil and cardiovascular disease. *Clin Exp Hypertens A* 14:181-192
- Campbell RC (1971) Statistische Methoden für Biologie und Medizin. 1. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Dart AM, Riemersma RA, Oliver MF (1989) Effect of Maxepa on serum lipids in hypercholesterolaemic subjects. *Athero* 80:119-124
- Deck C, Radack K (1989) Effects of modest doses of omega-3 fatty acids on lipids and lipoproteins in hypertriglyceridaemic subjects. A randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 149:1857-1862
- Duncan DB (1970) Multiple comparison methods for comparing regression coefficients. *Biometrics* 26:141-143
- Flaten H, Hostmark AT, Kierulf P et al. (1990) Fish-oil concentrate: effects on variables related to cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 52:300-306
- Frederickson DS, Lees RS (1965) A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. *Circulation* 31:321-327
- Goodnight SH, Fisher M, Fitzgerald GA, Levine PH (1989) Assessment of the therapeutic use of dietary fish oil in atherosclerotic vascular disease and thrombosis. *Chest Vol* 95 Suppl 2:19-25
- Haglund O, Wallin R, Luostarinen R, Saldeen T (1990) Effects of a new fluid fish oil concentrate, ESKIMO-3, on triglycerides, cholesterol, fibrinogen, and blood pressure. *J Int Med* 227:347-353
- Harris WS (1989) Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans: a critical review. *J Lipid Res* 30:785-807
- Harris WS, Rothrock DW, Fanning A et al. (1990) Fish oils in hypertriglyceridemia: a dose-response study. *Am J Clin Nutr* 51:399-406
- Herold PM, Kinsella JD (1986) Fish oil consumption and decreased risk of cardiovascular disease: a comparison of findings from animal and human feeding trials. *Am J Clin Nutr* 43:566-598
- Hirai A, Terano T, Tamura Y, Yoshida S (1989) Eicosapentaenoic acid and adult diseases in Japan: epidemiological and clinical aspects. *J Int Med Suppl* 1, 225:69-75
- Illingworth DR, Harris WE, Conner WE (1984) Inhibition of low density lipoprotein synthesis by dietary omega-3 fatty acids in man. *Arteriosclerosis* 4:270-275
- Illingworth DR, Conner WE, Hatcher LF, Harris WS (1989) Hypolipidaemic effects of n-3 fatty acids in primary hyperlipoproteinemia. *J Int Med Suppl* 1, 225:91-97
- Kestin M, Clifton P, Bryan Belling G, Nestel PJ (1990) N-3 fatty acids of marine origin lower systolic blood pressure and triglycerides but raise LDL cholesterol compared with n-3 and n-6 fatty acids from plants. *Am J Clin Nutr* 51:1028-1034
- Kromann N, Green A (1980) Epidemiological studies in the Upernivik district, Greenland. *Acta Med Scand* 208:401-406
- Kromhout D, Bosscheriet EB, De Lezenne Coulander C (1985) The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 312:1205-1209
- Kromhout D (1989) N-3 fatty acids and coronary heart disease: epidemiology from Eskimos to western populations. *J Int Med Suppl* 1, 225:47-51
- Künzel U, Bertsch S (1990) Klinische Erfahrungen mit einem standardisierten Fischölkonzentrat. *Fortschr Med* 22: 437-442
- Metha J, Lawson D, Saldeen T (1988) Reduction in tissue-plasminogen activator inhibitor with omega-3 PUFA intake. *J Am Coll Cardiol* 11:8A
- Miller NE (1987) Associations of high-density lipoprotein subclasses and apolipoproteins with ischaemic heart disease and coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 113:589-597
- Nestel PJ (1986) Fish oil attenuates the cholesterol-induced rise in lipoprotein cholesterol. *Am J Clin Nutr* 43:752-757

28. Newman WP, Middaugh JP, Propst MT, Rogers DR (1993) Atherosclerosis in Alaska natives and non-natives. *Lancet* I:1056–1057
29. Nordoy A (1991) Is there a rational use for n-3 fatty acids (fish oils) in clinical medicine? *Drugs* 42:331–342
30. Phillipson BE, Rothrock DR, Connor WE et al. (1985) Reductions of plasma lipids, lipoproteins and apoproteins by dietary fish oils in patients with hypertriglyceridaemia. *N Engl J Med* 312: 1210–1216
31. Sanders TAB, Sullivan DR, Reeve J, Thompson GR (1985) Triglycerid-lowering effect of marine polyunsaturates in patients with hypertriglyceridemia. *Arteriosclerosis* 5:459–465
32. 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. *Athero* 50:3–10
33. Siedel J, Schlumberger H, Klose S et al. (1981) Improved reagent for the enzymatic determination of serum cholesterol. *J Clin Chem Clin Biochem* 19:838–839
34. Sinclair HM (1953) The diet of Canadian Indians and Eskimos. *Proc Nutr Soc* 12:69–82
35. Singer P, Berger I, Lück K et al. (1986) Long-term effect of mackerel diet on blood pressure, serum lipids and thromboxane formation in patients with mild essential hypertension. *Athero* 62:259–265
36. Singer P, Wirth M, Berger I, Kretschmer H (1990) Senkung von Serumlipiden, Apoprotein B, freien Fettsäuren und Blutdruck durch Fischdiät und Fischöl im intraindividuellen Vergleich. *Akt Ernähr Med* 15:150–161
37. Staedt U, Herrmann M, Stein T, Heene DL (1991) Eine randomisierte, placebokontrollierte Studie zur Wirkung einer niedrigen Dosis Omega-3-Fettsäuren auf die Blutfluidität bei Hyperlipidämie. *CorVas* 2:69–72
38. Strom A, Jensen RA (1951) Mortality from circulatory diseases in Norway 1940–1945. *Lancet* I:126–129
39. Subbaiah PV, Davidson MH, Ritter MC et al. (1989) Effects of dietary supplementation with marine lipid concentrate on plasma lipoprotein composition of hypercholesterolaemic patients. *Athero* 79:157–166
40. Sullivan DR, Sanders TAB, Trayner IM, Thompson GR (1986) Paradoxical elevation of LDL apoprotein B levels in hypertriglyceridaemic patients and normal subjects ingesting fish oil. *Athero* 61:129–134
41. Terres W, Schmidt A, Kupper W, Bleifeld W (1989) Lipidsenkende und antiaggregatorische Wirkung einer niedrig dosierten Therapie mit Fischöl. *Z Kardiol* 78:125–129
42. Throngren M, Nilsson E, Gustafson A (1986) Plasma lipoproteins and fatty acid composition during a moderate eicosapentaenoic acid diet. *Acta Med Scand* 219:23–28
43. Wahlefeld AW, Bergmeyer HU (1974) Methoden der enzymatischen Analyse. Bd. 2, 3. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim
44. Weber PC (1989) Epidemiologische und biochemische Studien über n-3 Fettsäuren in der Prävention der Atherosklerose. *Internist* 30:283–290
45. Westlund K (1965) Further observations on the incidence of myocardial infarction in Oslo. *J Oslo City Hosp* 15:201–231
46. Wieland H, Seidel D (1985) A simple specific method for precipitation of low-density lipoprotein. *J Lipid Res* 24:904–907
47. Wilt JT, Lofgren RP, Nichol KL et al. (1989) Fish oil supplementation does not lower plasma cholesterol in men with hypercholesterolaemia. *Ann Intern Med* 11:900–905
48. Yotakis LDO (1981) The preventive effect of the polyunsaturated fats on thrombosis. *Thromb Haemostas* 46:65
49. Zakaria B, Bertsch S (1992) Niedrig dosierte Omega-3-Fettsäuren als Lipid-senker in der Praxis. Feldstudie an ambulanten Patienten in allgemeinärztlichen Praxen. *Fortschr Med* 110: 178–182
50. Zucker ML, Bilyeu DS, Helmkamp GM et al. (1988) Effects of dietary fish oil on platelet function and plasma lipids in hyperlipoproteinemic and normal subjects. *Athero* 73:13–22
51. Persönliche Mitteilung durch PD Dr. med. C. Luley vom Institut für klinische Chemie der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg