

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Institut für Biochemie und Molekularbiologie II: Molekulare Zellbiologie  
Zentrum für Experimentelle Medizin

Prof. Dr. rer. physiol. Dr. h.c. Ulrike Beisiegel

## **Einfluss von Ernährung und Bewegung auf den Lipidstoffwechsel in Abhängigkeit vom Apo E Genotyp**

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
Der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Viola Sophie Meier, geb. Prechtel  
aus Karlsruhe

Hamburg 2013

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 09.07.2014

Veröffentlicht mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, die/der Vorsitzende: Prof. Dr. Dr. U. Beisiegel

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: Prof. Dr. A. Niemeier

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: Prof. Dr. J. Heeren

## Inhaltsverzeichnis

<b>Verzeichnis der Abbildungen im Text.....</b>	<b>IV</b>
<b>Verzeichnis der Tabellen im Text.....</b>	<b>IV</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1. Lipoproteine .....	1
1.1.1. Einteilung der Lipoproteine .....	1
1.1.2. Apoproteine.....	4
1.1.3. Apo E .....	4
1.2. Physiologie des Lipoproteinstoffwechsels .....	7
1.2.1. Exogener Lipoproteinstoffwechsel .....	8
1.2.2. Endogener Lipoproteinstoffwechsel .....	9
1.2.3. Lipoproteinlipase.....	10
1.2.4. LDL-Rezeptor .....	10
1.2.5. LRP .....	11
1.3. Pathophysiologie des Lipoproteinstoffwechsels .....	11
1.3.1. Hypertriglyceridämie .....	12
1.3.2. Hypercholesterinämie .....	12
1.3.3. Gemischte HLP .....	13
<b>2. Ziel der Arbeit .....</b>	<b>17</b>
<b>3. Methoden .....</b>	<b>18</b>
3.1. Studiensuche .....	18
3.2. Analyse und Bewertung der Publikationen.....	19
3.3. Studiendesign .....	19
3.3.1. Kohortenstudien .....	20
3.3.2. Fall-Kontroll-Studie .....	21
3.3.3. Querschnittstudie.....	21
3.3.4. Meta Analyse .....	22
3.3.5. Übersichtsarbeit.....	22
<b>4. Einteilung der Studien in Untergruppen.....</b>	<b>23</b>
<b>5. Quantitative Modifikation der Nahrungslipide .....</b>	<b>25</b>
5.1. Besprechung der Studien.....	26
5.2. Diskussion .....	38
5.3. Kernaussage .....	40

5.4. Studienübersicht.....	41
<b>6. Qualitative Modifikation der Nahrungslipide: .....</b>	<b>47</b>
6.1. MUFA, PUFA und SFA.....	48
6.1.1. Besprechung der Studien.....	48
6.1.2. Diskussion .....	61
6.2. Omega-3-FS .....	65
6.2.1. Besprechung der Studien.....	65
6.2.2. Diskussion.....	73
6.3. Kernaussage .....	76
6.4.1 Studienübersicht MUFA, PUFA und SFA.....	77
6.4.2 Studienübersicht Omega-3-FS .....	83
<b>7. Kohlenhydrate .....</b>	<b>87</b>
7.1. Besprechung der Studien.....	89
7.2. Diskussion .....	94
7.3. Kernaussage .....	95
7.4. Studienübersicht.....	96
<b>8. Ballaststoffe .....</b>	<b>99</b>
8.1. Besprechung der Studien.....	99
8.2. Diskussion .....	107
8.3. Kernaussage .....	108
8.4. Studienübersicht.....	110
<b>9. Soja Proteine .....</b>	<b>114</b>
9.1. Besprechung der Studien.....	114
9.2. Diskussion .....	117
9.3. Kernaussage .....	118
9.4. Studienübersicht.....	119
<b>10. Sport.....</b>	<b>120</b>
10.1. Besprechung der Studien: .....	120
10.2. Diskussion .....	123
10.3. Kernaussage .....	123
10.4. Studienübersicht.....	125
<b>11. Zusammenfassende Betrachtung .....</b>	<b>127</b>
11.1. Studien.....	127
11.2. Zusammenfassende Betrachtung der Studienergebnisse .....	128

11.3. Fazit.....	129
<b>12. Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>131</b>
<b>13. Referenzen .....</b>	<b>132</b>
<b>14. Danksagung .....</b>	<b>148</b>
<b>15. Lebenslauf .....</b>	<b>149</b>
<b>16. Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>150</b>

## Verzeichnis der Abbildungen im Text

Abbildung 1: Normolipämischer Stoffwechselweg E3 .....	6
Abbildung 2: FS als Liganden (U. Beisiegel, 2008) .....	8
Abbildung 3: Dysbetalipoproteinämie (U. Beisiegel UKE) .....	14

## Verzeichnis der Tabellen im Text

Tabelle 1: Physikalische Eigenschaften, chemische Zusammensetzung und Hauptapolipoproteine der verschiedenen Lipoproteinklassen (Löffler 2000, 213-222) ....	2
Tabelle 2: Primäre Hyperlipoproteinämien (Löffler 2000).....	12
Tabelle 3: Schlagwortverzeichnis .....	18
Tabelle 4: Aufteilung der in der Arbeit bearbeiteten Interventions- und Querschnitt-Studien in ihre Untergruppen .....	23
Tabelle 5: Veränderung der TG- und Cholesterin-Konzentration in der Nahrung .....	25
Tabelle 6: Nährstoffzusammensetzung der verschiedenen Diäten, (Lewis 1981).....	48
Tabelle 7: Eigenschaften der Studienteilnehmer, (Sarkkinen et al. 1994).....	51
Tabelle 8: Zusammensetzung der PUFA- und SFA-Diät (Bergeron 1995).....	53
Tabelle 9: Durchschnittliche tägliche Nahrungsaufnahme der Patienten- und Kontrollgruppe, (Yang 2007).....	57
Tabelle 10: Plasmalipid-Werte in der Kontroll-Gruppe und der hypertriglyceridämischen Patienten vor und nach einer vier-wöchigen Zusatzernährung mit Fischöl, (Hsu 2000). 70	
Tabelle 11: Berechnetes Nährstoffprofil vor und während (Hafer und Kleie) der Nahrungsumstellung (Jenkins 1993).....	100
Tabelle 12: Zusammenstellung der fettreduzierten- (LLD) und der Soja-Protein-Diät (SPD), (Gaddi 1991) .....	115

## **1. Einleitung**

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Thema der **Hyperlipoproteinämien (HLP)** bei **Apolipoprotein E2/2 (Apo E)** Genträgern. Die Forschungen in diesem Bereich begannen in den siebziger Jahren.

Im Mittelpunkt dieser Arbeit steht der Einfluss von Ernährung und sportlicher Aktivität auf den Lipoproteinstoffwechsel in Abhängigkeit von den verschiedenen Apo E Genotypen. Insbesondere wird die Frage gestellt, ob Probanden mit E2/2 besser auf Lebensstiländerungen ansprechen.

### **1.1. Lipoproteine**

Neutralfette [Triglyceride (**TG**)], Cholesterinester (**CE**) und lipophile Vitamine bilden den hydrophoben Kern der Lipoproteine. Sie werden in Komplexen mit lösungsvermittelnden Phospholipiden und spezifischen Proteinen transportiert, die die Lipoproteine hydrophil machen und diese an ihren Bestimmungsort dirigieren (Shui Qing 2000).

#### **1.1.1. Einteilung der Lipoproteine**

Die humanen Lipoproteine werden in Abhängigkeit von der Dichte in vier Hauptklassen unterteilt (Mahley 1984b): in Chylomikronen, **Very Low Density Lipoproteins (VLDL)**, **Low Density Lipoproteins (LDL)** und **High Density Lipoproteins (HDL)**.

Für die Dichte der Lipoproteinkomplexe ist der Lipidanteil entscheidend. Mit steigender Dichte nimmt die Größe ab.

Nachfolgend wird genauer auf die vier Hauptklassen eingegangen. Eine Übersichtstabelle über die physikalische Eigenschaften, chemische Zusammensetzung und die Haupt-Apoproteine der verschiedenen Lipoproteinklassen fasst anschließend Tabelle 1 zusammen.

**Tabelle 1: Physikalische Eigenschaften, chemische Zusammensetzung und Hauptapolipoproteine der verschiedenen Lipoproteinklassen (Löffler 2000, 213-222)**

	Chylomikronen	VLDL	LDL	HDL
Dichte (g/ml)	0,93	0,93-1,006	1,019-1,063	1,063-1,21
Durchmesser (nm)	75-1200	30-80	18-25	05. Dez
TG (%)	86	55	6	4
Cholesterin (%) und CE	5	19	50	19
Apo (%)	2	8	22	42
Davon in (%):				
Apo A-I	33	Spur	Spur	63
Apo A-II	Spur	Spur	Spur	16
Apo B	5	25	90	3
Apo C	32	55	2	9
Apo E	10	15	3	2

Chylomikronen:

Die Lipoproteine mit der geringsten Dichte und dem größten Durchmesser, sind die Chylomikronen. Sie werden im Dünndarm gebildet, um Nahrungsfette, Cholesterin und lipophile Vitamine zu verschiedenen Körperzellen zu bringen (Hussain 1996 und Mahley 1984b). Im Kern sind hauptsächlich die TG, während die Hülle Phospholipide, Cholesterinester und Apoproteine enthält.

Eines dieser Apoproteine der Hülle ist das Struktur-Apoprotein B, das in den Mukosazellen des Darms als Apoprotein B48 für die Chylomikronen synthetisiert wird (Ordovas 1999). Dieses Apo B48 ermöglicht den Chylomikronen den Austritt aus den Enterozyten in das Lymphsystem und in die Venen. Die Chylomikronen werden zu den auf der Oberfläche von Endothelzellen sitzenden Lipoproteinlipasen (**LPL**) (siehe Kapitel 1.2.3.) transportiert, Katalysatoren, die die TG aus den Lipoproteinen herauspalten. Die dabei entstehenden freien Fettsäuren (**FS**) werden zur Energiegewinnung benötigt, oder in Fettzellen wiederum zu TG aufgebaut und so gespeichert (Mahley 1984b). Wenn die Chylomikronen von den TG entleert sind, bleiben die so genannten Chylomikronenremnants (**CR**) übrig. Diese werden schnell in die Leber aufgenommen (Shui Qing 2000, Masson 2003, Harris 1989).

Neben dem Apo B48 der Mukosazellen wird zum anderen ein Apo B100 von der Leber synthetisiert. Dies wird in andere Lipoproteine, das VLDL, eingebaut (Mahley 1984b, Shui Qing 2000, Ordovas 1999). Das Apo B48 und das Apo B100 haben ihren Ursprung in dem



gleichen Gen (Ordovas 1999b). Das Apo B48 trägt allerdings bereits nach 48% ein Stopp-Codon. Durch diesen bedingten Strukturunterschied kann das Apo B48 nicht die gleichen Funktionen im Stoffwechsel erfüllen, wie das Apo B100.

Die genetischen Informationen des Apo B, sich z.B. als Ligand an den LDL-Rezeptor zu binden, liegt jenseits der Schnittstelle des Apo B48. Aus diesem Grund ist für die Chylomikronenaufnahme das Vorhandensein eines weiteren Apoproteins, eines austauschbaren Apoprotein E, wichtig. Dieses kann an Stelle des Apo B48 an den LDL-Rezeptor binden (siehe Kapitel 1.1.3.).

#### VLDL:

VLDL transportieren ebenfalls vor allem TG, allerdings werden diese hauptsächlich in der Leber synthetisiert. Diese bringen v.a. TG von der Leber in die Peripherie und nur zu einem geringeren Prozentsatz Cholesterin aus der Leber in die Peripherie (Mahley 1984b, Lewis 1981). Es ist ebenfalls ein Lipoprotein relativ geringer Dichte. Der Proteinanteil setzt sich aus dem Apo B100 und dem Apo E zusammen.

Das Apo B100 wird von der Leber in die Hülle der VLDL synthetisiert und mit diesen in die Peripherie entlassen. Dort wirkt das Apo B100 als Ligand mit dem LDL-Rezeptor (siehe ausführlich Kapitel 1.2.4).

VLDL lassen sich bei einer Elektrophoreseaufteilung oder durch Ultrazentrifugation schlecht von den Chylomikronen unterscheiden. Sie haben ungefähr die gleiche Dichte und Größe, weswegen sie auch als Triglycerid- Rich- Lipoproteins (**TRL**) zusammengefasst werden. Die beiden Lipoproteintypen lassen sich durch die unterschiedlichen Formen der Apo B unterscheiden.

#### IDL:

Ein weiteres Apoprotein neben dem Apo B und E ist das Apo CII. Dieses aktiviert die LPL, wodurch die TG aus den VLDL an die Fettzellen abgegeben werden. Die VLDL werden zu einer physiologisch nur kurzzeitig nachweisbaren Zwischenstufe abgebaut, den **Intermediate Density Lipoproteins (IDL)**. Die Dichte der IDL ist auf Grund des geringeren Fettanteils höher als die der VLDL, dagegen niedriger als die der LDL (Mahley 1984b).

### LDL:

LDL entstehen aus den VLDL. Sie transportieren 60-70% des zirkulierenden Cholesterins. Es ist vorrangig an der Entstehung von koronaren Herzkrankheiten (KHK) beteiligt (Lewis 1981).

Das hauptsächliche Apoproteine der LDL ist das Apo B100. Die LDL werden über das Apo B100 mit Hilfe des LDL-Rezeptors in die extrahepatischen Gewebe aufgenommen.

### HDL:

Die HDL werden in der Leber und im Darm gebildet (Mahley 1984b). Sie haben - dem Namen entsprechend - die höchste Dichte und besitzen die Aufgabe, das Cholesterin aus der Peripherie zurück in die Leber zu transportieren: der reverse Cholesterin-Transport. In der Leber wird das Cholesterin verstoffwechselt oder in Form von Gallensäure in den Darm abgegeben und ausgeschieden (Mahley 1984b). Das Apoprotein A-I vermittelt die konzentrierte Aufnahme von Cholesterin aus der Peripherie in die HDL (Ordovas 1999).

## **1.1.2. Apoproteine**

Apoproteine bilden den Proteinanteil der Lipoproteine. Sie funktionieren als Liganden für Rezeptoren oder stellen Enzymaktivatoren dar. Apoproteine können unterteilt werden in Struktur-Apoproteine und austauschbare Apoproteine. Ohne die Struktur-Apoproteine wären die Lipoproteine nicht stabil. Zu diesen Struktur-Apoproteinen gehören Apo B48, B100 und das Apo A-I.

Die austauschbaren Apoproteine können im Plasma zwischen den Lipoproteinen ausgetauscht werden. In diese Gruppe gehören das Apo E, C-II und C-III und andere, auf die in dieser Arbeit nicht weiter eingegangen wird.

Es gibt verschiedene Apoproteine, die jeweils typisch für bestimmte Lipoproteine sind (siehe auch Tabelle 1). Apoproteine werden in verschiedenen Organen synthetisiert, insbesondere in der Leber, im Muskel, im Gehirn und im Dünndarm (Fan 2007 und Minihane 2007).

## **1.1.3. Apo E**

Das Apo E wurde 1970 als eine Proteinkomponente TG-reicher Lipoproteine entdeckt. Es wurde schnell klar, dass dieses Apoprotein eine besondere Rolle im

Cholesterinstoffwechsel spielt (Mahley 2000a und Civeira 1996). An dieser Stelle wird es genauer erläutert, da es grundlegend für die vorliegende Arbeit ist.

Apo E ist ein wichtiges Protein für die Regulation des Remnantstoffwechsels (Gregg 1984, Minihane 2000, Minihane 1999). Das als Ligand für alle Rezeptoren der LDL-Rezeptorfamilien funktionierende Apoprotein wirkt u.a. beim Transport von Cholesterin und TG zwischen den verschiedenen Körperzellen mit (Mahley 1988, Brümmer 1998, Boerwinkel 1991, Yang 2007). Wenn Lipoproteine mit Hilfe des Apo E rezeptorvermittelt in die Leber gelangen, wird dieses dort zum größten Teil als Proteinanteil wieder verwendet und erneut mit HDL und VLDL in das Plasma abgegeben.

Es gibt drei Isoformen: E2, E3 und E4, die von drei verschiedenen Allelen kodiert und kodominant vererbt werden. So können sechs verschiedene Phänotypen entstehen:

drei heterozygote (E2/3; E2/4; E3/4) und drei homozygote (E2/2; E3/3; E4/4) (Mahley 2000, Lethimäki 1992, Tso 1998). Die Allele unterscheiden sich voneinander durch einen Aminosäureaustausch in den Positionen 112 oder 158. Das Apo E3 Allel besitzt an Position 112 ein Cystein und an Position 158 ein Arginin. Dieses ist vorrangig bei der normolipämischen Population vertreten (Lahoz 2001). In einer finnischen Studie zeigten sich 56% der Studienteilnehmer homozygot für das Apo E3/3 (Kesäniemi 1987). In einer englischen Studie waren es 55-60% der Bevölkerung (Minihane 2000), während in Tokio von 75-85% gesprochen wurde (Murakami 1993).

Das Apo E2 Allel besitzt sowohl an Position 112 als auch an 158 ein Cystein. Die Homozygotie des E2 Allels tritt nur bei 1% der weißen Bevölkerung auf (Seripa 2006, Murakami 1993, Minihane 2000, März 2010).

Das Apo E4 Allel weist an beiden Positionen ein Arginin auf. Nur 0,6% der weißen Bevölkerung sind homozygot für das Apo E4 (Utermann 1988).

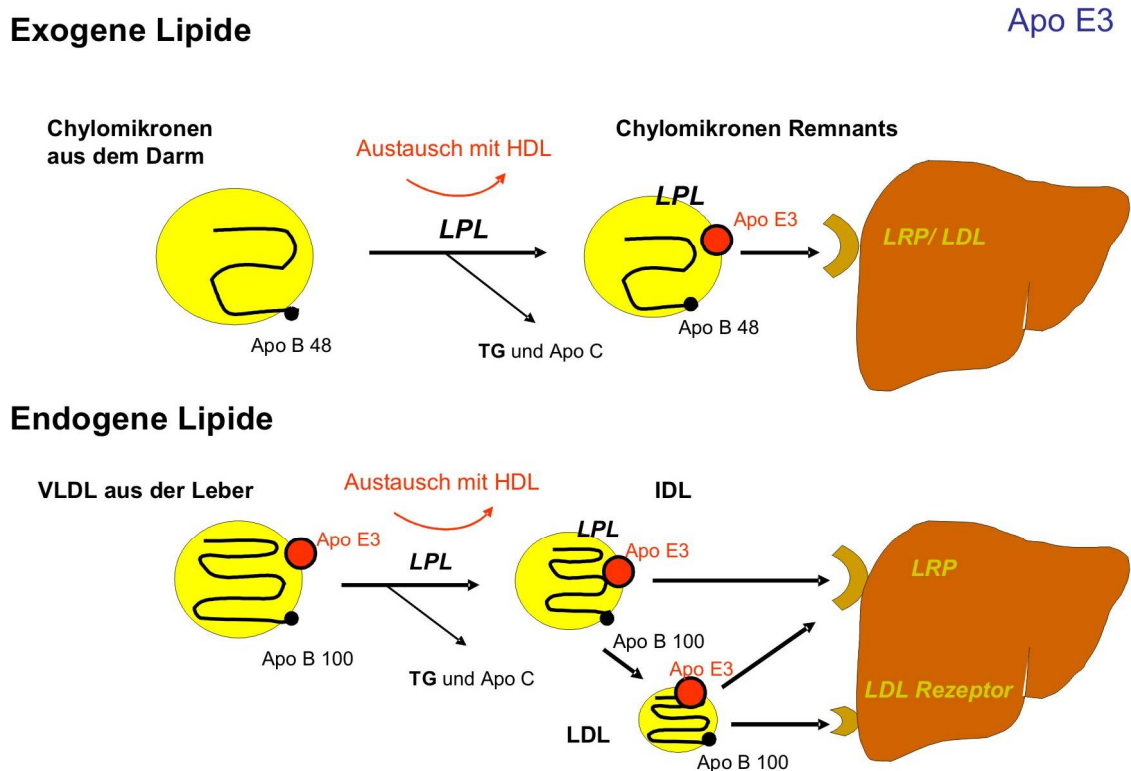
Die Frequenz der heterozygoten E2/4 betrug in einer Studie von Seripa D. 1,4%, die der E2/3 8,7% und die der E3/4 0,6%. So ergab sich in der Studie eine relative Allelfrequenz der E2= 0,060, der E4= 0,106 und der E3= 0,834 (Seripa 2006).

E3 und E4 binden mit ähnlich großer Affinität an die LDL-Rezeptoren, während Apo E2 eine deutlich geringere Bindungsaffinität besitzt. Für diese schlechte Bindung macht man die wenig positive Ladung der Region 136 bis 150 des Apo E2 verantwortlich, da die Anziehung zur negativ geladenen Bindungsstelle heruntergesetzt ist (Mahley 2000a, Ordovas 1999 und Minihane 2007). Dadurch werden die Apo E2 tragenden Lipoproteine, wie zum Beispiel die CR und die TG entleerten VLDL: die **Very Low Density**

Lipoprotein-Remnants (**VLDL-R**) über den LDL-Rezeptor nur verlangsamt in die Leber aufgenommen (Tso 1998).

Neuere Untersuchungen haben ergeben, da Apo E2 Genträger dennoch ausreichend Lipoproteine aufnehmen, es einen alternativen Aufnahmeweg geben muss: über einen Rezeptor, der dem LDL-Rezeptor ähnlich ist und daher als **LDL related Protein (LRP)**-Rezeptor bezeichnet wird (Laatsch 2009). LRP hat die gleiche Affinität zu allen drei Apo E Isoformen und so können auch Apo E2 haltige Lipoproteine suffizient aufgenommen werden. Ist dieser alternative Weg gestört, wie zum Beispiel bei einer **Insulin-Resistenz (IR)**, akkumulieren die Apo E2 tragenden Lipoproteine im Plasma. Die Konzentration der CR und VLDL-R steigt an (Laatsch 2009, Ordovas 1999).

Die Abbildung Nr. 1 erklärt in einem kurzen Überblick die Funktionsweise der Apo E vermittelten Lipoproteinaufnahme (U. Beisiegel, 2008).



**Abbildung 1: Normolipämischer Stoffwechselweg E3**

Dargestellt sind der endogene und der exogene Stoffwechselweg. Chylomikronen und VLDL erhalten von den HDL das Apo E3. Durch die LPL werden TG gespalten, dadurch entstehen CR, respektive IDL. Die CR können mit Hilfe des APO E3 über den LRP- oder den LDL-Rezeptor aufgenommen werden, ebenso die IDL. Jedoch wird der Hauptanteil zu LDL abgebaut. Diese werden dann entweder mit Hilfe des Apo E3 über den LRP-Rezeptor, oder über das B100 über den LDL-Rezeptor und LRP- Rezeptor aufgenommen.

## 1.2. Physiologie des Lipoproteinstoffwechsels

Lipide werden zum Großteil mit pflanzlicher und tierischer Nahrung aufgenommen. Zu den Lipiden zählen die fettlöslichen Vitamine (A, D, E, K), das Cholesterin (ein zentrales Strukturmerkmal der Zellmembranen sowie Ausgangsmolekül der Steroidhormon- und Gallensäuresynthese) und die essentiellen Fettsäuren (Omega-3-FS und Omega-6-FS) ebenso wie die aus freien FS gebildeten TG (Verbindung von drei FS und Glycerin). Diese stellen die konzentrierte Nahrungsenergiequelle dar und tragen ganz wesentlich zur Energiezufuhr bei (Spady 1993).

FS werden nach ihrer Kettenlänge unterschieden,

in:

- kurzkettige (bis 4 C- Atome)
- mittelkettige (6-10 C- Atome)
- langkettige ( über 10 C- Atome)

sowie nach dem Grad der Sättigungen, also der Doppelbindungen in der Kohlenstoffkette,

in:

- **Saturated Fatty Acid (SFA)** -> ohne Doppelbindung
- **MonoUnsaturated Fatty Acid (MUFA)** -> eine Doppelbindung
- **PolyUnsaturated Fatty Acid (PUFA)** -> mehrere Doppelbindungen.

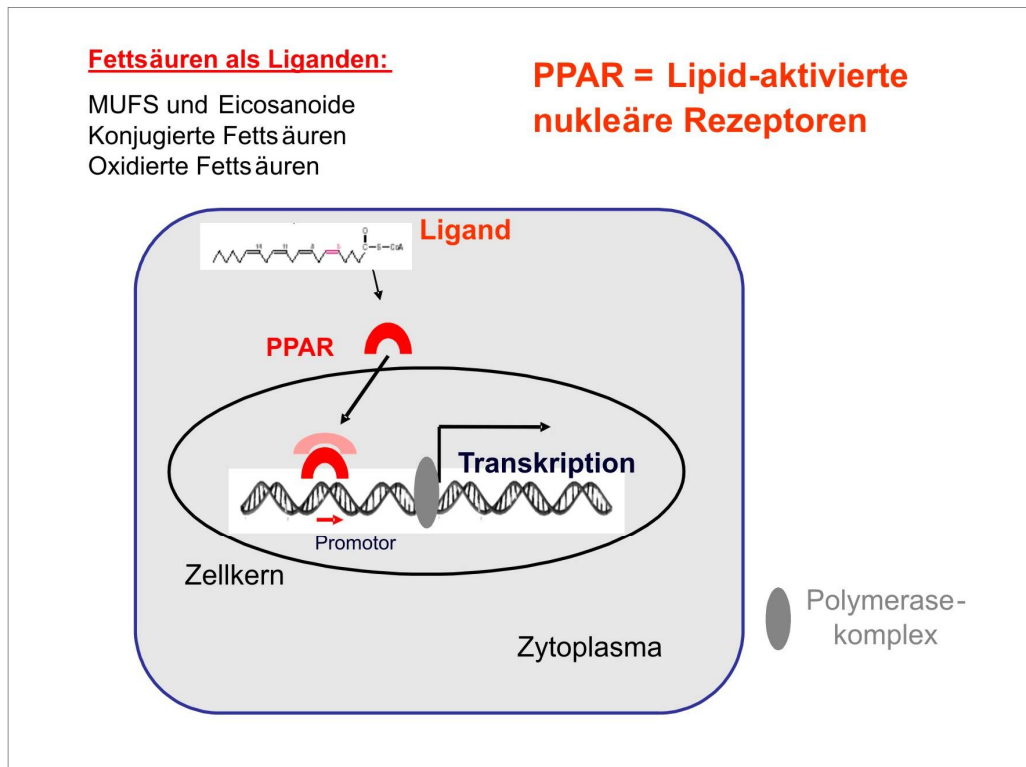
Der Großteil der MUFA und PUFA stammt aus pflanzlichen Produkten.

Die Leber und das Fettgewebe können FS mit Doppelbindungen synthetisieren, allerdings können die Doppelbindungen nicht an der dritten und sechsten Position der Kohlenstoffkette synthetisiert werden. Daher sind die Omega-3- und die Omega-6-FS essentielle Fette (Mölgaard 1990).

Zu den Omega-3-FS zählen die Eicosapentaensäuren (**Eicosapentaenoic Acid EPA**). Die Zufuhr von EPA aus Fisch oder Fischöl führt unter anderem zur Bildung von Prostanoiden und Leukotrienen, die antithrombotische, antichemotaktische, antivasokonstriktive und antiinflammatorische Eigenschaften haben (Mölgaard 1990 und Spady 1993).

Eine weitere Eigenschaft der FS besteht darin, dass sie intrazellulär als Ligand eines Transkriptionsfaktors funktionieren (Jump 2005 und Bendlova 2008). Diese Transkriptionsfaktoren werden als Peroxisom Proliferator-Activated Receptors (PPAR) bezeichnet. Es sind lipid-aktivierte nukleäre Rezeptoren. Mit Hilfe dieser Transkriptionsfaktoren werden zum einen vermehrt Enzyme hergestellt, die für den Abbau

der Lipide im Stoffwechsel förderlich sind und umgekehrt die Herstellung der Enzyme gehemmt, die den Fettstoffwechsel herunterregulieren (siehe Abbildung 2). PPAR fördern z.B. die vermehrte Produktion des Enzyms der LPL und reduziert gleichzeitig die Apo C-III Synthese, das auf die LPL hemmend wirkt. Des Weiteren wird die Apo A-I Synthese gesteigert. Dieses vermittelt die konzentrierte Cholesterin-Aufnahme aus der Peripherie in die HDL (Bendlova 2008, Shui Qing 2000 und Ordovas 1999).



**Abbildung 2: FS als Liganden (U. Beisiegel, 2008)**

Verschiedene FS können als Liganden der PPAR wirken und damit eine Transkription von Enzymen aktivieren.

### 1.2.1. Exogener Lipoproteinstoffwechsel

Zu den Nahrungslipiden gehören mengenmäßig überwiegend die TG, die Phospholipide, Sphingolipide und das Cholesterin sowie CE.

Vor der Resorption im Intestinaltrakt müssen Nahrungslipide gespalten werden. Durch Lipasen werden die in den Lipiden vorliegenden Esterbindungen hydrolytisch gespalten und für die Resorption in die zu Grunde liegenden Bestandteile zerlegt. Damit diese hydrophilen Enzyme die lipophilen Nahrungsbestandteile spalten können, werden die

aufgenommenen Lipide von der Gallenflüssigkeit im wässrigen Nahrungsbrei emulgiert. Die Gallensäuren und das Cholesterin der Gallenflüssigkeit besitzen amphipatische Eigenschaften und bilden Mizellen. Am Bürstensaum der Mukosazellen des Jejunums zerfallen die Mizellen und können ihre Bestandteile bis auf die Gallensäure, die erst im Ileum resorbiert wird, von den Enterozyten aufgenommen werden. In den Enterozyten werden die FS im glatten Endoplasmatischen Retikulum wieder zu TG resynthetisiert (Heeren 1999).

TG, Cholesterin, CE sowie lipophile Vitamine werden in den Enterozyten mit dem Apo B48 zu Chylomikronen zusammengesetzt und an das Lymphsystem abgegeben (Hussain 1996).

Im Gegensatz zu allen anderen Stoffen, die wir mit der Nahrung aufnehmen, werden die Lipide nach ihrer Resorption nicht direkt in das Blutsystem abgegeben, sondern gelangen zunächst in das Lymphsystem, den Ductus Thoracicus (Hussain 1996), über den sie dann in den linken Venenwinkel (Zusammenfluss von Vena subclavia und Vena jugularis interna zur Vena brachiocephalica) münden. So umgehen sie vorerst die Leber, wodurch FS zunächst zu extrahepatischen Zellen gelangen und dort bei Bedarf zur Energiegewinnung genutzt oder gespeichert werden können.

Kurz- und mittelkettige FS, die nicht in Chylomikronen eingebaut werden können, werden gebunden an Albumin ins Blut abgegeben und transportiert.

Während der Zirkulation im Blutsystem werden die TG der Chylomikronen durch endothelständige LPL hydrolysiert. Die Restpartikel werden CR genannt und gelangen erst dann für weitere Prozesse in die Leber (Dawson 1999).

CR erhalten im Plasma aus HDL Apo E, mit dessen Hilfe sie über den LDL- oder LRP-Rezeptor in die Leber aufgenommen werden (Hussain 1996).

Durch die stetige Zufuhr des Cholesterins aus den Remnants wird die Cholesterin-Eigensynthese der Leber herunterreguliert (Sprecher 1985 und Dawson 1999).

Durch den Rücktransport des Cholesterins zur Leber wird ein enterohepatischer Kreislauf gebildet. Das zurückgebrachte Cholesterin kann nun wieder zur Herstellung von Gallenflüssigkeit verwendet werden.

### **1.2.2. Endogener Lipoproteinstoffwechsel**

Lipide können nicht nur aus Nahrungsbestandteilen aufgenommen werden, sondern können auch aus endogenen Quellen, zum Beispiel aus Glukose synthetisiert werden. Die

Leber ist im Stande, TG und Cholesterin zu synthetisieren und diese in VLDL zu verpacken (Schwandt und Richter 1995).

Die VLDL werden von der Leber synthetisiert und im Plasma durch Lipasen in kleinere Lipoproteine abgebaut, in IDL und LDL. Diese werden entweder mit Hilfe von Apo E oder Apo B100 über LRP oder die LDL-Rezeptoren in die Leber aufgenommen (Minihane 2000).

### **1.2.3. Lipoproteinlipase**

Die LPL werden in verschiedenen Geweben synthetisiert. Sie befindet sich im Blutgefäßsystem auf den Kapillarendothelzellen.

Wie bereits erwähnt unterstützen LPL die Abgabe von FS aus den Lipoproteinen an die Umgebung. Entscheidend für diese Arbeit ist zudem, dass die LPL neben dem Apo E eine essentielle Rolle bei der TRL-Aufnahme in die Leber spielen. Beide, die LPL und das Apo E, sind in der Lage, die zelluläre Bindung und die Aufnahme von Lipoproteinen durch die Interaktion mit Proteoglykane und dem LRP zu vermitteln (Perron 2007 und Römer 1998).

Die LPL-Aktivität kann durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden:

So aktivieren Apo C-II die LPL (Ordovas 1999). Werden die TRL abgebaut, wird das Apo C-II dann an das HDL übertragen (Mahley 1984 b).

Das Apo C-III ist ein direkter Gegenspieler des Apo C-II. Es verhindert die Aktivierung der LPL, so dass die TRL nicht zu CR und LDL abgebaut werden können. Zudem wird vermutet, dass eine gesteigerte Apo C-III Konzentration das Apo E von den TRL verdrängt (Ordovas 1999). Dadurch wird die Aufnahme und Beseitigung der TRL aus der Zirkulation behindert (Shui Qing 2000).

Des Weiteren wird vermutet, dass Alkohol die Aktivität der LPL hemmt (Brenninkmeijer 1989, Lewis 1981).

Einen positiven Effekt auf die LPL hat das Insulin, das eine gesteigerte Transkription dieses Enzyms induziert (Laatsch 2009).

### **1.2.4. LDL-Rezeptor**

Der LDL-Rezeptor ist ein transmembranes zelluläres Glykoprotein, das entscheidend für die Homeostase des Cholesterins ist. LDL-Rezeptoren sind sowohl in der Peripherie als auch in der Leber anzutreffen. Das Apo B100 bindet als Ligand an diesen Rezeptor, weswegen der LDL-Rezeptor auch Apo B-Rezeptor genannte wurde (Ordovas 1999).



Untersuchungen ergaben, dass die Chylomikronen und CR, die das Apo B48 tragen, auch ohne das Apo B100 in die Zelle gelangen konnten. Wie sich herausstellte, ist das Apo E ebenso in der Lage, als Ligand, den LDL-Rezeptor zu binden. Der Rezeptor wurde dementsprechend Apo-B-E-Rezeptor genannt (Mahley 1984b und Shui Qing 2000).

### **1.2.5. LRP**

Als nächstes wurde ein weiterer, mit dem Apo E interagierender Rezeptor in der Leber entdeckt: ein Rezeptor, der in die Familie der LDL-Rezeptor gehört. Er wird daher als „LDL-ähnliches-Protein“ (**LDL relating Protein**), als **LRP**-Rezeptor bezeichnet (siehe Kapitel 1.1.3.). Er wurde entdeckt, nachdem sich herausstellte, dass Patienten mit einem LDL-Rezeptor-Defekt weiterhin CR absorbieren konnten. An diese Rezeptoren können die Apo E mit viel höherer Affinität binden als die Apo B. Diese Bindungsaffinität wird darüber hinaus durch die LPL verstärkt (Brümmer 1998).

Es wurde festgestellt, dass der LRP-Rezeptor sich intrazellulär in Vesikeln gespeichert befindet. Eine gesteigerte Insulinkonzentration lässt diese gespeicherten Rezeptoren nach außen treten und Apo E binden (Laatsch 2009). Da Insulin auch die LPL-Konzentration steigert, wird dadurch insgesamt die Aufnahme der Remnants verstärkt (siehe 1.2.1.). Die Aufnahme der Lipoproteine ist demnach insulin sensitiv.

### **1.3. Pathophysiologie des Lipoproteinstoffwechsels**

Eine Fehlverteilung der Lipoproteine, die eine Reihe von Erkrankungen zur Folge haben kann, wird unter dem Begriff der Dyslipoproteinämie zusammengefasst (Utermann 1988, Vossen 2011).

Dieser Begriff bezeichnet jedoch streng genommen nicht die Fehlverteilung, sondern eine erhöhte Konzentration von Lipoproteinen im Blutserum. Dyslipoproteinämie und **Hyperlipoproteinämie (HLP)** liegen meist gleichzeitig vor und haben die gleichen therapeutischen Konsequenzen, so dass die Unterscheidung für den klinischen Alltag letztendlich von geringer Relevanz ist.

Im Folgenden werden verschiedene Formen des pathophysiologischen Lipidstoffwechselzustandes genannt, die in der Bevölkerung vorkommen. Einen kurzen Überblick gibt Tabelle 2. Die früher genutzte Klassifikation nach Fredriksson wird nach

den heute bekannten pathophysiologischen Grundlagen nicht mehr benutzt und soll nur der Vollständigkeit nach erwähnt werden.

**Tabelle 2: Primäre Hyperlipoproteinämien (Löffler 2000)**

Bezeichnung	Defekt	Symptom	Typ nach Fredriksson
Hypertriglyceridämie	LPL- Mangel an Apo C-II	Anstieg der Chylomikronen; Plasma- TG erhöht	I
Hypercholesterinämie	Funktionsdefekt des LDL-Rezeptors	Cholesterinkonzentration im Plasma erhöht	II
Gemischte HLP	Auftreten der Isoform Apo E2	Atypische VLDL; Plasma- TG und - Cholesterin erhöht	III

### 1.3.1. Hypertriglyceridämie

Die Hypertriglyceridämie ist definiert als eine TG-Konzentration im Serum, die im nüchternen Zustand über den physiologischen Wert von 180mg/dl hinausgeht. Es wird die sekundäre Hypertriglyceridämie, ausgelöst durch eine gesteigerte Aufnahme von TG über die Nahrung, von einer durch eine genetisch bedingten Verwertungsstörung der TG ausgelösten primären Hypertriglyceridämie unterschieden. Auf beiden Wegen kommt es zu einer Akkumulation von TRL. Die Apo B-Konzentrationen sind ebenso wie die LDL-Konzentrationen normal oder erniedrigt, die HDL-Konzentration kann deutlich erniedrigt sein. Die VLDL-Partikel sind TG-reicher und größer als bei Stoffwechselgesunden. Ein Grund für die primäre oder „familiäre“ Hypertriglyceridämie kann eine defekte LPL oder der Apo C-II Mangel sein. Es entstehen kaum CR oder LDL. In der Regel ist die Therapie diätetisch und nur in Einzelfällen wird eine medikamentöse Therapie erforderlich (Löffler 2007).

### 1.3.2. Hypercholesterinämie

Im Allgemeinen sollte nach Meinung der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V. der Plasma-Cholesterin-Wert niedriger als 200mg/dl und das LDL-Cholesterin niedriger als 160mg/dl sein (März 2010). Werte jenseits dieses Bereiches werden als

Hypercholesterinämie bezeichnet. Es können primäre Hypercholesterinämien von sekundären unterschieden werden (März 2010).

Einer primären Hypercholesterinämie kann eine Mutation des LDL-Rezeptorgens zugrunde liegen, mit der Folge, dass entweder keine oder keine funktionsfähigen LDL-Rezeptoren gebildet werden. Diese Form der primären Hypercholesterinämie wird auch als **Familiäre Hypercholesterinämie (FH)** bezeichnet (Miyake 1981). Ist der Gendefekt homozygot vererbt, liegen keine funktionsfähigen LDL-Rezeptoren vor. Ist der Gendefekt hingegen heterozygot vererbt, liegt die LDL-Rezeptor-Aktivität bei 50%. Dadurch ist die LDL-Aufnahme nur zu 50% möglich. Es geht die Rückkopplungshemmung der Cholesterinsynthese verloren, was zu einer exzessiven VLDL Synthese der Leber führt. Das daraus gebildete LDL erhöht massiv den Serumcholesterinspiegel. Es können bei den homozygoten Patienten LDL-Cholesterin-Werte von 600 - 1000 mg/dl auftreten, bei der heterozygoten Form Werte von 350 - 650 mg/dl (Merkel 2002, Miyake 1981).

Auch ein Genotyp E4/4 kann eine Hypercholesterinämie entwickeln. Diese können in nur geringer Form die Apo E aus aufgenommenen LDL und CR in der Leber recyceln (Heeren 2004). Dies hat zu Folge, dass diese Apoproteine stetig neusynthetisiert werden müssen und, ist die Neusynthese nicht ausreichend, die LDL, trotz hinreichender LDL-Rezeptoren, vermindert aufgenommen werden. Die LDL-Konzentration steigt im Plasma an (Heeren 2004).

Des Weiteren vermutet man bei den Apo E4 Genotypen eine gesteigerte Umwandlung der VLDL zu LDL. Dies verstärkt zusätzlich die Akkumulation der LDL im Plasma (Heeren 2004).

Eine sekundäre Hypercholesterinämie mit meist nur geringem Anstieg des LDL-Cholesterins kann durch eine zu hohe Cholesterin-Aufnahme entstehen. In 40% aller Hypercholesterinämien soll eine falsche Ernährung die alleinige Ursache sein.

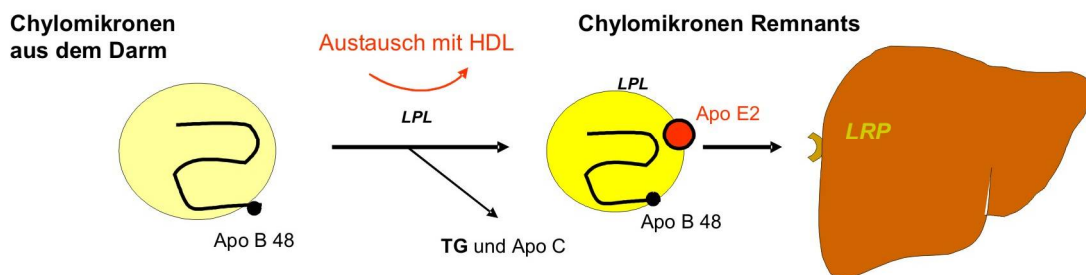
### **1.3.3. Gemischte HLP**

Eine HLP bezeichnet eine Erhöhung sowohl der Cholesterin- als auch der TG-Werte und der dazugehörigen Lipoproteine im Blut. Die HLP ist eine multifaktorielle Erkrankung. Das bedeutet, sie spiegelt die Interaktion von Umweltfaktoren und genetischen Gegebenheiten wieder (Zambon 1995, März 2010). So ergibt sich bei den Apo E2/2 durch einen Aminosäureaustausch an Position 158 (ein Cystein gegen ein Arginin) auf dem Chromosom 19 eine verminderte Bindungsaffinität des Apolipoproteins E2 an den LDL-Rezeptor (Mahley 1984, Weintraub 1987, Dzimir 1999, Minihane 2007). Erst ein

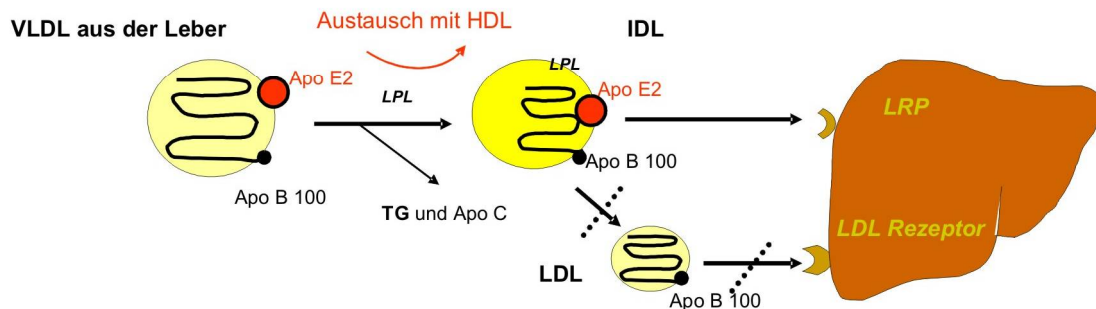
zusätzlicher exogener Faktoren wie Übergewicht, Bewegungsmangel, IR oder ein weiterer endogener Faktor, z.B. ein LPL-Defekt oder ein Apo C-II-Defekt, lässt die Erkrankung manifestieren (Mahley 1984a, Brenninkmeijer 1989, Brümmer 1998, Medh 2000, Perron 2007, Hennemann 2009, März 2010). Nur 1% der Menschen mit einem Apo E2/2 Phänotyp entwickeln eine Hyperlipoproteinämie (Mahley 1984a, Brenninkmeijer 1989).

## Exogene Lipide

Apo E2+ Defekt



## Endogene Lipide



**Abbildung 3: Dysbetalipoproteinämie (U. Beisiegel UKE)**

In der Abbildung ist der exogene und endogene Weg der Lipidaufnahme in die Leber beschrieben.

Ohne einen weiteren Defekt liegt bei den homozygoten Apo E2 Genträgern lediglich eine Dyslipoproteinämie vor. Bei der Dyslipoproteinämie wandern in einer Elektrophorese, bei angelegter elektrischer Spannung, die VLDL in den für sie nicht typischen LDL-Bereich. Dieser Bereich entspricht bei der Serumelektrophorese dem Bereich der  $\beta$ -Globuline, weswegen die VLDL als  $\beta$ -VLDL bezeichnet werden. Diese Dyslipoproteinämie wird demnach als Dysbetalipoproteinämie bezeichnet (Civeira 1996, März 2010).

Die  $\beta$ -VLDL tragen zum Teil auch das Apo B48 (Mahley 1984a). Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass die  $\beta$ -VLDL nicht nur von den hepatischen Apo B100 tragenden VLDL abstammen, sondern sich auch von den aus dem Interstitium stammenden, Apo B48 tragenden Chylomikronen herleiten lassen (Heeren 1998 und 2006).

Wenn das E2 Allel heterozygot mit einem Apo E3 oder E4 Allel steht, können diese die verminderte Rezeptorbindung zum LDL-Rezeptor kompensieren. Apo E2/3 oder E2/4 Genotypen bilden keine klassische Dysbetalipoproteinämie aus (Minihane 2007).

Bei Apo E2/2 Genträgern ist die Plasmakonzentration der LDL deutlich reduziert, was zum einen an der verminderten Konversion von VLDL zu LDL liegt und zum anderen an der gesteigerten LDL-Rezeptor-Expression, sodass die LDL mit Hilfe des Apo B100 aufgenommen werden können (Mahley 1984a, Jenkins 1993, Minihane 2007, Utermann 1984). Da ein erhöhter LDL-Plasma-Wert mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen einhergeht (Heeren 2006, Gordts 2012, Seidah 2014), könnte man eine kardioprotektive Wirkung dem Apo E2 Allel nachsagen. Dieser positive Effekt kann jedoch nicht die Akkumulation der VLDL-R und CR ausgleichen, die bei der Dysbetahyperlipoproteinämie deutlich erhöht sind. Die CR und VLDL-R wirken stark atherogen.

Im Jahr 2008 wurde in Hamburg herausgefunden, dass der LRP1-Rezeptor aus intrazellulären Vesikeln insulinvermittelt an die Plasma-Membran gebracht wird (Laatsch 2009). Eine herabgesetzte Insulinsensitivität reduziert die LRP-Rezeptor-Anzahl an den Zelloberflächen, mit der Folge, dass die Lipoproteinkonzentration stark ansteigt (Laatsch 2009). Zudem fördert die LPL die Bindung der E2 tragenden Lipoproteine an die LDL-Rezeptoren. Die LPL-Aktivität ist bei einer Hyperinsulinämie vermindert (Brümmer 1998, Mann 1999, Loeffler 2007).

Es wird deutlich, wie wichtig eine funktionierende Insulinsensitivität für Apo E2 Genträger ist, und dass sich erst mit dem Auftreten einer IR die Dysbetalipoproteinämie manifestiert.

Des Weiteren haben Patienten mit einem hohen Nüchterninsulinspiegel einen signifikant erhöhten Gesamt- und VLDL-TG-Spiegel (Sijbrands 1996). Diese Beobachtung kann durch eine gesteigerte TG-Synthese und damit die VLDL-Synthese in der Leber begründet

werden (Civeira 1996). Eine Hyperinsulinämie allein kann eine Hypertriglyceridämie bewirken. Sie kann durch eine Glukose- oder Insulinreduktion wirksam therapiert werden (Civeira 1996).

Es besteht die Möglichkeit, dass eine Ernährungsumstellung oder körperliche Betätigungen die Insulinsensitivität wieder herstellen kann. Dies hätte eine gesteigerte LRP-Rezeptoren Sekretion aus Vesikeln und eine gesteigerte LPL-Synthese zur Folge und damit ein Herabsinken der Lipoproteinkonzentration.

## **2. Ziel der Arbeit**

Diese Arbeit basiert auf der Hypothese, dass E2/2 Genträger stärker auf eine Diät- und Bewegungstherapie ansprechen, da vermutet wird, dass sowohl die Ernährung als auch die körperliche Betätigung Einfluss auf die Insulinsensitivität haben und somit die Lipoproteinaufnahme über die LDL- und LRP-Rezeptor beeinflusst wird.

Da der Großteil der veröffentlichten Literatur sich auf die häufiger vorkommenden Allele E3 und auch E4 konzentriert, liegt ein Schwerpunkt dieser Arbeit auf der Analyse der Daten, die sich auf humane Apo E2 Träger bezieht.

Es werden die Auswirkungen von Nahrungsumstellungen und Sport auf den Lipoproteinstoffwechsel in Abhängigkeit des Apo E Polymorphismus untersucht.

Die Ernährungsumstellungen beziehen sich zum einen auf die quantitativen Lipidaufnahme (unterschiedliche Mengen an aufgenommenen TG und Cholesterin) und zum anderen auf eine qualitative Lipidaufnahme (Veränderung des Verhältnisses von SFA zu MUFA und PUFA). Im Rahmen der qualitativen Lipidmodifikation wird die Auswirkung einer gesteigerten Omega-3-FS-Aufnahme besonders betrachtet.

Ebenso werden auch die Effekte einer vermehrten Kohlenhydrat (KH)-, Ballaststoff- und Soja-Proteinaufnahme in die Untersuchung miteinbezogen.

Zum Schluss der Arbeit werden die Betrachtungen der Versuche zum Einfluss sportlicher Aktivität auf die Blutfettwerte analysiert.

Die Herausforderung dieser Literatuarbeit besteht insbesondere darin, aus der Fülle der vorhandenen Publikationen für das Ziel der Arbeit relevante und verwertbare Veröffentlichungen herauszufiltern und ein Fazit aus den verschiedenen Studien zu ziehen.

### 3. Methoden

#### 3.1. Studiensuche

Für die vorliegende Arbeit wurde mit Hilfe des medizinischen Suchsystems „Pubmed“ nach Publikationen zum Thema recherchiert. Die Eingabe verschiedener Schlagwörter, einzeln oder in Kombination mit Apo E2/2, (siehe Tabelle 3) brachte eine große Anzahl an Artikel hervor.

**Tabelle 3: Schlagwortverzeichnis**

Eingegebenes Schlagwort:	Anzahl der Artikel:
HLP Diet	69 Artikel
Dysbetalipoproteinemia exercise	9 Artikel
Apo E2/2 Typ III	113 Artikel
Apo E2/2 Exercise	11 Artikel
Apo E2/2 Insulinresistance	11 Artikel
Apo E 2/2 HLP	37 Artikel
Apo E2/2 Diet	60 Artikel
Apo E2/2 PUFA	2 Artikel
Apo E2/2 sucrose	2 Artikel
Apo E2/2 soy protein	2 Artikel
Apo E2/2 fish oil	3 Artikel
Apo E2/2 fed reduction	2 Artikel

Dabei wurden Autoren identifiziert, unter deren Namen weitere Publikationen zum Thema gefunden werden konnten. Darüber hinaus erwiesen sich die Literaturverzeichnisse dieser Artikel als nützliche Quelle für weitere Recherchen.

Mit Hilfe der Abstracts konnten insgesamt 139 Artikel selektiert werden, die für die vorliegende Arbeit als geeignet erschienen. Diese nahmen entweder direkt Bezug auf die Veränderung der Blutfettwerte durch eine Lebensstiländerung in Abhängigkeit des Apo E Genotyps oder sie beschäftigten sich indirekt mit diesem Thema.



48 relevante Studien bezogen sich direkt auf die verschiedenen Lebensstiländerungen, in Form einer Veränderung der Ernährungsweise oder vermehrter sportlicher Aktivität. Diese Studien und deren Ergebnisse werden im Folgenden miteinander verglichen und ausgewertet.

Die übrigen Studien dienen dem Grundlagenwissen, da sie sich entweder mit den Lebensstiländerungen, den Blutfettwerten oder den Apolipoproteinen, insbesondere den Apo E2/2, beschäftigten.

Alle Artikel werden als Referenzen im Anhang angegeben.

### **3.2. Analyse und Bewertung der Publikationen**

Zur besseren Übersicht über die Studien wurden systematisch folgende Informationen zusammengestellt und in einer Tabelle jeweils zum Ende eines Kapitels dargestellt:

- Der Titel des Artikels
- Name des Erstautors
- Name des Magazins, die Auflage und Seitenangaben
- Erscheinungsjahr des Artikels
- Art der Studie
- Teilnehmerzahl insgesamt, wenn möglich mit einer Angabe der Geschlechteraufteilung
- Zeitrahmen der Studie
- Studiendurchführung (Durchführung und Art der Intervention)
- Formulierung der Studien-Hypothese, falls eine explizit erwähnt wird
- Ziel der Studie
- Ergebnisse der Studie
- Kommentar der Verfasserin

### **3.3. Studiendesign**

Die im Rahmen der zuvor erläuterten Studiensuche für die Arbeit als geeignet identifizierten Studien weisen unterschiedliche Designs auf. Sie unterscheiden sich in der Art der Durchführung und in der Aussagekraft. Bei den epidemiologischen Studien muss

zwischen beobachtenden und experimentellen Ansätzen unterschieden werden. Zu den experimentellen Untersuchungen zählen die Interventions- und die Therapiestudien. Es werden Expositions-faktoren eingesetzt. Bei Beobachtungsstudien wird in die Lebenssituation der Studienteilnehmer nicht eingegriffen, sondern nur beobachtet, wie die Krankheitsentwicklung mit dem Lebensstil oder den Umwelteinflüssen im Zusammenhang steht (Weiß 2010).

Die hier analysierten Publikationen schließen Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien und Querschnittstudien ein. Außerdem werden drei Meta Analyse und zwei Übersichtsarbeiten in dieser Arbeit mit einbezogen.

### **3.3.1. Kohortenstudien**

Kohortenstudien werden auch als „Longitudinal-Follow-Up-Studien“ bezeichnet. Sie sind dadurch charakterisiert, dass eine Gruppe (Kohorte) von Personen, die in unterschiedlicher Weise exponiert und nicht erkrankt sind, von einem Zeitpunkt  $t_0$  bis zu einem Zeitpunkt  $t_δ$ , hinsichtlich des Eintretens bestimmter Ereignisse, wie einer definierten Erkrankung oder den Tod der Studienteilnehmer, beobachtet werden. Dabei werden zu mindestens zwei Messzeitpunkten (am Anfang und am Ende der Studie) Daten erhoben. Der Expositionsstatus (Lebensstil und Umweltbedingung) ist zu Beginn der Zeitperiode für jede Person der Studienpopulation bekannt und sollte bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes nicht aktiv geändert werden (Weiß 2010, Trampisch und Windeler 2000).

Man unterscheidet prospektive von retrospektiven Kohortenstudien.

In der Regel beginnt die Datenerhebung der Kohortenstudien in der Gegenwart, zum Zeitpunkt  $t_0$ , und wird dann über einen längeren Zeitraum beobachtet. Diese Kohortenstudien sind dann prospektiv. Eine Kohortenstudie kann auch retrospektiv angelegt sein, indem zur Erfassung der Exposition und Zielgröße auf dokumentierte Daten zurückgegriffen wird. Dieses Design nennt man retrospektive oder historische Kohortenstudie. Der Vorteil besteht darin, dass die Zeit zwischen der Exposition und dem Auftreten der Krankheit nicht abgewartet werden muss. Diese Untersuchungen verlaufen häufig über größere Zeitspannen, sodass die Untersuchungsbedingungen sich häufig dem Wandel der Zeit unterziehen.

Prospektive Kohortenstudien sind extrem zeit- und kostenintensiv. Vor allem bei Untersuchungen von Krankheiten mit langer Latenzzeit oder bei Krankheiten, bei denen

man nicht vorhersagen kann, wann und ob es überhaupt zu einem Krankheitsausbruch kommt.

Ein Hauptvorteil der Kohortenstudie an sich ist, dass sie derselben Logik folgt, wie die klinische Fragestellung: es wird von einer Einflussgröße ausgegangen, diese wird beobachtet und schließlich wird analysiert, bei welchen Personen und zu welchem Zeitpunkt die Krankheit auftritt (Weiß 2010, Trampisch und Windeler 2000). Damit ist eine direkte Schätzbarkeit des Risikos, unter bestimmten Expositionsfaktoren in einem Beobachtungszeitraum zu erkranken, gegeben.

Das wohl bekannteste Beispiel für eine prospektive Kohortenstudie ist die so genannte Framingham-Studie, die den Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren untersucht.

### **3.3.2. Fall-Kontroll-Studie**

Fall-Kontroll-Studien sind Beobachtungsstudien, bei denen, im Gegensatz zu den Kohortenstudien, die Exposition immer retrospektiv erhoben wird. Eine Gesamtgruppe wird entsprechend der gewählten Definition (Krankheitsbilder) in Betroffene (Fälle) und Nicht-Betroffene (Kontrollen) unterteilt. Die Zuteilung des Studienteilnehmers zur Fall- oder Kontrollgruppe wird zu einem Zeitpunkt  $t_0$  festgelegt. Von diesem Zeitpunkt an wird die Krankheitsgeschichte zurück- oder weiterverfolgt.

Retrospektiv wird nach dem Vorliegen einer vorausgegangenen Exposition in Form eines Risikofaktors gefragt, die dem Einsetzen der Wirkung um viele Jahre vorausgegangen sein können und die Ergebnisse verglichen. Der Kausalitätsnachweis ist somit ein indirekter. Häufig werden Fall-Kontroll-Studien genutzt, um erste Anhaltspunkte für vermutete Zusammenhänge zwischen Expositionsfaktoren und Zielergebnissen zu untersuchen.

Ebenso eignet sich diese Untersuchungsmethode für Krankheiten, die besonders selten sind und / oder hohe Latenzzeiten aufweisen, da das Zielergebnis nicht erst abgewartet werden muss (Weiß 2010, Trampisch und Windeler 2000).

### **3.3.3. Querschnittstudie**

Dieser Studientyp kann als Beobachtungsstudie oder „transversale Studie“ bezeichnet werden, in der sowohl prospektive als auch retrospektive Daten erhoben werden können.

Als Prävalenzstudie („cross-sectional Study“) wird die Studie bezeichnet, wenn sie die Prävalenz einer Krankheit zu einem bestimmten Zeitpunkt feststellt.

Ziel einer Querschnittstudie ist die Zustandsbeschreibung (Trampisch und Windeler 2000), bei der eine oder mehrere Eigenschaften der Personen aus einer Zielpopulation zu einem definierten Zeitpunkt erfasst werden (Weiß 2010).

Von den Studienteilnehmern werden der Krankheitsstatus und die Expositionsbelastung gleichzeitig erhoben. Die Studienpopulation wird in Erkrankte und Gesunde, bzw. Exponierte- und Nicht-Exponierte-Studienteilnehmer unterteilt. Der Hauptvorteil ist die repräsentative Zufallsauswahl der Studienpopulation, von der auf die Zielpopulation geschlossen und die Bedeutung der Risikofaktoren ermittelt werden kann.

Jedoch liegt meistens eine erhebliche Zeitspanne zwischen Exposition und Krankheitsausbruch, weswegen diese Studienform zum Kausalitätsnachweis von Risikofaktoren nur bedingt geeignet ist. Die zeitliche Abfolge von Exposition und Krankheit kann unklar bleiben.

Dieser Studientyp wird bei nicht zu seltenen und lang andauernden Krankheiten und Dauergewohnheiten als Risikofaktoren (z.B. Rauchen, schlechte Ernährungsgewohnheit, wenig Bewegung) angewandt.

#### **3.3.4. Meta Analyse**

In einer Meta Analyse werden mehrere einzelne Studien zu einer Forschungsfrage zusammen betrachtet. Dadurch kann die Größe des Gesamtkollektivs ein klareres Bild schaffen. Die Hauptmotivation, eine Meta Analyse durchzuführen, ist, dass die einzelnen Studien jeweils für sich genommen zu klein sind, um z.B. einen Behandlungseffekt aufzuzeigen. Wenn zu einer gleichen Fragestellung unterschiedliche oder zum Teil sogar widersprüchliche Ergebnisse publiziert werden, können durch eine Meta Studie wichtige zusätzliche Erkenntnisse gewonnen werden.

Dabei liegt die Herausforderung darin, die Vergleichbarkeit der Studie zu prüfen, damit eine summarische Beurteilung wissenschaftlich konkret ist und es nicht zu einer Addition der Ergebnisse kommt.

#### **3.3.5. Übersichtsarbeit**

In der wissenschaftlichen Literatur liefern Übersichtsarbeiten eine Zusammenfassung der Forschungsergebnisse zu einem bestimmten Gesichtspunkt.

Bei dieser Dissertation handelt es sich um eine solche Übersichtsarbeit.

#### 4. Einteilung der Studien in Untergruppen

Es konnten, wie bereits unter 3.1. erwähnt, 48 relevante Studien herausgesucht werden, die sich direkt mit einer Lebensstiländerung in Form einer Nahrungsumstellung oder vermehrter sportlicher Aktivität beschäftigten. An dieser Stelle sei noch einmal darauf hingewiesen, dass nicht alle hier bearbeiteten Studien sich auf den Apo E Genotypen beziehen. So werden einige Studien genutzt, die generell Schlussfolgerungen in Bezug auf Fettstoffwechselfvorgänge im Zusammenhang mit Nahrungsumstellung oder körperlichen Aktivität zulassen.

Im Hinblick auf unterschiedliche Expositionsfaktoren lassen sich in dieser Arbeit die Studien in sechs Untergruppen unterteilen.

**Tabelle 4: Aufteilung der in der Arbeit bearbeiteten Interventions- und Querschnitt-Studien in ihre Untergruppen**

Intervention	Anzahl der Studien
Quantitative Modifikation der Nahrungslipide	12
Qualitative Modifikation der Nahrungslipide	19
Modifikation der Kohlenhydratanteile	5
Modifikation der Ballaststoffanteile	7
Einsatz von Soja Proteinen	2
Sportliche Aktivität	3

Diese sechs Untergruppen behandeln den Einfluss der Interventionen auf den Lipoproteinstoffwechsel, größtenteils in Abhängigkeit des Apo E Genotyps der Studienteilnehmer.

Die Arbeit ist entsprechend der Untergruppen gegliedert. Bei jeder Gruppe wird einleitend auf die jeweilige Intervention eingegangen bzw. die relevanten Stoffwechselfparameter dargestellt. Daran anschließend werden das Ziel, die Durchführung, das Ergebnis und ein Kommentar zu jeder einzelnen Studie vorgestellt und anschließend in ihrer Gesamtheit diskutiert.

Am Ende eines jeden Kapitels wird eine Kernaussage darüber getroffen, inwieweit die Intervention (die Ernährungsumstellung oder die sportliche Aktivität) den Lipoproteinstoffwechsel beeinflusst.

## 5. Quantitative Modifikation der Nahrungslipide

In dieser ersten Untergruppe werden zwölf Studien vorgestellt, bei denen die Auswirkungen der quantitativen Veränderungen von Nahrungslipiden auf den menschlichen Stoffwechsel untersucht wurden.

Theoretisch heißt das: Wird die Menge der absorbierbaren TG und Cholesterin begrenzt, kommt es zu einer reduzierten Apo B48 tragende Chylomikronensynthese. Durch die herabgesetzte Chylomikronensynthese entstehen weniger CR, die von der Leber aufgenommen werden können (Civeira 1996). Die verminderte Chylomikronensynthese ist mit einer verminderten Apo B100 tragenden VLDL-Sekretion der Leber assoziiert (Murakami 1993, Cominacini 1988, Lehtimäki 1997). Die Leber synthetisiert aus Energiereserven geringe Mengen an VLDL, um TG und Cholesterin in die Peripherie zu senden. Es werden dadurch insgesamt geringere Mengen an TRL hergestellt, die zu LDL und CR umgewandelt werden können. Die LDL- und CR-Werte sind erniedrigt (Miettinen 1992). Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass eine vermehrte Aufnahme von Fetten die TRL-Konzentration im Blut erhöht. Dabei reduziert sich zugleich der HDL-Spiegel (Lehtimäki 1997).

Eine fettreduzierte Ernährung soll insgesamt das Körpergewicht reduzieren, die Insulinsensitivität steigern und die Blutfettwerte senken. Welche Auswirkungen diese Ernährungsumstellung für die Probanden und Patienten hat, speziell in Abhängigkeit von ihrem Apo E Genotyp, soll im Folgenden an Hand von 12 Studien dargestellt werden.

Es wurde in den Studien die Konzentration der Nahrungsfette variiert. Die folgende Tabelle soll einen kurzen Überblick darüber geben, welcher Parameter in den Studien verändert wurde.

**Tabelle 5: Veränderung der TG- und Cholesterin-Konzentration in der Nahrung**

Studie:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Cholesterin ↑		X	X	X	X		X		X			X
Cholesterin ↓		X		X	X	X	X	X	X		X	X
TG ↑	X			X						X		X
TG ↓	X	X		X		X	X	X		X	X	X

## 5.1. Besprechung der Studien

### **Cominacini, 1988, Kohortenstudie, Studie 1**

#### **Long-term effect of a low-fat, high-carbohydrate diet on plasma lipids of patients affected by familial endogenous hypertriglyceridemia**

Ziel der Studie: Das Ziel der Studie war der Versuch, den Effekt einer TG-reduzierten, KH-angereicherten Diät (**low fat high carbohydrate LFHC**) auf den Plasmalipidwert bei Patienten mit familiärer endogener Hypertriglyceridämie zu untersuchen.

Durchführung der Studie: Alle zehn Studienteilnehmer mit familiärer endogener Hypertriglyceridämie erhielten eine vierwöchige Grundlagendiät, gefolgt von einer 12-wöchigen Interventionsperiode. Abschließend erhielten die Patienten für weitere acht Wochen wieder die Grundlagendiät. Die Darreichungsform der aufgenommenen Energie während der Grundlagendiät setzte sich zu 45% aus Fett und zu 40% aus KH zusammen. Während der Intervention stammt die Energie zu 25% aus Fetten zu 60% aus KH. Eine so genannte LFHC-Diät. Untersucht wurde der Effekt auf den Plasmalipidwert.

Ergebnis der Studie: An den Tagen 45 und 90 der Interventionsperiode wurden die Gesamt-TG-Konzentrationen gemessen, diese sanken, ebenso wie die Gesamt-Cholesterinkonzentration, signifikant. Dabei verlief die VLDL-Cholesterin-Reduktion parallel zur Gesamt-Cholesterin-Reduktion. Im Gegensatz dazu stieg der LDL-Cholesterin-Wert unter der LFHC-Diät signifikant an. Zudem konnte unter der LFHC-Diät ein signifikanter HDL-Cholesterin-Anstieg an beiden gemessenen Tagen beobachtet werden. Sodass auf Grund des erhöhten Verhältnisses von HDL- (kardioprotektiv) zu LDL-Cholesterin zusammenfassend ein kardioprotektiver Effekt der LFHC-Diät zu beobachten ist

Kommentar: Bei Patienten mit einer familiären endogenen Hypertriglyceridämie (Typ IV) kommt es auf Grund einer Überproduktion von Triglyceriden und einer verminderten VLDL-Verwertung zu einer Hypertriglyceridämie. Die LFHC-Diät reduziert den Gesamt-TG- und Gesamt-Cholesterin-Wert. Vermutet wird, dass durch eine verminderte Chylomikronen-Synthese ebenfalls die VLDL-Synthese reduziert wird. Allerdings wird nicht geklärt, aus welchem Grund sich im Gegensatz dazu bei allen zehn Studienteilnehmer mit der familiären Hypertriglyceridämie der LDL-Cholesterin-Wert unter einer fettarmen und KH-reichen Diät erhöht. Vermutlich darf die vermehrte



Kohlenhydrataufnahme und die Zusammensetzung der Fette (SFA zu MUFA/PUFA) nicht außer Acht gelassen werden.

In dieser Studie wurde nicht auf den Apo E Genotyp eingegangen.

### **Miettinen, 1988, Kohortenstudie, Studie 2**

#### **Serum Cholesterol Response to Dietary Cholesterol and Apoprotein Phenotype**

Ziel der Studie: Die Studie versuchte folgende Hypothese zu beweisen: eine cholesterinreiche Ernährung erhöht den Gesamt-Cholesterin-Wert bei Apo E2 Genträgern stärker als bei Apo E4 Genträgern.

Durchführung der Studie: In der Studie wurden sechs männliche E2 Genträger (fünf E2/3 und ein E2/2) zehn männlichen E4 Genträgern (neun E3/4 und ein E4/4) gegenüber gestellt. Alle Probanden erhielten über fünf Wochen ein TG- und Cholesterin-reduzierte (150-200mg/tgl.) Diät, gefolgt von einer TG-reduzierten und Cholesterin-erhöhten (900mg/tgl.) Diät für sechs Wochen. Es wurden die Gesamt-Cholesterin- und die Lipoprotein-Cholesterin-Werte gemessen.

Ergebnis der Studie: Während der TG- und Cholesterin-reduzierten Diät sank der Gesamt-Cholesterin-Wert bei beiden Phänotypen ab und stieg wieder unter der TG-reduzierten und Cholesterin-erhöhten Diät an. Nachdem zu der Ernährung wieder zusätzlich Cholesterin zugeführt wurde, erhöhte sich der LDL-Cholesterin-Wert bei den E4 signifikant um 16%, bei den E2 nur um 3%. Die VLDL- und IDL-Konzentrationen blieben nahezu unverändert. HDL-Cholesterin sank signifikant bei den E4 Genotypen während einer TG- und Cholesterin-reduzierten Diät ab.

Kommentar: Der Apo E4 Allel verbessert die Cholesterinabsorption und beeinflusst die Lipoproteinkonzentration dadurch deutlicher als die Apo E2 Phänotypen. Die eingangs gestellte Hypothese kann nicht bestätigt werden.

In dieser Studie wird von dem Apo E2 Phänotyp berichtet, wobei nur ein Proband homozygot für das E2 Allel war, die übrigen E2-Probanden sind heterozygot. Wie in Kapitel 1.3.3. beschrieben reicht ein Apo E3 Allel aus, um die verminderte Bindungsaffinität des E2 zu kompensieren.

### **Boerwinkel, 1991, Kohortenstudie, Studie 3**

#### **Role of Apolipoprotein E and B Gene Variation in Determining Response of Lipid, Lipoprotein, and Apolipoprotein Levels to Increased Dietary Cholesterol**

Ziel der Studie: Ziel dieser Arbeit von Eric Boerwinkle war es, den Effekt des Apo E-Polymorphismus auf die Blutfettwerte, Lipoproteine und Apo-Konzentration während einer Cholesterin-reichen-Diät zu untersuchen.

Durchführung der Studie: Über sechs Wochen bekamen normolipämische Studienteilnehmer zwei verschiedene Diäten verschrieben, die unterschiedliche Mengen an Cholesterin beinhalteten: 1. 300mg Cholesterin pro Tag über drei Wochen. 2. 1700mg Cholesterin pro Tag über drei Wochen. Von den 71 Studienteilnehmern waren 13 E2/3, 48 E3/3 und 10 E4/4.

Ergebnis der Studie: Bei allen Studienteilnehmern stieg der Gesamt- und LDL-Cholesterin-Wert, sowie die ApoB-Konzentration unter der Cholesterin-reichen Ernährung signifikant an. Die Apo E2/3 Genträger hatten signifikant niedrigere LDL-Cholesterin-Werte als die homozygoten E3/3, sowohl bei der niedrigen Cholesterin-Diät als auch bei der hoch dosierten Cholesterin-Diät. Das Maß der Auswirkungen der Nahrungsumstellung unterschied sich allerdings nicht bei den Apo E Genotypen. Bei allen Genotypen veränderten sich die Werte gleichermaßen.

Kommentar: Unter Cholesterin-reicher Ernährung hat hier der Apo E Genotyp keine eindeutige Auswirkung auf das Ausmaß der Blutfettwertveränderung. In dieser Studie wurden jedoch keine homozygoten Apo E2 oder Apo E4 Genträger untersucht. Allerdings unterscheiden sich die Cholesterin-Ausgangs-Werte bei den verschiedenen Apo E Phänotypen signifikant voneinander.

### **Savolainen, 1991, Kohortenstudie, Studie 4**

#### **Magnitude of dietary effects on plasma cholesterol concentration: role of sex and apolipoprotein E phenotype**

Ziel der Studie: Die Studie hatte das Ziel herauszufinden, ob verschiedene Apo E Phänotypen unter Ernährungsmodifikation die Gesamt- und Lipoprotein-Cholesterin-Werte

unterschiedlich beeinflussen. Zusätzlich sollte mit dieser Studie herausgefunden werden, wie häufig der normale Gesamt-Cholesterin-Wert von 5,2mmol/l durch Ernährungsumstellung erreicht werden kann, und ob Männer und Frauen unterschiedlich auf die Ernährungsumstellung ansprechen.

Durchführung der Studie: Der Plasmalipid- und Lipoproteinspiegel wurde bei 44 gesunden Männern [22 Teilnehmer (11 E3 (E3/3) und 11 E4 (9 E4/3 und 2 E4/4))] und Frauen [22 Teilnehmerinnen (12 E3 (E3/3) und zehn E4 (8 E4/3 und 2 E4/4))] mittleren Alters während einer fettkontrollierten, Cholesterin-reduzierten Diät (Diät A) und während einer TG- und Cholesterin-angereicherten Diät (Diät B) für jeweils vier Wochen untersucht. Drei Monate vor der Intervention und einen Monat nach der Intervention hielten die Teilnehmer eine Grundlagendiät ein, bestehend aus ungefähr 18,5% Proteine, 50% KH und 31,5% Fett. Die tägliche Cholesterin-Aufnahme betrug 390mg. Die Diät A reduzierte den Fettanteil auf 25% und den Cholesterin-Gehalt auf 240mg. Die Diät B steigerte hingegen den Fettanteil auf 38% und den Cholesterin-Gehalt auf 420mg. Das Verhältnis von SFA zu MUFA und PUFA blieb bei den Diäten gleich.

Ergebnis der Studie: Männer reagieren sensibler auf die Nahrungsumstellung als Frauen. Die Gesamt-Cholesterin-Werte erhöhten sich durch die Umstellung von Diät A zu Diät B bei Männern um 31%, bei den Frauen um 25%, und der LDL-Cholesterin-Werte steigerte sich bei den Männern um 42% und bei den Frauen um 37%. Einen deutlichen Anstieg konnte während des Wechsels von Diät A zu B in der HDL-Cholesterin-Konzentration beobachtet werden. Bei Männern stieg der Wert um 30% an, bei Frauen um 20%. Die durchschnittlichen Lipidänderungen waren bei den E3/3 und E3/4 respektive E4/4 ähnlich.

Während der Diät A hatten 38 von 44 Teilnehmern einen Cholesterin-Wert unter 5,2mmol/l.

Kommentar: Es konnten keine signifikanten Unterschiede in den Blutfettwerten unter eine Nahrungsumstellung bei den verschiedenen Apo E Genotypen beobachtet werden. Eine unterschiedliche Auswirkung der Ernährungsumstellung konnte hier v.a. bei Männern dargestellt werden.

### **Lehtimäki, 1991, Kohortenstudie, Studie 5**

#### **Cholesterol-rich Diet Induced Changes in Plasma Lipids in relation to Apolipoprotein E Phenotype in Healthy Students**

Ziel der Studie: Die Hypothese, dass der Apo E Polymorphismus die individuelle Reaktion auf Cholesterin-reiche Ernährung beeinflusst, wurde in der folgenden Studie überprüft.

Durchführung der Studie: In dieser Studie wurden 36 gesunde, normolipämische Studenten untersucht, um die Hypothese zu prüfen. Neun Probanden trugen den Apo E3/2 Genotyp, 11 E3/3, 13 E3/4 und drei E4/4. Die Teilnehmer wurden dazu angehalten, sich drei Wochen wie gewohnt zu ernähren, dabei allerdings auf Eier zu verzichten. Im Anschluss daran nahmen sie drei Wochen täglich 750mg Cholesterin aus Eiweiß zu sich. Zum Abschluss ernährten sich die Teilnehmer so wie in den ersten drei Wochen. Untersucht wurden die Blutfettwerte und die Apo B-Konzentration. Ebenfalls wurde die Zusammensetzung der FS untersucht.

Ergebnis der Studie: In den ersten drei Wochen waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Phänotypen in ihrem Blutfettwert zu erkennen. Durch die Cholesterin-reiche Diät stiegen in allen Gruppen die Gesamt- und LDL-Cholesterin-Werte sowie das Apo B signifikant an. Diese Erhöhungen waren bei den E3/2, E3/3 und E3/4 ähnlich. Eine stärkere Reaktion konnte bei den E4/4 beobachtet werden. Bei diesen Probanden erhöhte sich der Gesamt-Cholesterin-Wert um das 2,3fache, der LDL-Cholesterin-Wert um das 2,25fache und die Apo B-Konzentration um das 2,3fache.

Kommentar: Die Hypothese konnte in der Studie bestätigt werden. Der Apo E Genotyp beeinflusst die Auswirkungen auf den Lipoproteinstoffwechsel bei einer gesteigerten Cholesterin-Aufnahme. Die Apo E4/4 Genträger zeigten die stärkste Reaktion auf eine Nahrungsumstellung. Es wurden keine homozygoten E2/2 Genträger untersucht.

### **Miettinen, 1992, Kohortenstudie, Studie 6**

#### **Cholesterol absorption, elimination, and synthesis related to LDL kinetics during varying fat intake in men with different apoprotein E phenotypes**

Ziel der Studie: Das Ziel der Studie war, die Veränderungen im Cholesterin- und LDL-Stoffwechsel während einer Ernährungsumstellung, nämlich von der gewohnten

Ernährungsweise zu einer TG- und Cholesterin-reduzierten Diät, bei Männern mittleren Alters zu untersuchen und die Ergebnisse mit den verschiedenen Apo E Genotypen in Verbindung zu bringen.

Durchführung der Studie: Bei 29 Männern [2 E2/2 (ohne Dysbetalipoproteinämie), fünf E2/3, ein E2/4, neun E3/3, zehn E3/4 und zwei E4/4] mittleren Lebensalter wurden die Cholesterin-Absorption, die fäkalen Ausscheidungen und die Synthese- sowie Stoffwechselrate der LDL während der gewohnten und während einer fünf wöchigen Cholesterin- und TG-reduzierten Ernährung untersucht. Der Fettanteil in der Nahrung wurde während der Diät von 38% auf 24% reduziert, was auch eine Cholesterin-Reduktion von 574 mg/Tag auf 208 mg/Tag ergab. Da der Proteinanteil ungefähr gleich blieb, erhöhte sich nur die KH-Aufnahme. Die Ergebnisse wurden mit den verschiedenen Apo E Phänotypen in Beziehung gesetzt.

Ergebnis der Studie: Alle Studienteilnehmer verloren signifikant an Körpergewicht.

Die Cholesterin-Absorption korrelierte positiv mit der Syntheserate der LDL-Apo B und negativ mit der Syntheserate des Cholesterins. Die Cholesterin-Absorptionsrate war bei den E2 die niedrigste. Genau gegenteilig verhielt es sich bei den E4.

Ohne Diät waren die Gallensäureproduktion, die Cholesterin-Synthese und die fäkale Cholesterin-Ausscheidungsrate bei den E2 Genträgern am höchsten. Die LDL-Cholesterin-Konzentration bei den Apo E2 Genträger war am niedrigsten.

Während der Diät war die Cholesterin-Eigensynthese bei den E3 und E4 signifikant erhöht und die LDL-Cholesterin-Konzentration bei den E4 am stärksten gesunken. Apo E3 erreichten ebenfalls eine Signifikanz. Die LDL-Cholesterin-Konzentration sank bei den E2 nur gering ab.

Kommentar: Die Studie von Miettinen beschäftigt sich mit allen Apo E Genotypen. Eine Cholesterin- und TG-Reduktion in der Ernährung hat eine deutlich verminderte Cholesterin-Absorption aus dem Interstinum zur Folge, mit anschließender Cholesterin-Synthese- und LDL-Rezeptoraktivitätssteigerung. Insbesondere die Apo E4 Genträgern profitieren von einer Reduktion der Nahrungsfette durch eine deutliche Reduktion der

Blutfettwerte. E2 Genträger haben eine verminderte Cholesterin-Absorptionsrate und scheinen eine sehr effektive fäkale Cholesterin- Elimination über die Gallensäure und des Cholesterin selbst zu haben. Sodass insbesondere die E2/2 Genträger, mit einer verlangsamten VLDL-Remnant- und CR-Aufnahme, die Rezeptoraktivität und die Gallensäure-Synthese hochreguliert, was zu dem beschriebenen niedrigem LDL-Cholesterin und Apo B-Wert führt.

### **Gylling, 1992, Kohortenstudie, Studie 7**

#### **Cholesterol absorption and synthesis related to low density lipoprotein metabolism during varying cholesterol intake in men with different apoE phenotypes**

Ziel der Studie: Diese Studie verfolgte zwei Ziele: zum einen sollte die Studie untersuchen, ob die Cholesterin-Absorption bei cholesterinhaltiger Ernährung in Beziehung mit der Cholesterin-Synthese, der Plasma-LDL-Cholesterin-Konzentration und der Rezeptoraktivität des Apo B steht, zum anderen, ob die Apo E Phänotypen eine Auswirkung auf den Cholesterin- und Apo B-Stoffwechsel hatte.

Durchführung der Studie: 29 Männer im Alter von 55 +/-1 Jahren wurden während einer Cholesterin- und TG-armen (208+/-2mg Cholesterin/Tag) Diät und während einer Cholesterin-reichen und TG-armen (878+/-38mg Cholesterin/Tag) Diät über fünf Wochen untersucht. Unter den Studienteilnehmern sind acht E2 (2 E2/2, 5 E2/3, 1 E2/4), neun E3 (9 E3/3) und 12 E4 (11 E4/3, 1 E4/4).

Ergebnis der Studie: Cholesterin-reiche Ernährung erhöhte den Gesamt- und LDL-Cholesterin-Wert und den LDL-Apo B Wert v.a. bei den Apo E3 und E4 Phänotypen. Der LDL-Cholesterin-Wert steigerte sich nicht signifikant bei Apo E2 Phänotypen (um +7%). Eine signifikante Erhöhung des LDL-Cholesterin-Wertes konnte allerdings mit +11% bei den E3 und mit +18% bei den E4 Phänotypen beobachtet werden. Am wenigsten Cholesterin wurde von Apo E2 Phänotypen absorbiert. Die Gallensäureeigensynthese erhöhte sich bei diesen signifikant unter der Diät. Gegensätzlich dazu war die Cholesterin-Absorption bei den Apo E4 Phänotypen die höchste und die Gallensäuresynthese bei diesen die niedrigste.

Kommentar: Eine geringe Cholesterin-Absorption führt zu einer gesteigerten Gallensäuresynthese und damit zu einer effektiven Elimination von endogenem Cholesterin über den Kot. Die Apo E2/2 Genträger wurden gemeinsam mit den heterozygoten E2-Genträgern betrachtet.

### **Murakami, 1993, Kohortenstudie, Studie 8**

#### **Apolipoprotein E Polymorphism is associated with Plasma Cholesterol Response in a 7-day Hospitalization Study for Metabolic and Dietary Control on NIDDM**

Ziel der Studie: Ziel war es, die Auswirkung des Apo E Phänotyps auf den Plasma-Lipidstoffwechsel während einer siebentägigen Diät bei Diabetikern zu untersuchen.

Durchführung der Studie: 242 ( 23 E2, 174 E3 und 45 E4) Diabetes-Mellitus Patienten, die kein Insulin-Substitution benötigen (**non insulin dependent diabetes mellitus NIDDM** ), hielten über sieben Tage eine isokalorische Diät ein (20% Proteine, 55% KH und 25% Fett, das Verhältnis von MUFA zu SFA war 0,93; die Cholesterin-Aufnahme betrug 275mg/Tag). Damit änderte sich die Diät nicht in ihrer Zusammensetzung von der gewohnten Ernährungsweise der Patienten, sondern nur in der Kalorienzahl. Vorher wurden sie zwei Tage untersucht. Der **Blutzucker (BZ)**-, Gesamt-Cholesterin-, und Gesamt-TG-Spiegel sowie die Apo A-I-, B- und E-Konzentrationen wurden am zweiten und neunten Tag (Beginn und nach der Diät) untersucht und unter Berücksichtigung des Phänotyps verglichen.

Ergebnis der Studie: Die drei Phänotypen hatten ähnliche Ausgangswerte bezüglich des **Body mass index (BMI: kg/ m<sup>2</sup>)**, des Alters, der Dauer des bestehenden NIDDM, der Medikation oder der nüchternen BZ-Werte. Vor Beginn der Diät gab es keine Unterschiede im Gesamt-Cholesterin-Wert. Die Reaktionen des BZ-Wertes und des BMI auf die siebentägige Diät war bei den Apo E Phänotypen ähnlich. Nach sieben Tagen Diät war die Plasma-Cholesterin-Konzentration bei den E2 um 10,3%, bei den E3 um 6,8% und bei den E4 um 3,8% gesunken. E4 zeigten die geringste Reaktion.

Kommentar: Es konnten signifikante Unterschiede in der Auswirkung zwischen den einzelnen Apo E Phänotypen beobachtet werden. Besonders fällt auf, dass sich bei den E2 Diabetikern die LDL-Cholesterin-Werte am stärksten senkten. Anders als bei gesunden E2

Genträgern. Ein Patient war homozygot für das Apo E2, dieser hatte allerdings keine Hyperlipidämie. Allerdings hatten mehr Patienten der heterozygoten E2 Gruppe eine Hypertriglyceridämie.

### **Martin, 1993, Kohortenstudie, Studie 9**

#### **Cholesteryl ester transfer protein and high density lipoprotein responses to cholesterol feeding in men: relationship to apolipoprotein E genotype**

Ziel der Studie: Untersucht wurden in dieser Studie die Auswirkungen der verschiedenen Apo E-Isoformen auf die Plasma-Lipoproteinwerte, wenn der Cholesterin-Anteil in der Nahrung verändert wurde.

Durchführung der Studie: Es wurden die Veränderungen des Lipoproteinspiegels bei 30 jungen Männern (fünf E3/2, 11 E3/3 und 14 E4/3) untersucht, die an folgender Intervention teilnahmen: 1. Die Teilnehmer erhielten zunächst über 35 Tage eine Diät mit geringem Cholesterin-Gehalt (80mg/1000kcal). 2. Die Teilnehmer ernährten sich zwei Wochen wie gewohnt. 3. Die Teilnehmer erhielten für weitere 35 Tage eine Diät mit hohem Cholesterin-Gehalt (320mg/1000kcal).

Ergebnis der Studie: Nach der Intervention mit der Cholesterin-reichen Diät war der Gesamt-, der LDL- und der HDL-Cholesterin-Wert im Durchschnitt um 15%, 21% und 7% höher als bei der Cholesterin-reduzierten Diät. Es konnten keine nennenswerten Unterschiede der LDL-Cholesterin-Konzentrationsänderung zwischen den Apo E Phänotypen beobachtet werden. Allerdings änderten sich die HDL-Cholesterin-Konzentrationen bei den Phänotypen unter der Diät unterschiedlich stark. Während bei Apo E2 Genträgern keine Änderungen beobachtet werden konnten, veränderte sich um + 4% der HDL-Cholesterin-Wert bei den E3/3- und um + 12% bei den E3/4 Genträger.

Kommentar: Variierende Cholesterin-Aufnahme hat bei den Apo E Genotypen nur zum Teil signifikante Auswirkungen auf den HDL-Cholesterin-Wert. Es wurden keine homozygoten E2/2 Genträger untersucht.



### **Williams, 1995, Kohortenstudie, Studie 10**

#### **Effects of dietary fat on high-density-lipoprotein subclasses are influenced by both apolipoprotein E isoforms and low-density-lipoprotein subclass patterns**

Ziel der Studie: Es wurde die Auswirkung des Tausches von KH gegen Nahrungsfette in der Ernährung auf die HDL-Werte untersucht.

Durchführung der Studie: 105 Männer nahmen jeweils über sechs Wochen zuerst eine fettreduzierte Diät (24% der Gesamtenergie aus Fett) und darauf folgend eine fettangereicherte Diät (46% der Gesamtenergie aus Fett) zu sich. Davon trugen zwölf Männer das Apo E2 Allel (10 E3/2, 2 E4/2). Der HDL-Wert wurde bestimmt.

Ergebnis der Studie: Bei den E2 Genträgern stieg die HDL-Konzentration unter der fettarmen Diät am stärksten an und reduzierte sich im Vergleich zu den anderen Phänotypen unter der fettarmen Ernährung auch wieder am stärksten. Allerdings konnte man keine Auswirkungen auf die HDL-Subklassen beobachten. Die unterschiedlichen HDL-Subklassen wiesen verschiedene Verbindung zwischen Bewegung, Gewichtsreduktion, Alter, Geschlecht, Fettleibigkeit etc. auf.

Kommentar: In dieser Studie zeigte sich ein deutlicher Anstieg der HDL-Konzentration bei den heterozygoten Apo E2 Genträgern.

### **Lethimäki, 1997, Kohortenstudie, Studie 11**

#### **The effect of short- term fasting, apolipoprotein E gene polymorphism, and sex on plasma lipids**

Ziel der Studie: Der Effekt des einwöchigen Fastens auf die Plasmalipid-Konzentration sollte bei unterschiedlichen Apo E Phänotypen untersucht werden.

Durchführung der Studie: Bei 58 gesunden Probanden mit verschiedenen Apo E Phänotypen (fünf E2/3, 35 E3/3 und 18 E4/4 und E4/3) wurde eine Woche lang die Plasmalipid-Konzentrationen während des Fastens beobachtet. Die Probanden nahmen täglich einen 208kcal enthaltenden Saft zu sich, der sich aus Früchten und Fruchtsaft, Tee und Wasser zusammensetzte.

Ergebnis der Studie: Unabhängig vom Phänotyp verloren alle Teilnehmer signifikant an Gewicht. Die Reduktion des Plasma-Cholesterin-Wertes war bei den Frauen höher als bei den Männern, allerdings bei beiden signifikant. Vom Apo E Phänotyp abhängig, änderten sich die LDL-Cholesterin-Werte bei den Männern unterschiedlich stark (bei E4 stieg der Wert um 13,4%, bei E2 sank er um 30,7% und bei E3 sank er um 9,8%). Bei Frauen konnte diese Beobachtung nicht phänotypspezifisch gemacht werden. Das Ausmaß der TG-Reduktion während des Fastens war bei Männern und Frauen sehr unterschiedlich. Bei Männern war die TG-Reduktion auch phänotypspezifisch unterschiedlich signifikant (bei E4 sank der Wert um 48% und bei den E3 um 17,5%, während der Wert bei den E2 um 14,9% anstieg). Bei Frauen konnten solche Differenzen zwischen den Phänotypen wieder nicht beobachtet werden.

Kommentar: In dieser Studie werden die Veränderungen der Blutfettwerte durch eine Nahrungsumstellung phänotypspezifisch dargelegt. Es wurden jedoch nur heterozygote Apo E2 Genträger und keine homozygote E2/2 untersucht.

Zudem zeigten sich geschlechtsspezifische Veränderungen in den Blutfettwerten. Männer reagieren in der Studie phänotypspezifisch auf eine Nahrungsumstellung. Frauen reagieren ebenfalls auf die Nahrungsumstellung, jedoch nicht phänotypspezifisch. Eine Begründung für die Unterschiede zwischen den Geschlechtern konnte nicht gegeben werden.

### **Nissinen, 2008, Kohortenstudie, Studie 12**

#### **Effects of dietary cholesterol and fat on serum non-cholesterol sterols according to different apolipoprotein E subgroups among healthy men**

Ziel der Studie: Die absolute und relative Cholesterin-Synthese- und Absorptions-Leistung wurde bei 29 Männern mit unterschiedlichen Phänotypen untersucht und miteinander verglichen.

Durchführung der Studie: Acht Apo E2, neun E3 und 12 E4 Phänotypen nahmen vier aufeinander folgende Diäten zu sich, die jeweils sechs Wochen andauerten: 1) Cholesterin- und TG-angereichert; 2) Cholesterin- und TG-reduziert; 3) Cholesterin-angereichert und TG-reduziert; 4) Cholesterin-reduziert und TG-angereichert. Es wurden die Lipoproteinwerte bestimmt.

Ergebnis der Studie: Der LDL-Cholesterin-Wert war bei den E2 Genotypen im Vergleich zu den E3 und E4 Genträgern um 40% niedriger, unabhängig von der TG- und Cholesterin-Aufnahme. Die Diät Nr. 2 bewirkte eine Gesamt-Cholesterin-Reduktion bei den E3 um 15%. Die Diät Nr. 3 steigerte den Gesamt-Cholesterin-Wert bei E3 und E4 stärker als bei den E2.

E4 Genträger hatten eine höhere Cholesterin-Absorptionseffizienz als die E2, die bei diesen sogar reduziert war.

Kommentar: Der Zusammenhang zwischen der Cholesterin-Aufnahme und dem Phänotyp ist stark von der Menge des aufgenommenen Cholesterins abhängig. Es wurden keine homozygoten E2/2 Genträger betrachtet.

## 5.2. Diskussion

Die endogene Cholesterin-Synthese in der Leber, die Cholesterin-Elimination über die Gallensäure und die hepatische Clearance der LDL und CR über die LDL-Rezeptoren sowie die Absorptionseffizienz der Nahrungsfette sind alle direkt oder indirekt mit dem Apo E assoziiert (Nissinen 2008, Lethimäki 1997, Murakami 1993). Die endogene Cholesterin-Synthese und die LDL-Rezeptoraktivität werden gesteigert, wenn die Cholesterin-Absorption durch eine TG- und Cholesterin-reduzierte Ernährung vermindert wird. Eine Umstellung zurück zu einer TG- und Cholesterin-reichen Ernährung hat entgegengesetzte Ergebnisse zur Folge (Lethimäki 1997, Nissinen 2008, Miettinen 1988, Boerwinkel 1991). Die Cholesterin-Aufnahme korreliert negativ mit der Cholesterin-Eigensynthese und der LDL-Rezeptoraktivität (Miettinen 1992 und Gylling 1992). Eine fettarme Diät steigert die LDL-Aufnahme in die Leber, was die LDL-Konzentration insgesamt erniedrigt (Gylling 19). Zudem wird u.a. die Gallensäure vermehrt aus endogenen Fetten synthetisiert und es kommt zu einer effektiven Elimination von Fetten über den Stuhlgang (Gylling 1992).

Des Weiteren konnte in vorangegangenen Studien gezeigt werden, dass die Aufnahme von Apo B48-tragenden CR in die Leber die VLDL-Sekretion stimulierte (Lethimäki 1997). Die reduzierte Chylomikronenproduktion ist demnach mit einer verminderten VLDL-Sekretion der Leber assoziiert. Durch die quantitativ weniger VLDL im Plasma können diese auch nur vermindert zu den Cholesterin-reicheren LDL abgebaut werden (Murakami 1993, Cominacini 1988). Zudem ist während einer reduzierten Energieaufnahme, so steht es in der Studie von Lehtimäki et al., die Konzentration der LPL in den Geweben um 50-80% gesenkt, was zusätzlich zu einem herabgesetzten VLDL-Stoffwechsel führt (Lethimäki 1997). Bei allen Studienteilnehmern kam es, unabhängig vom Apo E Phänotypen und dem Geschlecht, während einer reduzierten Kalorienzufuhr zu einer Gewichtsreduktion (Lethimäki 1997).

Die Cholesterin- und TG-Einsparungen bewirken allerdings nicht bei allen Phänotypen in gleichem Maß eine Reduktion der Blutfettwerte.

Zusammenfassend konnte die geringste Cholesterin-Absorptionsrate über den Darm bei Apo E2 Allelträgern beobachtet werden, gefolgt von den Apo E3 Allelträgern. Am effektivsten ist die Absorptionsrate des Cholesterins bei Apo E4 Genträgern (Miettinen 1992, Nissinen 2008, Lethimäki 1997, Savolainen 1991).

Mehrere Studien dokumentierten demnach die ausgeprägteste LDL-Cholesterin-Reduktion bei einer Cholesterin-reduzierten Ernährung bei den Apo E4 Genträgern. Umgekehrt steigt auch der Gesamt-Cholesterin-Wert bei Apo E4 Genträgern wieder signifikant an, wenn mit einer Cholesterin-angereicherten Diät begonnen wurde. Eine Signifikanz in der Gesamt-Cholesterin-Wert Erhöhung konnte auch bei den Apo E3 Allelträgern beobachtet werden (Miettinen 1988, Gylling 1992, Savolainen 1991). In der Studie von Helena Gylling stieg der LDL-Cholesterin-Wert bei vermehrter Cholesterin-Aufnahme bei allen Apo E Genotypen signifikant an (E2 um 7%, bei E3 um 11% und um 18% bei den E4) (Savolainen 1991). Lehtimäkis Studie dokumentierte neben einem signifikanten Gesamt-Cholesterin- und LDL-Cholesterin-Wert Anstieg bei allen Apo E Gruppen einen signifikanten Apo B-Konzentrationsanstieg. Die ausgeprägteste Reaktion konnte dabei wieder bei den homozygoten E4-Genträgern beobachtet werden, bei denen der Gesamt-Cholesterin-Wert um das 2,3fache, der LDL-Cholesterin-Wert um das 2,25fache und die Apo B Konzentration um das 2,3fache anstieg (Lehtimäki 1991).

Fäkale Analysen ergaben, dass die Gallensäureausscheidungen bei E2 Allelträgern die höchste ist, somit muss bei diesen auch die Gallensäureeigensynthese am höchsten sein (Miettinen 1992). In der Studie von Helena Gylling war der Anstieg der Gallensäuresynthese bei den E2 Genträgern sogar signifikant erhöht (Gylling 1992). Die Cholesterin-Ausscheidung über den Darm war bei den Apo E3 und E4 Genträger weniger effektiv. Es korreliert die Gallensäuresynthese negativ mit der LDL-Cholesterin-Konzentration (Miettinen 1992).

Weder Lisa Martin noch Eric Boerwinkel konnten genannte Beobachtungen mit ihren Studien bestätigen. Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Auswirkung der Nahrungsumstellung auf die Blutfettwerte bei den unterschiedlichen Apo E Genotypen (Martin 1993 und Boerwinkel 1991). Boerwinkle et al. ging zudem auf eine Studie von Clifton et al. (1990) ein, in der bei den E4 Allelträgern das Plasma-Cholesterin während einer Cholesterin-reichen Ernährung- ganz anders als zu erwarten- am wenigsten anstieg. Die Auswirkungen des Apo E Phänotyp waren sehr stark von der Menge des aufgenommenen Cholesterins abhängig (Nissinen 2008).

Durch eine Cholesterin-reiche Kost erhöhte sich bei allen drei Apo E Phänotypen auch der HDL-Cholesterin-Wert (Martin 1993). In der Studie von Paul T. Williams stieg bei den E2 Allelträgern die HDL-Konzentration durch eine Fett-reduzierte Diät stärker an als bei anderen Phänotypen. Und durch eine Fett-reiche Ernährung kam es bei den E2 Genträgern

zu niedrigeren HDL-Werten als bei den anderen Phänotypen. Wie dieses Phänomen zu erklären war, konnte in den Studien nicht geklärt werden (Williams 1995).

Ein weiteres Phänomen, wofür es keine Erklärung gab, zeigten die Ergebnisse aus den Studien von Thero Lethimäki und Markku J. Savolainen: es schien einen eindeutigen Reaktionsunterschied zwischen den Geschlechtern zu geben. In der Studie von Lehtimäki reduzierte sich der Gesamt-TG nur bei Männern des Apo E4/3 oder E4/4 Genotypen um 48,9% bei den Apo E3/3 Genträger um 17,5% und bei den Apo E2/3 Genotypen um 14,9%. Bei Frauen konnten keine phänotypischen Beobachtungen gemacht werden (Lethimäki 1997). Auch in Bezug auf den Gesamt-Cholesterin- und LDL-Cholesterin-Wert konnte bei Männern sehr viel deutlichere Veränderungen beobachtet werden als bei Frauen (Lethimäki 1997 und Savolainen 1991).

Es gab keine Studie, die Angaben zu homozygoten E2 Genträger mit ausgeprägter Typ III HLP machte. Allerdings konnte eine Studie vorgestellt werden, die sich mit heterozygoten E2 Diabetikern beschäftigte. Murakami et al. beobachtete in der Studie, dass bei einer siebentägigen kalorienreduzierten Diät die Gesamt-Cholesterin-Werte anders als bei gesunden E2 Genträgern, am stärksten bei den E2-Diabetikern, um 10,3% sank. Bei den E3 konnte eine Cholesterin-Reduktion um 6,8% und bei den E4 um 3,8% beobachtet werden (Murakami 1993).

### **5.3. Kernaussage**

Zusammenfassend ist festzustellen, dass eine Umstellung der Ernährung in Form einer TG- und Cholesterin-Reduktion bei allen Phänotypen sowohl eine Gewichtsreduktion als auch eine Verbesserung der Blutfettwert-Verteilung bewirkt. Sehr eindrücklich werden die LDL-Cholesterin-Werte gesenkt, die in zu hohen Konzentrationen für das Herz-Kreislaufsystem als sehr schädlich angesehen werden.

Dass eine Reduktion von Nahrungsfetten als Therapieoption für die Typ III HLP Patienten in Frage kommt, kann auf Grund der beschriebenen Gewichtsreduktion und phänotypübergreifenden Verbesserung der Blutfettwerte hergeleitet werden. Es konnte jedoch keine Studie vorgestellt werden, die die Auswirkungen einer quantitativen Fettmodifikation auf die Typ III HLP untersuchte.

## 5.4. Studienübersicht

Studiennr.	Studie 1	Studie 2
Studienname, Autor, Zeitschrift & Erscheinungsjahr	Long-term effect of a low-fat, high-carbohydrate diet on plasma lipids of patients affected by familial endogenous hypertriglyceridemia; Cominacini; American Journal of Clinical Nutrition; Vol. 48. S.57- 65; 1988;	Serum Cholesterol Response to dietary Cholesterol and Apoprotein Phenotyp; Mietinen; The Lancet; Vol.26; S.1261; 1988;
Art der Studie	Kohortenstudie	Kohortenstudie
Teilnehmerzahl	10 Studienteilnehmer mit familiärer endogener Hypertriglyceridämie	6 ♂ E2 Genträger (fünf E2/3 und ein E2/2), 10 ♂ E4 Genträgern (9 E3/4 und ein E4/4)
Dauer	4-wöchige Vorbereitungsdiät, gefolgt von einer 12-wöchigen Interventionsperiode und einer sich anschließenden 8-wöchigen Rückstellungsdiät.	11 Wochen
Studien-durchführung	Außerhalb der Interventionsperiode setzte sich die Ernährung zu 45% aus Fett und 40% aus KH zusammen. Während der Intervention wurde der Fettgehalt auf 25% reduziert und der KH-Gehalt auf 60% gesteigert. Untersucht wurde der Effekt auf den Plasmalipidwert.	Probanden bekamen 5 Wochen eine Fett- und Cholesterin-reduzierte (150-200mg/tgl) Diät, dann eine TG-reduzierte und Cholesterin-erhöhte (900mg/tgl) Diät für 6 Wochen. Es wurden der TC- und der Lipoprotein-Cholesterin-Wert gemessen.
Hypothese	Keine explizit genannte.	Eine Cholesterin-reiche Ernährung erhöht den Serum-Cholesterin-Wert bei Apo E2 Genträger stärker als im Vergleich dazu bei Apo E4 Genträger.
Ziel der Studie	Der Versuch bestand darin, den Effekt einer fettreduzierten, kh-angereicherten Diät (LFHC) auf den Plasmalipidwert bei Probanden mit familiärer endogenen Hypertriglyceridämie zu untersuchen.	Ziel war es, die Hypothese zu beweisen.
Ergebnis	TTG-Werte und Cholesterin-Konzentrationen sanken signifikant nach Tag 45 und 90 der Interventionsperiode. Die Cholesterin-Reduktion war meist mit der VLDL-Cholesterin-Reduktion assoziiert. Die LDL-Cholesterin-Konzentration stieg an Tag 45 und 90 der LFHC an. Zudem konnte ein sig. HDL-Cholesterin-Anstieg an beiden Tagen beobachtet werden	Während der TG- und Cholesterin-reduzierten Diät sank der TC-Wert bei beiden Phänotypen ab und stieg wieder unter der TG-reduzierten und Cholesterin-erhöhten Diät an. Nur bei den E4 stieg der TC-Wert sig. an. Ähnlich der LDL-Cholesterin-Wert. Die VLDL blieben nahezu unverändert. HDL-Cholesterin sank sig. bei den E4 Genotypen während einer TG- und Cholesterin-reduzierten Diät ab.
Kommentar	Die LFHC Diät scheint eine gute Möglichkeit zu sein, um eine Hypertriglyceridämie in den Griff zu bekommen. Es wurde nicht auf den Apo E Genotyp eingegangen. Allerdings werden Informationen über die Reduktion von TTG-Werten und Cholesterin-Konzentrationen bei reduzierter Fettaufnahme geliefert. Warum es zu einem LDL-Cholesterin-Anstieg in dieser Studie kommt, kann nicht geklärt werden.	In dieser Studie wird hauptsächlich auf die Auswirkung der Cholesterin-Anreicherung der Nahrung eingegangen. Die Präsenz von Apo E4 verstärkt die Cholesterin-Absorption und steigert die Reaktion des Serum-Cholesterins auf eine Cholesterin-angereicherte Ernährung. Die Hypothese konnte nicht bestätigt werden.

Studiennr.	Studie 3	Studie 4
Studienname, Autor, Zeitschrift & Erscheinungsjahr	Apolipoprotein E Polymorphism Influences Postprandial Retinyl Palmitate but not Triglyceride Concentrations; Boerwinkle; American Journal of Human Genetics; Vol. 49; S. 1145-1154; 1991	Magnitude of dietary effects on plasma cholesterol concentration: role of sex and apolipoprotein E phenotype; Salvolainen Markku; Atherosclerosis; Vol. 86; S.145-152; 1991
Art der Studie	Kohortenstudie	Kohortenstudie
Teilnehmerzahl	Von den 71 Studienteilnehmern trugen 9% das E2-Allel, 84% das E3 und 7% E4.	44 gesunden ♂ [22Teilnehmer (11 E3 und 11 E4)], ♀[22 (12 E3 und 10 E4)] mittleren Alters
Dauer	6 Wochen	2x 4 Wochen.
Studien-durchführung	Die Studienteilnehmer bekamen 2 verschiedene Diäten verschrieben, die unterschiedliche Mengen an Cholesterin beinhalteten. 1. 300mg Cholesterin pro Tag für 3 Wochen und 2. 1700mg Cholesterin, ebenfalls für 3 Wochen.	Diät A: fettkontrollierte (25%), Cholesterin-reduzierte (240mg) Diät; Diät B: TG-angereicherte (38%) und Cholesterin-angereicherte (420mg) Diät; Plasmalipid- und Lipoproteinspiegel wurden untersucht. 3 Monate vor der Intervention und 1 Monat nach der Intervention hielten die Teilnehmer eine Grundlagendiät ein, bestehend aus ca. 18,5% Proteine, 50% KH und 31,5% Fett. Tgl. Cholesterin-Aufnahme betrug 390mg. Das Verhältnis von SFA zu MUFA und PUFA blieb bei den Diäten gleich.
Hypothese	Nicht explizit erwähnt.	Nicht explizit erwähnt.
Ziel der Studie	Ziel bestand darin, den Effekt einer Cholesterin-reichen Diät bei verschiedenen Apo E- und Apo B- Polymorphismen auf die Blutfettwerte, Lipoproteine und Apo-Konzentration zu untersuchen.	Frage bestand darin, ob Ernährung bei verschiedenen Apo E Phänotypen einen unterschiedlichen Einfluss auf den TC- und Lipoprotein-Cholesterin-Wert hatte? Wie häufig konnte der TC-Wert von 5,2mmol/l durch Ernährungsumstellung erreicht werden? Unterschieden sich ♀ und ♂?
Ergebnis	Während der Cholesterin-reichen Diät erhöhte sich sig. der TC und LDL-Cholesterin-Wert sowie die Apo B-Konzentration. Die Apo E2/3 Genträger hatten sig. niedrigere LDL-Cholesterin-Werte als die homozygoten E3/3 sowohl bei der niedrigen Cholesterin-Diät als auch bei der hoch dosierten Cholesterin-Diät. Der Ausgangswert und der Endwert der Cholesterin-Konzentration waren, wenn auch nicht sig. bei den E2 der niedrigste gefolgt von den E4. Die E3 hatten den höchsten Cholesterin-Wert vorzuweisen. Die Auswirkungen der Diätumstellung von niedriger zu hoher Cholesterin-Ernährung unterschieden sich im Schnitt nicht unter den Apo E Genotypen. Bei allen Genotypen veränderten sich die Werte gleichermaßen.	♂ reagieren sensibler auf die Nahrungsumstellung als ♀. Die TC und LDL-Cholesterin-Werte stiegen bei der Umstellung von Diät A zu Diät B stark an. Unter der Diät A sank der HDL-Cholesterin-Wert und stieg wieder mit dem Wechsel zur Diät B an. Die durchschnittlichen Lipidänderungen waren bei den E3/3 und E3/4, respektive E4/4 ähnlich. Während der Diät A hatten 38 von 44 Teilnehmern einen Cholesterin-Wert unter 5,2mmol/l.
Kommentar	Es haben nicht alleine die verschiedenen Apo E Genotypen und die Länge des Apo B-Gens bei einer erhöhten Cholesterin-Aufnahme eine Auswirkung auf die Lipidwerte.	Keine E2 Phänotypen in der Untersuchung. Eine Auswirkung der Ernährungsumstellung konnte bei den Apo E3 und Apo E4 Phänotypen dokumentiert werden.



Studiennr.	Studie 5	Studie 6
Studienname, Autor, Zeitschrift & Erscheinungsjahr	Cholesterol-rich Diet Induced Changes in Plasma Lipids in Relation to Apolipoprotein E Phenotype in Healthy Students; Lethimäki; Annals of Medicine; Vol. 24; S.61-66; 1991	Cholesterol absorption, elimination, and synthesis related to LDL kinetics during varying fat intake in men with different apoprotein E phenotypes; Miettinen; American Heart Association; Vol. 12; S. 1044-1052; 1992
Art der Studie	Kohortenstudie	Kohortenstudie
Teilnehmer-anzahl	36 gesunde, normolipämische Studenten; 9 trugen den Apo E3/2, 11 E3/3, 13 E3/4 und 3 E4/4.	29 ♂ [2 E2/2 (kein Typ III HLP), 5 E2/3, 1 E2/4, 9 E3/3, 10 E3/4 und 2 E4/4] mittleren Lebensalter
Dauer	9 Wochen (3x 3 Wochen)	5 Wochen
Studien-durchführung	Teilnehmer ernährten sich 3 Wochen wie gewohnt, in dieser Zeit wurde jedoch auf Eier verzichtet. Dann nahmen sie 3 Wochen täglich 750mg Cholesterin aus Eiweiß zu sich. Zum Abschluss ernährten sich die Teilnehmer so wie in den ersten 3 Wochen: eiweißfrei. Untersucht wurden die Blutfettwerte und das Apo B. Die Zusammensetzung der FS wurde untersucht.	Die Cholesterin-Absorption, die fäkalen Ausscheidungen, die Syntheserate und Stoffwechselrate der LDL während gewohnter und während TG- und Cholesterin-reduzierten Ernährung wurde untersucht. Der Fettanteil in der Nahrung wurde von 38% auf 24% reduziert, was auch eine Cholesterin-Reduktion von 574 mg/Tag auf 208 mg/Tag ergab. Die Ergebnisse wurden mit den verschiedenen Apo E Phänotypen in Beziehung gesetzt.
Hypothese	Die Auswirkung auf Cholesterin-reiche Ernährung wird von den Apo E Genotypen unterschiedlich beeinflusst.	Nicht explizit erwähnt.
Ziel der Studie	Die Hypothese zu beweisen.	Veränderungen im Cholesterin- und LDL-Stoffwechsel während einer Ernährungsumstellung zu untersuchen und die Ergebnisse mit den verschiedenen Apo E Genotypen in Verbindung zu bringen.
Ergebnis	In den ersten 3 Wochen waren keine sig. Unterschiede zwischen den Phänotypen in ihrem Blutfettwert zu erkennen. Durch Cholesterin-reiche Diät stiegen bei allen die TC- und LDL-Cholesterin-Werte sowie das Apo B sig. an. Diese Erhöhungen waren bei den E3/2, E3/3 und E3/4 ähnlich. Eine stärkere Reaktion konnte bei den E4/4 beobachtet werden, bei denen der TC-Wert um das 2,3fache, der LDL-Cholesterin-Wert um das 2,25fache und die Apo B-Konzentration um das 2,3fache anstieg.	Sig. fiel das <b>KG (Körpergewicht)</b> bei den Teilnehmern. Cholesterin-Absorption korreliert positiv mit der Syntheserate der LDL-Apo B und negativ mit der Syntheserate des Cholesterins. Ohne eine Diät sind die Gallensäureproduktion, die Cholesterin-Synthese und die fäkalen Cholesterin-Ausscheidungsrate bei den E2 am höchsten. Cholesterin-Absorptionsrate ist bei E2 die niedrigste. Genau gegenteilig bei den E4. LDL-Cholesterin-Konzentration bei den Apo E2 Genträger am niedrigsten. Während TG- und Cholesterin-reduzierten Diät ist die Cholesterin-Synthese bei den E3 und E4 sig. erhöht. Durch relativ höchste Cholesterin-Absorptionsminderung bei E4 ist auch die LDL-Cholesterin-Konzentration bei den E4 am stärksten gesunken. Auch bei E3 sank die Cholesterin-Absorption sig und mit ihr die LDL-Cholesterin-Konzentration. Nicht so extrem wie bei E4. Die LDL-Cholesterin-Konzentration sank bei den E2 nur gering ab.
Kommentar	Die Hypothese konnte in der Studie bestätigt werden. Der Apo E Genotyp beeinflusst die Auswirkungen der gesteigerten Cholesterin-Aufnahme auf den Lipoproteinstoffwechsel.	Alle Apo E werden besprochen. Eine Reduktion von TG und Cholesterin in der Nahrung, hat eine deutlich verminderte Cholesterin-Absorption aus dem Interstitium zur Folge. Mit einer Cholesterin-Synthese- und LDL-Rezeptoraktivitäts-Steigerung. Die LDL-Synthese ist reduziert.

Studiennr.	Studie 7	Studie 8
Studienname, Autor, Zeitschrift & Erscheinungsjahr	Cholesterol absorption and synthesis related to low density lipoprotein metabolism during varying cholesterol intake in men with different Apo E phenotypes; Gylling; Journal of Lipid Research; Vol.33; S.1361-1371; 1992	Apolipoprotein E Polymorphism is associated with Plasma Cholesterol Response in a 7-day Hospitalization Study for Metabolic and Dietary Control on NIDDM; Murakami; Diabetes Care; Vol.16; Nr. 4; S.564- 569; 1993
Art der Studie	Kohortenstudie	Kohortenstudie
Teilnehmer-anzahl	29 ♂ im Alter von +/-1 55 Jahren. Davon 8 E2, 9 E3 und 12 E4.	242 ( 23 E2, 174 E3 und 45 E4) nicht-insulin-abhängige Diabetes-Mellitus (NIDDM) Probanden
Dauer	5 Wochen.	7 Tage
Studien-durchführung	Die Teilnehmer wurden während einer Cholesterin- und TG-armen (208+/-2mg Cholesterin/Tag) Diät und während einer Cholesterin-reichen und TG-armen (878+/-38mg Cholesterin/Tag) Diät über 5 Wochen untersucht.	Teilnehmer hielten eine isokalorische Diät ein (20% Proteine, 55% KH und 25% Fett, das Verhältnis von PUFA zu SFA war 0,93, die Cholesterin-Aufnahme betrug 275mg/Tag). Damit änderte sich die Diät nicht in ihrer Zusammensetzung von der gewohnten Ernährungsweise, nur in der Kalorienzahl. Der Glukose-, TC-, und TTG-Spiegel sowie die Apo A-I-, B- und E-Konzentrationen wurden am 2. und 9. Tag untersucht und unter Berücksichtigung des Phänotyps verglichen.
Hypothese	Nicht explizit genannt.	Nicht explizit genannt.
Ziel der Studie	1. Steht die Cholesterin-Absorption bei Cholesterin-haltiger Ernährung in Beziehung mit der Cholesterin-Synthese, der LDL-Cholesterin-Plasmakonzentration und der Rezeptoraktivität des Apo B? 2. Haben Apo E Phänotypen Auswirkung auf den Cholesterin- und Apo B-Stoffwechsel?	Ziel war es, die Auswirkung des Apo E Phänotyps bei Diabetikern während einer sieben-tägigen Diät auf den Plasma-Fettstoffwechsel zu untersuchen.
Ergebnis	Cholesterin-reiche Ernährung erhöhte den TC, LDL- und HDL-Cholesterin-Wert und den LDL-Apo B Wert von 10% auf 13%. Die Cholesterin-Synthese senkte sich leicht. Durch die hohe Cholesterin-Aufnahme stieg der LDL-Cholesterin-Wert bei den Apo E Phänotypen unterschiedlich an. Er stieg bei den E2 um 7%, bei E3 um 11% und um 18% bei den E4. Der Anstieg der Gallensäuresynthese war nur bei den E2 sig. erhöht.	Die Teilnehmer mit verschiedenen Phänotypen unterschieden sich voneinander nicht vom BMI, Alter, der Dauer des bestehenden NIDDM, der Medikation oder des nüchternen Glukosespiegels. Vor Beginn der Diät gab es keine Unterschiede im TC-Wert. E4 hatten einen leicht erhöhten LDL-Cholesterin-Wert. Nach 7 Tagen Diät war die Plasmacholesterin-Konzentration bei E2 um 10,3%, bei E3 um 6,8% und bei E4 um 3,8% gesunken. E4 zeigten die geringste Reaktion.
Kommentar	Entgegengesetzt zu einer Cholesterin-reduzierten Ernährung steigt bei den Apo E4 der LDL-Cholesterin-Wert bei einer Cholesterin-angereicherten Ernährung am stärksten an.	Es konnten sig. Unterschiede in der Auswirkung zwischen den einzelnen Apo E Phänotypen beobachtet werden. Besonders fällt auf, dass sich bei den E2 Diabetiker die LDL-Cholesterin-Werte am stärksten senkte. Anders als bei gesunden E2 Genträgern.

Studiennr.	Studie 9	Studie 10
Studienname, Autor, Zeitschrift & Erscheinungsjahr	Cholesteryl ester transfer protein and high density lipoprotein responses to cholesterol feeding in men: relationship to apolipoprotein E genotyp; Martin; Journal of Lipid Research; Vol. 34; S.437- 446; 1993	Effects of dietary fat on high-density- lipoprotein subclasses are influenced by both apolipoprotein E isoforms and low-density-lipoprotein subclass patterns; Williams; American Journal of Clinical Nutrition; Vol. 61; S. 1234-1240; 1995
Art der Studie	Kohortenstudie	Kohortenstudie
Teilnehmer-anzahl	30 jungen ♂ (5 E3/2, 11 E3/3 und 14 E4/3)	105 ♂. 12 ♂ homozygote und heterozygote E2
Dauer	2x 35 Tage mit dazwischen 2 Wochen Pause	12 Wochen
Studien-durchführung	Die Veränderungen im Lipoproteinspiegel bei Probanden wurde untersucht, die an folgender Intervention teilnahmen: Die Teilnehmer bekamen über 35 Tage eine Diät mit geringem Cholesterin-Gehalt angeboten (80mg/1000kcal). Nach 2 Wochen Pause ernährten sich die Teilnehmer für weitere 35 Tage von einer Diät mit hohem Cholesterin-Gehalt (320mg/1000kcal).	Die Probanden nahmen jeweils über 6 Wochen zuerst eine fettreduzierte Diät (24% der Gesamtenergie aus Fett) und darauf folgend eine fettangereicherte Diät (46% der Gesamtenergie aus Fett) zu sich. Der HDL-Wert wurde bestimmt.
Hypothese	Nicht explizit erwähnt.	Nicht explizit erwähnt.
Ziel der Studie	Untersucht wurde in dieser Studie die Auswirkung der verschiedenen Apo E-Isoformen auf die Plasma-Lipoproteinwerte, wenn der Cholesterin-Anteil in der Nahrung variiert wurde.	Untersucht werden sollte in dieser Studie die Auswirkung des Tausches von KH gegen Nahrungsfette auf die HDL-Werte.
Ergebnis	Nach der Intervention mit der Cholesterinreichen Diät war der TC-, der LDL- und der HDL-Cholesterin-Wert im Schnitt um 15%, 21% und 7% höher als bei der Cholesterinreduzierten Diät. Es konnten keine nennenswerten Unterschiede der LDL-Cholesterin-Konzentrationsänderung zwischen den Apo E Phänotypen beobachtet werden. Allerdings unterschieden sich die Phänotypen in den HDL-Cholesterin-Konzentrationsänderungen. Während bei Apo E2 keine Änderungen beobachtet werden konnten, veränderte sich um + 4% der HDL-Cholesterin-Wert bei den E3/3 und um + 12% bei den E3/4.	Bei E2 Genträgern stieg die HDL-Konzentration unter der fettreduzierten Diät stärker an als bei anderen Phänotypen. Unter der fettreichen Diät war ihr HDL-Wert niedriger als bei den anderen Phänotypen. Sie hat allerdings keine Auswirkung auf die HDL-Subklassen. Die unterschiedlichen HDL-Subklassen weisen verschiedene Verbindung zwischen Bewegung, Gewichtsreduktion, Alter, Geschlecht, Fettleibigkeit etc. auf.
Kommentar	Apo E-Genotypen zeigen bei variierender Cholesterin-Aufnahme signifikante und gegensätzliche Auswirkungen auf den HDL-Cholesterin-Wert.	In dieser Studie werden die Auswirkungen einer Nahrungsänderung auf die HDL-Konzentrationen bei Apo E2 im Vergleich zu den anderen Phänotypen angedeutet.

Studiennr.	Studie 11	Studie 12
Studienname, Autor, Zeitschrift & Erscheinungsjahr	The effect of short- term fasting, apolipoprotein E gene polymorphism, and sex on plasma lipids; Lethimäki; American Journal of Clinical Nutrition; Vol. 66; S. 599- 605; 1997	Effects of dietary cholesterol and fat on serum non-cholesterol sterols according to different apolipoprotein E subgroups among healthy men; Nissinen; British Journal of Nutrition; Vol. 100; S. 373-379; 2008
Art der Studie	Kohortenstudie	Kohortenstudie
Teilnehmer-anzahl	58 gesunden Freiwilligen mit verschiedenen Apo E Phänotypen (5 E2, 35 E3 und 18 E4)	8 Apo E2, 9 E3 und 12 E4 Phänotypen
Dauer	1 Woche	4x 6 Wochen
Studien-durchführung	Es wurde 1 Woche lang die Plasmalipidkonzentrationen während des Fastens beobachtet. Die Freiwilligen nahmen einen 208kcal enthaltenden Saft zu sich, der sich aus Früchten und Fruchtsaft, Tee und Wasser zusammensetzte.	Die Teilnehmer nahmen vier aufeinander folgende Diäten zu sich, die jeweils 6 Wochen andauerten: 1) Cholesterin- und TG-angereicht; 2) Cholesterin- und TG-reduziert; 3) Cholesterin-angereicht und TG-reduziert; 4) Cholesterin-reduziert und TG-angereicht. Es wurden die Lipoproteinwerte gemessen.
Hypothese	Nicht explizit erwähnt.	Nicht explizit erwähnt.
Ziel der Studie	Der Effekt des Fastens auf die Plasmalipidkonzentration wurde bei unterschiedlichen Apo E Phänotypen untersucht.	Die absolute und relative Synthese- und Absorptionsleistungen zwischen 29 ♂ mit unterschiedlichen Phänotypen sollte untersucht und miteinander verglichen werden.
Ergebnis	Alle Teilnehmer verloren sig an Gewicht. Die Reduktion des Plasmacholesterins war bei ♀ höher als bei ♂, allerdings bei beiden sig. Bei ♂ unterschied sich die Reduktion des LDL-Cholesterin innerhalb der verschiedenen Apo E Phänotypen (bei E4 stieg der Wert um 13,4%, bei E2 sank er um 30,7% und bei E3 sank er um 9,8%). Die ♀ unterschieden sich nicht in den Reaktionen des LDL-Wertes. Die TG-Wertdifferenz der ♂, die während des Fastens entstand, unterschied sich stark von der der ♀. Bei ♂ waren auch sig. Unterschiede in den Auswirkungen des Phänotyps zu erkennen (bei E4 sank der Wert um 48%, bei E3 um 17,5% und stieg bei den E2 um 14,9%). Bei ♀ konnten solche Differenzen nicht beobachtet werden.	Der LDL-Cholesterin-Wert war bei den E2 im Vergleich zu den E3 und E4 unabhängig der TG- und Cholesterin-Aufnahme um 40% niedriger. Die Diät Nr. 2 bewirkte eine TC-Reduktion bei den E3 um 15%. Die Diät Nr. 3 steigerte den TC-Wert bei E3 und E4 stärker als bei den E2. E4 Genträger hatten eine höhere Cholesterin-Absorptionseffizienz als die E2, die bei diesen sogar reduziert war.
Kommentar	In dieser Studie werden die Reaktionen des Lipidstoffwechsels auf eine Nahrungsumstellung bei verschiedenen Phänotypen und zwischen den Geschlechtern deutlich dargelegt. Eine Begründung für die Unterschiede zwischen den Geschlechtern, konnte nicht gegeben werden.	Der Zusammenhang zwischen der Cholesterin-Aufnahme und dem Phänotyp ist stark von der Menge des aufgenommenen Cholesterins abhängig.

## **6. Qualitative Modifikation der Nahrungslipide:**

In den letzten 30 Jahren hat die Forschung unsere Erkenntnis über die Bedeutung von Fett in der Ernährung über die eines primären Energieträgers hinaus wesentlich erweitert. Dasselbe gilt auch in der Erkenntnis der Zusammenstellung von Nahrungsfetten. Dabei stehen die Erforschung des Prostaglandinstoffwechsels, der Membran-Struktur und – Funktion sowie die Rolle der FS bei der Genexpression im Vordergrund.

Ausgelöst wurden die Untersuchungen durch epidemiologische Studien, bei denen eine wesentlich geringere Inzidenz der KHK durch ein modifiziertes Verhältnis SFA zu MUFA oder PUFA in der Ernährung beobachtet werden konnte.

Häufig wird die positive Auswirkung Omega-3-reicher Ernährung diskutiert, weswegen auch in der vorliegenden Arbeit auf dieses Thema genauer eingegangen wird. Bei der Aufnahme von Omega-3-FS handelt es sich ebenfalls um eine Änderung der Fettzusammensetzung, weswegen es einen Unterpunkt der qualitativen Fettmodifikation darstellt.

Die Forschung beschäftigte sich bereits intensiv mit dem Zusammenhang einer Ernährungsmodifikation und den unterschiedlichen Reaktionen auf die Blutfettwerte bei den verschiedenen Apo E Phänotypen.

Im Folgenden werden die Studien vorgestellt, die sich mit den Auswirkungen der qualitativen Fettmodifikation auf die Blutfettwerte in Abhängigkeit des Apo E Genotyps beschäftigen. Dieses Kapitel wurde zur besseren Übersicht unterteilt: 1. Änderung des Verhältnisses MUFA/PUFA zu SFA (Kapitel 6.1.) und 2. Vermehrte Omega-3-FS-Aufnahme (Kapitel 6.2.).

## 6.1. MUFA, PUFA und SFA

Es können 11 Studien zum Thema der Nahrungsumstellung in Form eines veränderten MUFA/PUFA zu SFA-Verhältnis vorgestellt werden.

### 6.1.1. Besprechung der Studien

#### Lewis et al., 1981, Kohortenstudie, Studie 1

#### Towards an improved lipid-lowering diet: additive effects of changes in nutrient intake

Ziel der Studie: Das Ziel der Studie war Diäten zu entwickeln, die den Cholesterin-Spiegel senken und somit das lipoproteininduzierte Arterioskleroserisiko reduzieren. Dafür sollten detaillierte Messungen über die Lipoproteinklassen durchgeführt.

Durchführung der Studie: In dieser Studie bekamen 12 gesunde Mönche vier verschiedene Diäten (A, B, C, D) für jeweils fünf Wochen angeboten. Sie änderten nichts am Ablauf ihres Alltages. Die Mönche wurden aus einer Gruppe mit den höchsten Cholesterin-Werten (bis zu 6,5mmol/l), mit aber normalen TG-Werten und einem sehr geringem Alkoholkonsum ausgewählt. Die Diät A stellt die Referenzdiät dar. Die Diäten waren wie folgt zusammengestellt:

**Tabelle 6: Nährstoffzusammensetzung der verschiedenen Diäten, (Lewis 1981)**

Nährstoffe	A	B	C	D
Proteine (% der Gesamtenergie)	14	14	14	14
vegetarische Proteine (% der Proteine)	34	34	52	49
Fett (% der Gesamtenergie)	40	27	27	40
Linolensäure (% der Gesamtenergie)	4,6	8,1	8,4	12,4
Mehrfach unges. (% der Gesamtenergie)	5,2	8,5	8,7	12,8
P/S Verhältnis	0,27	1,01	1	1,01
Cholesterin (mg/2500kcal)	617	245	252	245
Kohlenhydrate (% der Gesamtenergie)	46	59	59	47
Ballaststoffe (g/2500kcal)	19	20	55	43
Pectin (g/2500kcal)	1,2	1,8	6,3	6,5

Untersucht wurden die Werte des Cholesterin, TG, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin und VLDL-TG.

Ergebnis der Studie: Je größer das Verhältnis von MUFA und PUFA zu SFA war, desto niedriger waren nach der Diät die Cholesterin-Werte bei den Probanden. Vor allem in Kombination mit einer gesteigerten Ballaststoffaufnahme, wie in den Diäten C und D, war eine Cholesterin-Reduktion zu erkennen. So war auch der LDL-Cholesterin-Wert bei den Diäten C und D niedriger, als bei den Diäten A und B. Die VLDL-TG-Werte sanken in Diät C um 19% und in Diät D um 38%. Während der Diäten B, C und D sank der HDL-Cholesterin-Wert im Vergleich zur Diät A stärker ab.

Kommentar: Interessant für diese Arbeit war die Tatsache, dass die Kombination aus einer Fettmodifikation und einer Ballaststoffanreicherung der Nahrung zu einem größeren Effekt im Bezug auf den Cholesterinspiegel im Serum führte als die reine Fettmodifikation. Es wurde nicht auf den Apolipoprotein E Genotyp eingegangen.

### **Fisher et al., 1983, Kohortenstudie, Studie 2**

#### **Independent effects of dietary saturated fat and cholesterol on plasma lipids, lipoproteins, and apolipoprotein E**

Ziel der Studie: Die vorliegende Studie wurde mit dem Ziel durchgeführt, die Effekte von MUFA, PUFA, SFA und Cholesterin auf die Plasmafett- und Lipoproteinwerte, sowie auf die Apo E-Konzentration in einer relativ einheitlichen, jungen, gesunden, männlichen Bevölkerung zu untersuchen.

Durchführung der Studie: Es erhielten neun normolipämische, männliche Probanden in zwei 18-tägigen Episoden zwei verschiedene Diäten. Um zwischen den Diäten wieder die Ausgangswerte zu erreichen, lag zwischen den Diäten eine Pause von einem Monat. Die Grundlage der beiden Diäten bildete die „Formula Diet“. Diese setzte sich aus folgender Kalorienaufteilung zusammen: zu 15% aus Eiweiß, 54% aus Glukose (Polymer:Saccharose 3:1) und zu 31% aus Fett. Zu dieser „Formula Diet“ wurde während der ersten Diät neun Tage alleine Maisöl und danach neun Tage Maisöl plus 1g/Tag Cholesterin hinzugefügt. In der zweiten Diät wurde Maisöl gegen Kokosöl getauscht: also neun Tage Kokosöl und dann neun Tage Kokosöl plus 1g/Tag Cholesterin. Bereits einen Monat vor der ersten Diät

und an den letzten drei Tagen jeden Abschnitts wurden Blutproben entnommen. Gemessen wurden die Konzentrationen des VLDL, IDL und LDL, HDL, Cholesterin, TG und des Apo E gesamt und die Apo E Konzentration der Lipoproteine.

Ergebnis der Studie: Fünf Teilnehmer hatten den Genotyp Apo E3/3, drei E3/2 und nur ein Teilnehmer E3/4. Der E3/4 wurde letztendlich aus der Wertung genommen. Die Ergebnisse wurden abhängig vom Apo E-Phänotypen neu zugeteilt und analysiert. Prinzipiell hatte die Sorte des Öls, ob Kokos- oder Maisöl, einen signifikanten Effekt auf den Fett- und Lipoproteinspiegel. Kokosöl hatte im Vergleich zum Maisöl einen steigernden Effekt auf die Gesamt-, VLDL-, IDL-, LDL- und HDL-Cholesterin-Werte, sowie auf den VLDL-TG-Wert und die Gesamt-, VLDL-, IDL- und LDL-Apo E-Werte. SFA erhöhten die Cholesterin-Konzentration, während die PUFA, auch wenn sie mit hohen Mengen an Cholesterin aufgenommen wurden, die Cholesterin-Konzentration senkten. SFA haben zusätzlich einen Gesamt-TG-steigernden Effekt. Durch die unterschiedliche Fettaufnahme konnte eine verschiedene Aufteilung der Apo E zwischen den Lipoproteinen bestimmt werden. Apo E war vor der Diät bei den Phänotypen überwiegend in HDL zu finden, weniger in VLDL, IDL und LDL. Das Kokosöl verschob dann das Apo E zu den Lipoproteinen geringerer Dichte.

Kommentar: Insgesamt war die hier zu untersuchende Gruppe sehr klein, es wurden fünf E3/3 und drei E3/2 untersucht, eine Signifikanz konnte nicht immer erreicht werden. Hier wurde insbesondere auf die Apo-E-Konzentration bei den unterschiedlichen Apo E Phänotypen eingegangen. Homozygote E2/2 wurden nicht untersucht.

Wichtig zudem war es, um die Ergebnisse richtig interpretieren zu können, die Zusammensetzung von Kokosöl und Maisöl zu kennen. Das Kokosöl besteht zu 77% aus SFA und nur zu 8% aus PUFA. Maisöl besitzt mehr PUFA.

### **Sarkkinen et al., 1994, Kohortenstudie, Studie 3**

#### **Long- term effects of three fat modified diets in hypercholesterolemic subjects**

Ziel der Studie: Es sollte der Langzeiteffekt vier verschiedener Diäten mit jeweils einer anderen FS-Zusammensetzung auf den Lipid- und Lipoproteinspiegel bei Probanden untersucht werden. Des Weiteren sollte die Auswirkung auf den Cholesterin-Haushalt bei den verschiedenen Apo E Phänotypen während der Diäten untersucht werden.



Durchführung der Studie: Insgesamt wurden 169 hypercholesterinämische Probanden im Alter von 23-58 Jahren in folgende Gruppen randomisiert:

1. die Kontroll-Diät mit 35/14:10:4 (Energie des TTG/SFA: MUFA: PUFA)
2. American-Heart-Association (AHA)-Diät mit 32/10:8:8 (siehe Kontroll-Diät Gruppe 1)
3. MUFA-angereicherte Diät mit 34/11:11:5 (siehe Kontroll-Diät Gruppe 1)
4. fettreduzierte Diät mit 30/12:8:3 (siehe Kontroll-Diät Gruppe 1).

Die Diäten wurden über sechs Monate eingehalten. Vorher und hinterher fanden Kontrollen der Blutfettwerte statt. Es wurden die Lipid- und Lipoproteinkonzentrationen gemessen.

**Tabelle 7: Eigenschaften der Studienteilnehmer, (Sarkkinen et al. 1994)**

	Diät Gruppen			
	Gruppe 1 n = 37	Gruppe 2 n = 41	Gruppe 3 n = 4	Gruppe 4 n = 40
Männer/Frauen	17/20	19/22	19/22	19/21
Alter (Jahren)	43.2 ± 8.2	41.3 ± 7.7	46.4 ± 7.4	45.8 ± 1.5
Body mass index (kg/m)				
0 Monat	25.6 ± 4.2	26.2 ± 4.0	26.4 ± 3.7	26.5 ± 3.4
3 Monat	25.5 ± 4.4	26.0 ± 3.9*	26.0 ± 3.6**	26.2 ± 3.4*
6 Monat	25.1 ± 4.2	26.0 ± 4.0	26.3 ± 3.6	26.2 ± 3.2+*
Apo E phenotyp (n)				
4/4	2	2	0	2
4/3	12	18	10	14
3/3	22	20	27	19
4/2 or 3/2	1	1	4	5

\*P < 0.05, \*\*P < 0.001 (signifikante Unterschiede)

Ergebnis der Studie: Das LDL-Cholesterin sank bei der 2. Diät um 6,3% und bei der 3. Diät um 6,2%. Moderate Mengen an MUFA oder PUFA als Teil einer natürlichen Diät steigerten nicht das HDL-Cholesterin über längere Zeit. Die Blutfettwerte blieben während der fettreduzierten-Diät unverändert.

Eine deutliche Reduktion des LDL-Cholesterin-Wertes bei der MUFA-angereicherten Diät war bei den Apo E3/3 Genotypen zu erkennen. Der Effekt auf den Cholesterinstoffwechsel war im Vergleich zu dem Effekt der E3/4 und E4/4 signifikant. Ähnliche Ergebnisse konnten auch bei der AHA-Diät beobachtet werden. Es konnten während der anderen

Diäten keine unterschiedlichen Reaktionen der verschiedenen Apo E Phänotypen beobachtet werden.

Kommentar: Eine Modifikation der Nahrungsfette mit einer Reduktion des Verhältnisses SFA zu MUFA und PUFA führt zu einer effektiveren Reduktion der Blutfettwerte als eine reine Fettreduktion. Dies konnte vor allem signifikant bei Apo E3/3 Genotypen beobachtet werden. Es wurden keine Apo E2/2 untersucht.

#### **Lopez-Miranda et al., 1994, Kohortenstudie, Studie 4**

##### **Effects of apolipoprotein E phenotype on diet-induced lowering of plasma low density lipoprotein cholesterol**

Ziel der Studie: Es sollten die Empfehlungen des National Cholesterol Education Program (NCEP) und dabei der Einfluss des Apo E Polymorphismus auf den LDL-Cholesterin-Wert untersucht werden.

Durchführung der Studie: Die Empfehlung der NCEP lautete, das Gesamtfett sollte um 30% und die SFA um 10% der Gesamtenergie reduziert werden, und es sollten weniger als 300mg/Tag Cholesterin aufgenommen werden, um die Plasma LDL-Cholesterin-Konzentration und damit das KHK Risiko zu senken. Es wurde eine NCEP-Diät (26% Fett, 8% SFA, 201mg/Tag Cholesterin) mit einer amerikanischen-Diät (39% Fett, 15% SFA, 435mg/Tag Cholesterin) verglichen und die LDL-Cholesterin-Reduktion dabei gemessen. Es nahmen 133 Probanden an der Studie teil. Alle Teilnehmer ernährten sich zuerst sechs Wochen von der amerikanischen Diät und dann 24 Wochen von der NCEP-Diät.

Ergebnis der Studie: Die LDL-Cholesterin-Werte konnten bei 60 E3/3 um 14%, bei 10 E3/4 um 23% und bei 13 E3/2 um 16% reduziert werden. Zudem wurden noch die Auswirkungen auf die Geschlechter verglichen, bei denen die männlichen E3/4 eine signifikant stärkere Reduktion aufweisen konnten, als männliche E3/3. Auch bei den Frauen konnte eine stärkere Reduktion bei den E4/3 als bei den E3/3 untersucht werden.

Kommentar: Die Daten wiesen daraufhin, dass das Apo E phänotypspezifisch das LDL-Cholesterin unter einer Ernährungsumstellung beeinflusst. Diese Beobachtung war bei männlichen E3/4 besonders ausgeprägt. Es wurden keine Apo E2 Genträger untersucht.

**Bergeron, Nathalie und Havel, Ricard J., 1995, Kohortenstudie, Studie 5**

**Influence of Diets Rich in saturated and Omega-6 Polyunsaturated Fatty acids on the postprandial Responses of Apolipoproteins B-48, B-100, E, and Lipids in Triglyceride-Rich Lipoproteins**

Ziel der Studie: Die Studie untersuchte den Einfluss von SFA und Omega-6-FS auf die postprandialen TRL-Werte.

Durchführung der Studie: 32 gesunde männliche Studienteilnehmer (davon 6% E2/3, 66% E3/3 und 28% E3/4) wurden entweder in die Gruppe mit der PUFA-reichen (Omega-6 angereicherten) oder SFA-reichen Diät randomisiert. Diese Diäten wurden 29 Tage lang durchgeführt und stellten sich wie folgt zusammen (siehe Tabelle 8):

**Tabelle 8: Zusammensetzung der PUFA- und SFA-Diät (Bergeron 1995)**

Nährstoffe	PUFA Diät	SFA Diät
Protein, % kcal	15.0 ±1.4	14.5±1.6
Kohlenhydrate, % kcal	45.0±1.8	48.5 ±2.1
Fett, % kcal	39.7±0.8	37.0±2.4
Cholesteril, mg/1000 kcal	203.0±22.4	200.0 ±17.5
Individuelle FS, % kcal		
14:0	0.67 ±0.25	2.60±0.36
16:0	6.49±0.55	10.02±0.81
18:0	3.00±0.09	4.52±0.40
16:1	0.48 ±0.17	0.53±0.04
18:1	14.06±0.54	12.04 ±0.43
18:2	13.25±0.43	4.05±0.42
18:3	0.70 ±0.25	0.43±0.08
Gesamt trans-FS % kcal	2.27±0.81	1.37±0.11
P/S ratio	1.30±0.14	0.24 ±0.01

Um die durch die Diäten induzierten Plasmalipid- und Lipoproteinänderungen zu ermitteln, wurde den Teilnehmern am Tag 0, 8, 15, 22 und 29 morgens nüchtern eine

Blutprobe entnommen. An Tag 15 wurden bei allen Teilnehmern zusätzlich, nachdem sie ihre gruppenspezifische Mahlzeit zu sich genommen hatten, die Blutwerte gemessen. An Tag 29 wurden die SFA und PUFA-Gruppen ein weiteres Mal unterteilt: die eine Gruppe ernährte sich weiterhin von PUFA oder SFA, die andere Hälfte wechselte zu der PUFA- oder SFA-Diät.

32 Probanden → 16 zur PUFA-Diät → am 29. Tag → 8 Probanden PUFA-Diät  
→ 8 Probanden SFA- Diät  
16 zur SFA-Diät → am 29. Tag → 8 Probanden PUFA-Diät  
→ 8 Probanden SFA- Diät

Ergebnis der Studie: Insgesamt waren die Plasma-TG- und TRL-Konzentrationen bei der PUFA-reichen Ernährung 30%- 40% niedriger als bei der SFA-reichen Diät, dies wurde jedoch auf die FS-Zusammensetzung der Grundlagendiät zurückgeführt. Dieser TG-reduzierende Effekt einer PUFA-Diät wurde durch eine geringere Apo B48-, Apo B100-, Apo E- und Cholesterin- Konzentration begleitet. Nach 15 und 29 Tagen der SFA-Diät war die postabsorptive Konzentration von Apo B48 und B100 höher als bei der PUFA-Diät. Die gesamt Apo E-Plasmakonzentration unterschied sich nicht signifikant in den PUFA- oder SFA-Diäten voneinander. In beiden Gruppen stieg 3h postprandial die Apo E-Konzentration der TRL um das zwei- bis dreifache an. Dieses Ereignis wurde durch ein signifikantes und vorübergehendes Absinken der Apo E Konzentration der HDL begleitet.

Kommentar: Die Apo E2/3 und Apo E3/4 wurden aus der Betrachtung genommen, da sie sich in vorangegangenen Analyse der Daten als Störfaktoren in der Interpretation der Ergebnisse zeigten. Es wurden nur die Stoffwechseländerungen der Apo E3/3 Genotypen (13 in der SFA und acht in der PUFA Gruppe) ausgewertet.

### **Zambòn, 1995, Kohortenstudie, Studie 6**

**Effects of apolipoprotein E polymorphism on the serum lipid response to a hypolipidemic diet rich in monosaturated fatty acids in patients with hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia**

Ziel der Studie: Es sollten die Auswirkungen des Apo E Polymorphismus auf die Lipidwerte bei Patienten mit einer primärer Hypercholesterinämie und gemischter HLP untersucht werden, wenn sie eine fettarme Diät mit wenigen SFA und Cholesterin und vielen MUFA erhielten.

Durchführung der Studie: Die Lipoproteinänderungen wurden bei 122 hypercholesterinämien oder kombinierten HLP-Patienten mit bekanntem Apo E-Genotyp einer „Lipid Clinic of tertiary care, universityaffiliated medical center“ untersucht. 70 Patienten (38 Männer und 32 Frauen) waren rein hypercholesterinämisch (LDL-Cholesterin-Werte über 3,9mmol/l) und 52 Patienten (42 Männer und 10 Frauen) hatten eine gemischte HLP (LDL-Cholesterin-Werte 3,9mmol/l und TG-Werte über 2,4mmol/l). Alle Patienten änderten für 12 Wochen ihrer normale Ernährungsgewohnheit (40% Fett) in eine isoenergetische Diät (31% Fett). Die Teilnehmer hatten folgende Genotypen: (E3/2: 27, E3/3: 48 und E3/4: 47).

Ergebnis der Studie: Der Gesamt-, LDL- und VLDL-Cholesterin-Wert, der TG-Wert und der Apo B-Wert konnte phänotypübergreifend bei allen Patienten gesenkt werden. Die VLDL-Cholesterin- und TG-Werte sanken jedoch bei den HLP-Patienten stärker als bei den rein hypercholesterinämischen Patienten ab. Das Ausmaß der Änderungen in den Lipoproteinkonzentrationen konnte nicht mit dem Apo E Genotypen in Zusammenhang gebracht werden.

Kommentar: Es konnte eine phänotypübergreifende (E2/3, E3/3 und E3/4) Verbesserung der Blutfettwerte unter einer fettmodifizierten Ernährung beobachtet werden. Es wurden jedoch keine homozygoten E2/2 HLP Patienten untersucht. Zudem wurde diskutiert, dass neben dem Apo E Polymorphismus weitere Faktoren, wie zum Beispiel Umweltfaktoren, das Geschlecht oder weitere Genvariationen Einfluss auf die Blutfettwerte während einer Ernährungsumstellung haben.

**Tso et al., 1998, Kohortenstudie, Studie 7**

**Effect of Apolipoprotein E Polymorphism on Serum Lipoprotein Resonse to Saturated Fatty Acids**

Ziel der Studie: Diese Studie hatte zum Ziel, den Effekt des Apo E Polymorphismus auf den Gesamt- und Lipoprotein-Cholesterin-Wert während Diäten mit unterschiedlichen SFA-Anteil zu untersuchen.

Durchführung der Studie: Die Studienteilnehmer wurden in zwei Gruppen aufgeteilt. Zu der ersten Gruppe zählten 18 premenopausale gesunde Frauen von unterschiedlichem Apo E Genotyp (drei Apo E3/2, 12 Apo E 3/3 und drei E3/4). Die zweite Gruppe bestand ebenfalls aus 18 premenopausalen gesunden Frauen (vier des Apo E3/2, zehn E3/3, drei E3/4 und eine E4/2). Beide Gruppen nahmen zu Beginn jeder fünfwöchigen Diät-Periode eine Woche lang eine Grundlagen-Diät zu sich: 40% aus Fett, davon: 11% aus 18:2, 15% aus 18:1 und 11,5% aus SFA. Die erste Gruppe nahm an der Studie I teil, sie bestand aus zwei Perioden. Die zweite Gruppe, die die Studie II bildete, bestand aus drei Perioden. Jede Intervention dauerte vier Wochen an, dazwischen lagen immer sieben Wochen Pause. Jede Intervention wurde durch eine andere SFA ergänzt. Die Grundlage einer jeden vierwöchigen Intervention bestand jeweils zu 40% aus Fett, zu 14-16% aus 18:1, zu 3-4% aus 18:2 und zu 302-328mg aus Cholesterin und somit aus ungefähr den gleichen Mengen an PUFA, MUFA und Cholesterin. Zudem zu 13-14% aus der jeweiligen „Periodenspezifischen“ SFA.

Es gab fünf verschiedenen Möglichkeiten für die SFA: 1. 8:0 + 10:0, 2. 8:0 + 12:0, 3. 8:0 + 14:0, 4. 8:0 + 16:0, 5. 8:0 + 18:0.

Ergebnis der Studie: Die Änderungen der Blutfettwerte waren während der einwöchigen Grundlagen-Diät nicht signifikant phänotypspezifisch. Apo E3/4 Genotypen zeigten während der Ernährungsmodifikation des SFA Anteils stärkere Reaktionen auf den Lipid- und Lipoproteinstoffwechsel als andere Phänotypen. So stieg bei diesen während der 16:0 Diät signifikant der Gesamt- und LDL-Cholesterin-Wert an. Die 12:0 und die 10:0 Diät bewirken bei allen Phänotypen eine signifikante Gesamt-Cholesterin-Steigerung. Die 18:0 Diät bewirkt eine Reduktion des LDL-Cholesterin-Wertes.

Kommentar: Eine Modifikation des SFA-Verhältnisses in der Ernährung hat Apo E phänotypspezifisch unterschiedlich starke Auswirkungen auf den Lipidstoffwechsel. Es wurden keine E2/2 betrachtet. Neben dem Phänotyp haben auch die verschiedenen SFA im Einzelnen unterschiedliche Auswirkungen auf den Lipoproteinstoffwechsel.

**Yang et al., 2007, Fall- Kontroll- Studie, Studie 8**

**Effect of Apolipoprotein E Genotype and saturated Fat Intake on Plasma Lipids and Myocardial Infarction in the Central Valley of Costa Rica**

Ziel der Studie: Ziel der Studie war zum einen herauszufinden, ob ein bestimmter Apo E Phänotyp mit dem Auftreten eines Herzinfarkt (HI) in Verbindung gebracht werden kann, und zum anderen, ob es einen Zusammenhang zwischen der Aufnahme von SFA und dem Auftreten eines HI gab.

Durchführung der Studie: Von 1994 bis 2004 wurden 1927 HI-Patienten mit komplementären 1927 Probanden ohne HI aus der gleichen Region verglichen. Dabei wurden ihre Ernährungsgewohnheiten dokumentiert.

Ergebnis der Studie: Die HI-Patienten ernährten sich im Schnitt fettreicher mit vermehrt SFA und weniger PUFA als die gesunden Probanden (siehe Tabelle 9). Eine vermehrte SFA Aufnahme erhöht das HI Risiko um 49%. Die Aufnahme von Cholesterin, Proteinen und der gesamten Kalorien war auch insgesamt bei den Patienten höher als bei der Kontrollgruppe. Die Probanden der Kontrollgruppe nahmen hingegen mehr Ballaststoffe und KH zu sich.

**Tabelle 9: Durchschnittliche tägliche Nahrungsaufnahme der Patienten- und Kontrollgruppe, (Yang 2007)**

Componenten	Kontrollgruppe	Herzinfarkt-Patienten
Studienteilnehmer	1927	1927
Gesamtenergie (in kcal)	2,450+/- 759	2,706+/-938
Proteine (% der Gesamtenergie)	12,9+/-2,1	13,2+/-2,2
Kohlenhydrate (% der Gesamtenergie)	55,5+/-7,2	54,4+/-7,5
Fette (% der Gesamtenergie)	31,8+/-5,8	32,3+/-5,9
Gesättigte FS (% der Gesamtenergie)	10,4+/-2,6	11,1+/-2,9
einf unges. FS (% der Gesamtenergie)	11,8+/-3,8	11,9+/-3,5
mehrf unges FS (% der Gesamtenergie)	6,2+/-2,0	6,0+/-2,0
Transfette (% der Gesamtenergie)	1,2+/-0,6	1,2+/-0,6
Cholesterin (mg/1,000kcal)	117+/-52	126+/-58
Ballaststoffe (g/1,000kcal)	10,0+/-2,5	9,5+/-2,4

Die homozygoten E4 Genträger zeigten ein höheres HI-Risiko, als die heterozygoten E4 Genträger. Unabhängig von der SFA Aufnahme konnten Apo E2-Genträger einen signifikant niedrigeren LDL-Cholesterin-Wert und Apo E4-Genträger einen signifikant höheren Gesamt-TG-Wert vorweisen als andere. Ebenso hatten die E4 die höchsten HDL-Cholesterin-Werte. Bei gesteigerter SFA Aufnahme stieg der LDL-Cholesterin-Wert bei den E4 Genträgern um 14% und bei E2 um 17% an. E2 Genträger hatten ein 2,2fach erhöhtes Risiko an einem HI zu erkranken, wenn sie sich SFA-reich ernährten, im Vergleich zu nicht E2 Genträgern, die sich nur wenig von SFA ernährten.

Kommentar: Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Interaktion zwischen den Apo E Genotypen, der SFA-Aufnahme und dem Risiko einen HI zu bekommen. Auf die vier homozygoten E2/2 wurde nicht gesondert eingegangen. Allgemein wurde verdeutlicht, dass eine SFA angereicherte Ernährung einen besonders hohen Einfluss auf den Fettstoffwechsel und das HI-Risiko bei Trägern des E2 Allels hat.

### **Howell et al., 1997, Meta Analyse, Studie 9**

#### **Plasma lipid and lipoprotein responses to dietary fat and cholesterol: a meta- analysis**

Ziel der Meta Analyse: Der Einfluss von Nahrungsfetten und Cholesterin auf den Blutfettwert wurde in den letzten 40 Jahren ausführlich untersucht. Es wurden 224 Studien analysiert um herauszufinden ob die Ergebnisse verallgemeinert werden können und ob sich die ideale Ernährung daraus herleiten lässt.

Durchführung der Meta-Analyse: Mit Hilfe des Suchsystems MEDLINE und OVID 0,3 Systems wurden 224 Studien ausgesucht. Für die Suche wurden unterschiedliche Keywords genutzt. Um lokale Studien zu finden, die nicht im PC gespeichert waren, wurden Übersichtsarbeiten und Zusammenfassungen gelesen.

Ergebnis der Meta Analyse: Es konnte zusammenfassend gezeigt werden, dass bei einer Compliance mit den damaligen Nahrungsempfehlungen (30% der Energie aus Fett, weniger als 10% von SFA und weniger als 300mg Cholesterin/Tag) der Gesamt- und LDL-Cholesterin-Spiegel um 5% im Vergleich zu einer durchschnittlichen amerikanischen Ernährungsweise gesenkt werden könnte. Die vorliegende Meta-Analyse kam zu dem



Schluss, dass die LDL-Cholesterin-Konzentration durch die Aufnahme von SFA und MUFA bestimmt werden würde, während die HDL-Cholesterin-Konzentration durch die SFA- und Gesamtfett-Aufnahme beeinflusst werden würde.

Kommentar: Die Studie behandelt nicht den Apo E Polymorphismus. Es wird deutlich, dass insbesondere das SFA – MUFA Verhältnis einen großen Einfluss auf die Blutfettwertkonzentration hat.

### **Jose M. Ordovas, 1999, Übersichtsarbeit, Studie 10**

#### **The genetics of serum lipid responsiveness to dietary interventions**

Ziel der Übersichtsarbeit: Diese Übersichtsarbeit hatte zum Ziel die Interaktion zwischen genetischen Grundlagen und dem Lifestyle, insbesondere der Ernährungsweise, auf den Plasma-TG- und Plasma-Cholesterin-Wert auszuwerten.

Durchführung der Übersichtsarbeit: Es wurden Studien zusammengefasst, die sich die letzten zehn Jahre mit diesem Thema beschäftigten. Auf die Anzahl oder die Auswahlkriterien der Studien wurden keine Angaben gemacht.

Ergebnis der Übersichtsarbeit: Eine Lifestyleänderung sollte zu den führenden Maßnahmen gehören, um die Cholesterin-Werte zu senken. Erst wenn diese nicht erfolgreich waren, sollte auf Medikamente zurückgegriffen werden. Zur Lifestyleänderung gehört u.a. eine Nahrungsumstellung. Diese beinhaltet weniger als 30% der täglichen Kalorien aus Fetten, dabei weniger als 10% aus SFA und weniger als 200-300mg Cholesterin pro Tag. Insgesamt sollten mehr komplexe KH und Ballaststoffe aufgenommen werden. Zudem wurde regelmäßig sportliche Aktivität und eine Normalisierung des Körpergewichtes empfohlen.

Die Studienteilnehmer reagierten auf eine Lebensstiländerung sehr unterschiedlich in der Auswirkung auf den Plasma-TG- und Plasma-Cholesterin-Wert. Dies ließ die Schlussfolgerung zu, dass die Gene eine entscheidende Rolle in der Intensität der Reaktion auf eine Ernährungsumstellung spielen. Meist waren der Gesamt- und der LDL-Cholesterin-Wert und der ApoB-Wert bei den E4 Phänotypen erhöht, bei E3 normal und bei E2 erniedrigt. Dabei war die Beziehung zwischen der LDL-Cholesterin-Konzentration

und der Apo E Phänotypvariation abhängig von äußeren Umwelt- und ethnischen Faktoren.

Kommentar: Eine ideale Diät war Fett- und Cholesterin-reduziert, zudem sollten vermehrt komplexe KH und Ballaststoffe (v. a. die wasserlöslichen) zu sich genommen werden. Es wurden nicht explizit Studien hervorgehoben, die sich mit dem Apo E2/2 Genotyp beschäftigten. Diese Arbeit veranschaulicht umfassend die Interaktion von genetischen- und exogenen- Faktoren auf die Blutfettwerte.

### **Masson et al., 2003, Übersichtsarbeit, Studie 11**

#### **Genetic variation and the lipid response to dietary intervention: a systematic review**

Ziel der Übersichtsarbeit: Diese systematische Übersichtsarbeit wurde erstellt, um die Auswirkung der genetischen Variation auf die Lipidwerte bei unterschiedlichen Ernährungsinterventionen zu erforschen.

Durchführung der Übersichtsarbeit: Es wurde das MEDLINE Suchprogramm genutzt, um Studien zu finden, die sich mit dem Thema der Lipid- und Lipoproteinkonzentrationsänderungen unter Nahrungsänderungen bei unterschiedlichen Apo E Genotypen beschäftigten.

Ergebnis der Übersichtsarbeit: Viele der Studien unterschieden sich in ihren Ergebnissen untereinander. Es gab Beweise dafür, dass Variationen in den Genen der Apo A-I, A-IV, B und E zu einer Heterogenität in der Lipidantwort auf Nahrungsumstellungen führten. Die Effekte der genetischen Varianten konnten allerdings nicht bei allen gleich gezeigt werden und widersprachen sich häufig.

Kommentar: Zukünftige Studien benötigen eine größere Anzahl an Probanden. Die Studien sollten besser kontrollierte Ernährungsinterventionen enthalten. Es konnte kein einheitliches Ergebnis der Apo E-Gene auf den Lipidstoffwechsel dargestellt werden.

### 6.1.2. Diskussion

Eine Ernährungsumstellung im Sinne einer qualitativen Fettmodifikation ist, ebenso wie eine quantitative Fettmodifikation (siehe Kapitel 5), befähigt, Einfluss auf den Lipidstoffwechsel zu nehmen.

Es steht in diesem Kapitel nicht die Reduktion speziell der SFA im Vordergrund, die an sich schon die Stoffwechsellage deutlich verbessert (Howell 1997, Yang 2007, Lopez-Miranda 1994), sondern insbesondere der Austausch von SFA gegen MUFA oder PUFA. Das Verhältnis von SFA zu MUFA und PUFA bestimmt die Gesamt-Cholesterinkonzentration (Howell 1997, Fisher 1983, Lewis 1981, Bergeron 1995, Zambon 1995, Sarkkine 1994).

Besonders anschaulich konnte diese Beobachtung in der umfangreichen Studie von Yadong Yang dargestellt werden. Sie zeigte, dass 1927 HI-Patienten im Vergleich zu 1927 gesunden Probanden im Schnitt mehr SFA und weniger MUFAS und PUFAS zu sich nahmen (Yang 2007).

Howell und Ordovas stellten zusammenfassend den Cholesterin-reduzierenden Effekt als ein Ergebnis der Lebensstilsänderung, v.a. in Bezug auf eine Nahrungsumstellung dar (Howell 1997, Ordovas 1999). In Kombination mit einer gesteigerten Ballaststoffzufuhr (siehe ausführlich Kapitel 8) (Lewis 1981) und vermehrter körperlicher Betätigung (siehe ausführlich Kapitel 10) (Ordovas 1999) sind die Ergebnisse noch eindrucksvoller. Entscheidend ist allerdings nicht nur der Austausch beliebiger SFA gegen MUFA oder PUFA, sondern auch die Kettenlänge der SFA (Tso 1998, Ordovas 1999, Yang 2007). Ebenso spielt die genetische Komponente in der Auswirkung der Fettmodifikation auf den Stoffwechsel eine Rolle. Es können unterschiedliche Blutfettwert-Konstellationen innerhalb der Population beobachtet werden, die auf die verschiedenen Genvarianten zurück zu führen sind (Zambon 1995).

Masson bemängelte in seiner Übersichtsarbeit, dass die von ihm untersuchten Studien, die sich auf den Zusammenhang der Fettmodifikation mit dem Apo E Polymorphismus beschäftigen, regelmäßig zu klein und somit in ihrer Aussagekraft nur begrenzt sind (Masson 2003).

Vor dem Hintergrund einer möglicherweise begrenzten Aussagekraft einer einzelnen Studie werden nachfolgend die Ergebnisse aller in diesem Kapitel untersuchten Studien gemeinsam betrachtet:

Lopez-Miranda veranschaulichte die unterschiedliche Auswirkung der SFA-Reduktion im Lipoproteinstoffwechsel bei den verschiedenen Apo E Phänotypen. Es verringerte sich bei reduzierter SFA-Aufnahme bei den E3/3 der LDL-Cholesterin-Spiegel um 14%, bei den E3/4 um 23% und bei den E3/2 um 16%, ohne dass MUFAs oder PUFAs als Ersatz dargeboten wurden (Lopez-Miranda 1994). Die Studie von Nathalie Bergeron gab Hinweise dafür, dass eine SFA-reiche Mahlzeit zu höheren Chylomikronen- und CR-Konzentrationen und zu einer langsameren Clearance dieser Lipoproteine führt als nach einer z.B. Omega-6- oder Omega-3-reichen Diät (Bergeron 1995). Auch die Aufteilung der Apo E zwischen den Lipoproteinen wird durch eine Nahrungsänderung beeinflusst. Die Studie von Fisher zeigte, dass vor allem Apo E in HDL enthalten sind. Eine Kokosfettreiche und damit SFA-reiche Ernährung bewirkte den Austausch der Apo E zu Lipoproteinen geringerer Dichte (Fisher 1983). Tsos Studie zeigte, dass Apo E im Allgemeinen vermehrt in Lipoproteinen geringerer Dichte zu finden sind (Tso 1998). Wenn die SFA in der Nahrung erhöht wird, steigt die Apo B48 und B100 Konzentration an (Bergeron 1995). Dies lässt vermuten, dass es zu einer gesteigerten Apo B48 tragenden Chylomikronensynthese kommt, die CR abgebaut und in der Leber wieder zu Apo B100 tragenden VLDL aufgebaut werden. In der Peripherie werden die VLDL wieder zu LDL abgebaut. Die LDL-Konzentration steigt.

Bei den E3/4 wird der LDL-Cholesterin-Spiegel vermutlich deswegen am stärksten gesenkt, da die Cholesterin-Absorption bei diesen auch die effektivste ist (siehe Kapitel 5). Bei den E4 steigt unter SFA-reicher Ernährung der LDL-Spiegel am stärksten an (Zambon 1995, Tso 1998). Zu einem anderen Ergebnis kam Yadong Yang. In seiner Studie wurde der LDL-Cholesterin-Spiegel durch eine SFA-angereicherte Kost bei E4 Genträger um 14% gesteigert, während bei den E2 eine Steigerung von 17% zu beobachten war (Yang 2007). Fisher et al. zeigte unabhängig von den Apo E Phänotypen, dass eine SFA-angereicherte Kost den Gesamt-, VLDL-, LDL- und HDL-Cholesterin-Spiegel, sowie den Gesamt- und VLDL-TG-Spiegel an hob (Fisher 1983).

Die verschiedenen SFA scheinen einen unterschiedlichen Einfluss auf die Rezeptoraffinität der Apo E zu haben und wirken unterschiedlich auf den Gesamt-Cholesterin-Spiegel. Tim K. Tso et al. konnten zeigen, dass z. B. die Myristinsäure (14:0) und die Palmitinsäure

(16:0) den Cholesterin-Spiegel stark erhöhen. Während dazu die Stearinsäure (18:0) kaum den Cholesterin-Wert beeinflusst. Eher konnte sogar unter einer 18:0 Diät eine Tendenz der LDL-Cholesterin-Spiegel-Reduktion beobachtet werden (Tso 1998). Die Myristinsäure wird auch in der Studie von E. A. Fisher erwähnt und es wurde dort darauf hingewiesen, dass sie den stärksten Cholesterin-hebenden Effekt hat (Fisher 1983).

Nicht alle Menschen reagieren im gleichen Maß auf die unterschiedliche SFA-Aufnahme. So wirkte sich eine Palmitinsäure (16:0)-reiche-Diät am stärksten auf den Lipid- und Lipoproteinstoffwechsel der Apo E3/4 Genträger aus. Die Gesamt- und LDL-Cholesterin-Werte stiegen signifikant an. Eine Laurinsäure (12:0)-reiche- Diät bewirkt bei allen Phänotypen eine signifikante Gesamt-Cholesterin-Steigerung (Tso 1998). Tso zitierte zusammenfassend eine Studie von Cobb und Risch, bei der das Ausmaß der SFA-Zusammenstellung in der Ernährung den stärksten Prediktor für eine Plasma-LDL-Cholesterin-Wert darstellte.

Zudem haben Umweltfaktoren und ethnische Faktoren Einfluss in den Auswirkungen einer Nahrungsumstellung auf die Blutfettwerte (Ordovas 1999).

Vielleicht haben solche Faktoren auch in der Studie von Sarkkinen et al. Einfluss auf die Studienergebnisse genommen. Denn anders als bisher erwartet, blieben die Blutfettwerte während einer fettreduzierten-Diät unverändert. Zudem reagierten bei einer MUFA-angereicherten Diät nicht die Apo E4 am stärksten auf die Nahrungsumstellung, sondern die Apo E3/3. Hier erhielten die Studienteilnehmer schriftlich detaillierte Anleitungen für die sechsmonatige Diät, denn im Hinblick auf eine schriftliche Anleitung stellt sich stets die Frage, ob die Probanden diese korrekt befolgen, bzw. richtig und gleichermaßen interpretieren können. Diesen Punkt muss man bei der Betrachtung solcher Studien beachten. Zudem war der Zeitraum von sechs Monaten sehr lang gewählt. Auch hier stellt sich die Frage nach der gewünschten Compliance der Studienteilnehmer (Sarkkine 1994).

Es wurden viele Studien zum Thema Apo E und Diät durchgeführt, mit zum Teil sehr unterschiedlichen Ergebnissen, was bei der genaueren Betrachtung der Studienteilnehmer gar nicht so überraschend ist. Sie unterschieden sich im Alter, Geschlecht und in den Ausgangswerten. All diese Variablen haben Einfluss auf die Reaktionen einer Interventionsstudie. Es ist stets auf die Populationszusammenstellung zu achten (Ordovas 1999). Auch die Übersichtsarbeit von Lindsey Masson sprach diese Probleme an. Zukünftige Studien benötigen eine größere Anzahl an Probanden. Sie sollten besser kontrollierte Ernährungsinterventionen enthalten (Masson 2003).

In den in diesem Kapitel vorgestellten Studien wurde nur wenig über den Apo E Phänotyp geforscht. Dies erschwert es, eine Aussage über die unterschiedlichen Auswirkungen des Apo E Phänotyps auf die Umstellung von SFA auf MUFA oder PUFA zu machen.

Mit einer Begründung, warum die SFA den LDL-Cholesterin-Spiegel erhöhen und umgekehrt die MUFA oder PUFA die Konzentrationen senken, halten sich die bisherigen hier bearbeiteten Studien zurück.

Die Studie von Sarkkinen et al. kam zu dem Schluss, dass eine MUFA angereicherte Diät oder eine AHA-Diät (siehe dazu Kapitel 6.1. Studie 3) die Blutfettwerte verbessern können und dabei effektiver sind, als eine reine fettreduzierte Diät (Sarkkine 1994). Die Fettreduktion kann also nicht alleine für die Lipidreduktion verantwortlich sein.

Vermutet wird allerdings in den meisten Studien, dass es durch eine qualitative Nahrungsumstellung gleichzeitig zu einer quantitativen Fettreduktion kommt. Der additive Effekt führt zu einer Reduktion der Blutfettwerte.

So begründete z.B. B. Lewis die Cholesterin-Reduktion durch die Kombination einer FS-Reduktion mit einer vermehrten Ballaststoffaufnahme und einer Umstellung von tierischen zu pflanzlichen Fetten (Lewis 1981).

## **6.2. Omega-3-FS**

Acht Studien werden im Folgenden vorgestellt, die sich mit einer Ernährungsumstellung im Sinne einer vermehrten Omega-3-FS Aufnahme beschäftigten.

### **6.2.1. Besprechung der Studien**

#### **Harris et al., 1990, Kohortenstudie, Studie 1**

##### **Fish oils in hypertriglyceridemia: a dose-response study**

Ziel der Studie: Die Auswirkung von Fischöl in unterschiedlichen Konzentrationen auf den Plasmalipid- und Lipoprotein-Wert sowie auf die Blutungszeit sollte bei hypertriglyceridämischen Patienten gemessen werden.

Durchführung der Studie: Die Studienpopulation bestand aus elf Patienten der „Lipid Disorders Clinic at the Oregon Health Sciences University“. Alle Teilnehmer wiesen eine primäre Hypertriglyceridämie auf (fünf mit Typ IV, fünf mit Typ II und einer mit Typ III). Nach einer dreiwöchigen Grundlagendiät bekam jeder der 11 Teilnehmer: 1. Sechs Wochen 15ml Fischöl pro Tag. Dann vier Wochen Pause. 2. Sechs Wochen 25ml Fischöl. Dann wieder eine vierwöchige Pause. 3. Sechs Wochen 40ml Fischöl pro Tag. Diese beinhalten 1.: 4.5g, 2.: 7.5g respektive 3.: 12g Omega-3-FS.

Ergebnis der Studie: Unter der höchsten Dosis Fischöl sank der VLDL-Cholesterin-Wert um 65%, während der LDL-Cholesterin-Wert um 28% anstieg. Bei dem Typ III sank der VLDL-Cholesterin-Wert mit steigender Fischöldosis von ursprünglich 6,55 mmol/l auf 2,45; 1,39 und dann auf 0,7mmol/l. Der TG-Wert wurde zudem bei dem Typ III bei der niedrigsten Dosis um 50%, bei der höchsten Dosis um 80%, reduziert. Insgesamt reduzierten alle Fischöl-Zusätze die TG- und Cholesterin-Konzentrationen bei allen Teilnehmern. Gleichzeitig erhöhte sich der LDL- und HDL-Cholesterin-Wert bei den Patienten.

Kommentar: Es konnte ein einzelner Typ III Patient vorgestellt werden. Die Ergebnisse geben Hinweise auf ein besonders gutes Ansprechen dieses Patienten auf eine „Fischöltherapie“. Allerdings sollten diese Ergebnisse anhand einer größeren Studie genauer belegt werden.

## **Mølgaard et al., 1990, Kohortenstudie, Studie 2**

### **Effect of fish oil treatment on plasma lipoproteins in type III hyperlipoproteinemia**

Ziel der Studie: Untersucht werden sollte die Auswirkung von Fischöl auf die Plasmalipoprotein- und die Apoprotein-Konzentration bei homozygoten E2/2 mit einer Typ III HLP.

Durchführung der Studie: Der Autor definierte eine Typ III HLP anhand der WHO wie folgt: 1. erhöhte VLDL-TG-Konzentration über 1,25mmol/l; 2. erhöhtes Verhältnis von Cholesterin zu TG in den VLDL über 0,78; 3.  $\beta$ -VLDL oder späte prä- $\beta$ -Banden der VLDL in der Agarose Elektrophorese.

Neun Patienten mit einer Typ III HLP (ohne Diabetes) bekamen über 16 Wochen täglich 15g des MaxEPA (ein Fischölpräparat reich an EPA (2,7g/d) und Docosahexaensäure (1,8g/d)). Vor und nach der Diät wurde das Fischöl gegen Olivenöl ersetzt. Die Plasmalipoprotein- und die Apoprotein-Konzentration wurden während der verschiedenen Diäten gemessen und miteinander verglichen.

Ergebnis der Studie: Der Plasma-Gesamt-Cholesterin-Wert änderte sich im Vergleich zu den Ausgangswerten unter der Olivenöl-Diät nicht. Stattdessen senkte die MaxEPA-Diät den Gesamt-Cholesterin-Wert nach acht Wochen um 14% und nach 16 Wochen um 19%. Erneut unter Olivenöl stiegen die Werte wieder auf ihre Ausgangswerte an. Gesamt-TG-Werte sanken unter der fischölrreichen Kost um 50% ab. Das VLDL-Cholesterin, -TG und -ApoB wurde um 45%, 62% und 55% reduziert. In den ersten acht Wochen der MaxEPA Diät konnte ein leichter LDL-Cholesterin- und ein LDL-ApoB-Anstieg beobachtet werden, zudem ein gesteigertes Verhältnis von LDL-Cholesterin zu -TG. Diese Beobachtung konnte nach 16 Wochen nicht mehr bestätigt werden.

Die VLDL-Elektrophoresemobilität normalisierte sich bei den meisten Teilnehmern unter MaxEPA.

Kommentar: Es konnte mit dieser Studie gezeigt werden, dass Fischöl einen senkenden Effekt auf die VLDL-Lipid- und Apoprotein-Konzentration bei den HLP Patienten hat, der jedoch variiert und nicht vorhersehbar ist.



**Masahiro Inagaki und William S. Harris, 1990, Kohortenstudie, Studie 3**

**Changes in lipoprotein composition in hypertriglyceridemic patients taking cholesterol-free fish oil supplements**

Ziel der Studie: Die Studie hatte zum Ziel, den Effekt des Fischöls auf den Lipoproteinstoffwechsel zu untersuchen.

Durchführung der Studie: Sechs hypertriglyceridämische Patienten (TG >200mg/dl, LDL-Cholesterin <170mg/dl) erhielten täglich 6g Omega-3-FS. Die Plasmalipidwerte wurden vor und nach den vier Wochen Behandlung untersucht. Änderungen der Lipoproteingröße wurde zum einen mit Hilfe einer Gel Chromatography und zum anderen mittels einer Ultrazentrifugation gemessen.

Ergebnis der Studie: Fischöl senkte signifikant den Gesamt-TG- und VLDL-Cholesterin-Wert. Zudem steigerte es die HDL-Cholesterin-Konzentration. Wenn mit der Ultrazentrifugation gemessen wurde, dann stieg unter Omega-3-FS-reicher Ernährung der LDL-Cholesterin-Wert nur leicht an. Wenn mittels Gel Filtration gemessen wurde, dann war der LDL-Cholesterin-Anstieg signifikant. Der Apo B-Wert erhöhte sich, obwohl sich die VLDL-Konzentration reduzierte.

Kommentar: Der Apo E Genotyp wird in dieser Studie nicht berücksichtigt.

Diese Studie veranschaulicht sehr eindrücklich, wie unterschiedlich die Ergebnisse bei verschiedenen Untersuchungstechniken sind. Dieses Problem zeigt sich in der vorliegenden Arbeit häufiger.

**Dalongeville et al., 1991, Kohortenstudie, Studie 4**

**Fish Oil Supplementation reduces  $\beta$ - Very Low Density Lipoprotein in Type III Dysbetalipoproteinemia**

Ziel der Studie: Das Ziel der Studie war es, folgende Hypothese zu bestätigen: Omega-3-FS reduzieren die VLDL-Synthese und die CR-Konzentration bei Typ III HLP Patienten.

Durchführung der Studie: Es wurden die Lipid- und die Lipoprotein-Reaktionen unter einer fischölreichen Ernährung von neun Typ III und neun Typ IV hyperlipämische

Patienten untersucht und verglichen. Jeder Teilnehmer erhielt täglich über 12 Wochen 6g Omega-3-FS. Vor der Intervention wurden die Gesamt-Cholesterin-, Gesamt-TG-, VLDL-TG-, LDL-Cholesterin- und die HDL-Cholesterin-Wert gemessen.

Ergebnis der Studie: Die untersuchten Parameter waren vor der Intervention bei den Patienten einheitlich. Eine fischölsreiche Ernährung war signifikant mit erniedrigten Cholesterin- (-50%), TG- (-50%) und Apo B- (-50%) Werten in Verbindung zu bringen. Dies führte bei den Typ III und Typ IV zu einer Reduktion der VLDL und reduziert das  $\beta$ -VLDL bei den Typ III.

Kommentar: Die Hypothese kann bestätigt werden: Es können die hypotriglyceridämischen Effekte von Omega-3-FS bei Typ IV und Typ III veranschaulicht werden.

#### **Minihane et al., 1999, Kohortenstudie, Studie 5**

##### **An adverse low density lipoprotein- cholesterol response to fish oil supplementation is observed in subjects with an apoE4 genotype**

Ziel der Studie: In der vorliegenden Studie sollte die Auswirkung des E4 Allels auf den Lipid Spiegel bei einer fischölsreichen Ernährung im Vergleich zu einer Grundlagendiät untersucht werden.

Durchführung der Studie: 49 männliche Probanden im Alter von 55 Jahren mit einem Atherogenen Lipoprotein Phänotyp (ALP) (mit erhöhtem nüchtern und postprandialem TG-Wert, niedrigem HDL- und hohem LDL-Wert) nahmen an der Studie teil, die aus zwei sechswöchigen Perioden bestand. In der ersten Periode wurde vermehrt Fischöl konsumiert (2,8g langkettige Omega-3-FS in 6g Öl), in der zweiten stattdessen Olivenöl. Diese beiden Abschnitte wurden durch eine Pause von 12 Wochen voneinander getrennt.

Ergebnis der Studie: Eine signifikante Reduktion von 24% des postprandialem TG-Wertes konnte durch die fischölsreiche Ernährung beobachtet werden. Allerdings gab es hierbei keinen Unterschied zwischen den Teilnehmern mit oder ohne E4. Bei den E4 Genträgern konnten zu Beginn der Studie höhere LDL-Cholesterin- und niedrigere HDL-Cholesterin-

Ausgangswerte untersucht werden. Durch die fischölreiche Ernährung stieg bei allen der LDL-Cholesterin-Wert um 15,9% und der HDL-Cholesterin-Wert sank um 7,4%.

Kommentar: Auf den Apo E2 Genotyp wurde nicht eingegangen.

### **Hsiu-Ching et al., 2000, Fall-Kontroll-Studie, Studie 6**

#### **Effect of n-3 fatty acids on the composition and binding properties of lipoproteins in hypertriglyceridemic patients**

Ziele der Studie: Die Studie verfolgte gleich mehrere Ziele:

1. Vergleich der Zusammensetzung und Aufteilung von VLDL bei gesunden Probanden und bei hypertriglyceridämischen Patienten.
2. Untersuchung, auf welche Weise die Omega-3-FS die VLDL-Subgruppen veränderte.
3. Bestimmung der Rolle der veränderten VLDL für die LDL-Konzentration und Zusammensetzung.
4. Untersuchung dahingehend, ob die Veränderung der VLDL- und LDL-Zusammensetzung einen Einfluss auf die Interaktion mit Fibroblasten hatte.

Durchführung der Studie: 14 hypertriglyceridämische Patienten (elf Männer und drei Frauen) bekamen vier Wochen lang Fischöl-Kapseln mit 1,45g Eicosapentaensäure und 1,55g Docosahexaensäure. Vor und nach der Diät wurde venöses Blut entnommen. Die Patienten wurden mit 11 normolipämischen Probanden verglichen. Die VLDL- und LDL-Konzentrationen wurden ausgewertet.

Ergebnis der Studie: Fischöl reduzierte signifikant bei den hypertriglyceridämischen Patienten den Gesamt-, VLDL- und LDL-TG-Spiegel. Ebenso sank der Gesamt- und VLDL-Cholesterin-Spiegel, während allerdings die HDL- und der LDL-Cholesterin-Spiegel anstiegen. Die Apo E-Plasma Konzentration erhöhte sich ebenfalls. Die VLDL-Subgruppen veränderten sich nicht signifikant. Vor der Fischöl-Zufuhr gingen mehr LDL der Probandengruppe eine Bindung mit den Fibroblast-Rezeptoren ein als in der Kontrollgruppe. Weitere Ergebnisse können folgender Tabelle entnommen werden:

**Tabelle 10: Plasmalipid-Werte in der Kontroll-Gruppe und der hypertriglyceridämischen Patienten vor und nach einer vierwöchigen Zusatzernährung mit Fischöl, (Hsu 2000)**

Lipid profile	Kontroll-Gruppe (n = 11)	Hypertriglyceridämische Patienten (n = 14)	
		Vorher	Nachher
Triacylglycerol (mmol/L)			
Total	1,50 ± 0,29	5,22 ± 1,68	2,52 ± 0,59
VLDL	0,77 ± 0,11	3,78 ± 1,59	1,69 ± 0,23
LDL	0,45 ± 0,09	0,63 ± 0,10	0,41 ± 0,06
HDL	0,20 ± 0,04	0,18 ± 0,07	0,17 ± 0,09
Cholesterol (mmol/L)			
Total	5,40 ± 0,49	6,33 ± 0,67	5,79 ± 0,54
VLDL	0,54 ± 0,20	1,52 ± 0,23	0,69 ± 0,18
LDL	2,89 ± 0,54	3,33 ± 0,49	3,51 ± 0,25
HDL	1,47 ± 0,23	1,03 ± 0,20	1,16 ± 0,15
Phospholipid (mmol/L)	2,49 ± 0,24	3,66 ± 0,28	3,20 ± 0,16
Apolipoprotein A-I (µmol/L)	39,28 ± 6,75	37,14 ± 12,50	38,92 ± 7,50
Apolipoprotein B (µmol/L)			
Total	1,76 ± 0,34	2,05 ± 0,43	2,27 ± 0,50
VLDL	0,32 ± 0,11	0,65 ± 0,22	0,51 ± 0,25
LDL	1,27 ± 0,22	1,17 ± 0,18	1,36 ± 0,32
Apolipoprotein c-II (µmol/L)			
Total	5,39 ± 1,34	6,74 ± 2,02	6,51 ± 2,24
VLDL	3,48 ± 1,23	4,72 ± 1,23	3,59 ± 1,01
Apolipoprotein E (µmol/L)			
Total	1,55 ± 0,20	2,02 ± 0,47	1,82 ± 0,47
VLDL	0,73 ± 0,11	1,34 ± 0,35	1,02 ± 0,23

Kommentar: Die Kontrollgruppe nahm nicht an der Intervention teil. Sie dienten nur dem Vergleich der durchschnittlichen Ausgangswerte. Der Apo-E-Phänotyp wurde nicht bestimmt. Interessant für die Arbeit ist die verbesserte Stoffwechsellage der hypertriglyceridämischen Patienten unter einer Fischölsubstitution.

#### **Minihane et al., 2000, Fall-Kontroll-Studie, Studie 7**

#### **Apo E Polymorphism and Fish Oil Supplementation in Subjects with an Atherogenic Lipoprotein Phenotype**

Ziel der Studie: Die Auswirkung von Fischöl auf die Dyslipidämie von ALP-Studienteilnehmern sollte in dieser Studie untersucht werden, ebenso wie der Effekt von Apo E auf das Lipidprofil und die Lipoproteinantwort.

Durchführung der Studie: 50 Männer mit einem ALP (BMI von 22-35kg/m<sup>2</sup>, TG-Spiegel 1,5 bis 4,0mmol/l und HDL<1,1mmol/l und erhöhten LDL-Werten; vergleiche Studie 5) bekamen jeweils für sechs Wochen entweder Fischölkapseln (3,0g Eicosapentaensäure und 3,0g Docosahexaensäure) oder Olivenölkapseln. Dazwischen lagen 12 Wochen Pause. Acht Probanden hatten den E2/3 Genotyp, 22 E3/3 und 20 E3/4 oder E4/4.

Ergebnis der Studie: Fischöl reduzierte den nüchternen TG-Wert um 35% und den postprandialen TG-Wert um 26%. Es gab keine zu beobachtende HDL-Cholesterin-Veränderungen. E2-Genträger wiesen im Vergleich zu Nicht-E2-Genträgern eine deutliche Reduktion des postprandialen TG-Wertes und einen Anstieg der LPL-Aktivität auf. Apo E4-Genträger hatten einen signifikanten Anstieg des Gesamt-Cholesterins und tendierten eher zu einer Reduktion des HDL-Cholesterins im Vergleich zu den E3/3.

Kommentar: Die Studie zeigte, dass die fischölsreiche Kost einen Einfluss auf die Blutfettwerte der ALP hatte, ebenso beeinflusste aber auch der Apo E Genotyp die Auswirkung. Es wurden die heterozygoten Apo E2/3 betrachtet.

### **William S. Harris, 1989, Übersichtsarbeit, Studie 8**

#### **Fish oils and plasma lipids and lipoprotein metabolism in humans: a critical review**

Ziel der Übersichtsarbeit: Die Studie beabsichtigte, die Auswirkung der Omega-3-FS auf Plasmalipide und Lipoproteine zu untersuchen.

Durchführung der Übersichtsarbeit: Es wurden eine Reihe von Studien untersucht, die sich mit den Plasmalipid- und Lipoproteinspiegel in einer Gruppe von Eskimos beschäftigten und diese Ergebnisse mit den Werten von gleichaltrigen und gleichgeschlechtlichen Dänen verglichen. Zudem wurden noch viele weitere Studien untersucht und untereinander verglichen.

Ergebnis der Übersichtsarbeit: Bei Eskimos war der Cholesterin-Wert im Vergleich zu den Dänen um 21%, der TG-Wert um 63%, der VLDL-Wert um 76% und LDL-Wert 12 % niedriger. Das HDL war bei Eskimos 50% höher. Ähnliche Änderungen konnten untersucht werden, wenn Nicht-Eskimos große Mengen Fischöl zu sich nahmen. Allerdings konnten weiterhin große Unterschiede zwischen Eskimos und Menschen aus

Industrienationen untersucht werden. Z.B. nehmen tägliche Lebensumstände wie das Rauchen, die sportliche Aktivität und die Menge des Alkoholkonsums ebenso wie die Gene Einfluss auf den Lipidstoffwechsel. Viele Studien zeigten, dass bei Omega-3-FS-reicher Ernährung eine Senkung des Cholesterin- und LDL-Spiegels und eine deutliche Reduktion des TG-Wertes die Folge sein können. Es kommt zu keiner Änderung des HDL-Cholesterin-Wertes.

Kommentar: Die Studien sind sehr allgemein gehalten. Es wird sich nicht auf den Apo E Phänotypen bezogen. Allerdings ist in der Gesamtheit dieser Studien zusammengefasst, dass Omega-3-FS einen starken Einfluss auf den Lipidstoffwechsel hat.

### 6.2.2.Diskussion

Der hypotriglyceridämische Effekt des Fischöls ist schon länger bekannt. Populationsstudien ergaben, dass Eskimos, die sich vorrangig von Fisch ernähren, ein insgesamt erniedrigtes Risiko haben, an Arteriosklerose zu erkranken. Nach genaueren Untersuchungen konnte William S. Harris in seiner Übersichtsarbeit herausfinden, dass dies nicht nur an den großen Mengen des täglichen Fischverzehrtes lag, sondern vermutlich auch an den Genen, wobei William S. Harris sich nicht auf den Apo E Phänotypen bezog. Hinzu kommt der Lebenswandel mit ausreichender Bewegung, weniger Alkohol und Rauchen im Vergleich zu den Menschen der Industrienationen.

Fest steht, dass bei Eskimos ein um 21% niedrigerer Cholesterin-Wert, ein um 63% niedrigerer TG-Wert, ein um 76% niedrigerer VLDL- und um 12 % niedrigerer LDL-Wert im Vergleich zur dänischen Bevölkerung beobachtet werden konnte. Der HDL-Wert war bei Eskimos 50% höher (Harris 1989).

Die qualitative Nahrungsmodifizierung nimmt deutlich Einfluss auf die Blutfettwerte. Es wurde in allen Studien einheitlich veranschaulicht, dass eine vermehrte Fischölaufnahme eine Reduktion des Gesamt- und VLDL-TG-Wertes zur Folge hatte, ebenso wie eine Reduktion des Gesamt-Cholesterin- und VLDL-Cholesterin-Spiegels. Eine Ausnahme machte der LDL-Cholesterin-Wert, der sich durch eine Omega-3-angereicherte Kost erhöhte (Harris 1990, Mølgaard 1990, Dallongeville 1991, Minihane 1999, Hsu 2000, Harris 1989 und Minihane 2000). Es konnte im Laufe der Jahre eine Entwicklung in der Begründung für diese Phänomene beobachtet werden, die im Folgenden aufgezeigt werden sollen.

Um die steigende LDL-Konzentration zu erklären, bezogen sich Harris et al. auf eine vorherige Studie von 1988. Darin stand beschrieben, dass Fischöl keinen Einfluss auf die LPL-Aktivität oder die hepatische TG Lipase hat, weswegen eine gesteigerte Clearance keine Begründung für den hypotriglyceridämischen Effekt von Fischöl sein konnte. Demnach musste das VLDL über einen anderen Weg gesenkt werden. Wenn es nicht vermehrt aufgenommen wurde, dann musste es vermindert produziert werden. Allerdings schien es paradox, dass eine verminderte VLDL-Synthese gleichzeitig zu einer vermehrten LDL-Konzentration führen konnte. Dafür wurden mehrere Begründungen gesucht: zum einen soll das Fischöl die LDL-Rezeptoraffinität der LDL verändern, zum anderen sollen die LDL-Rezeptoren durch Fischöl weniger Liganden der Lipoproteine binden können,

was beides zu einer herabgesetzten LDL-Aufnahme führt (Harris 1990). Eine weitere Vermutung von Harris bestand darin, dass es vielleicht an der gesteigerten SFA-Aufnahme, die mit dem Fischöl aufgenommen wurde, lag, weswegen der LDL-Cholesterin-Spiegel erhöht wurde. Allerdings konnte in einer anderen Studie gezeigt werden, dass auch eine Omega-3-FS-Aufnahme den LDL-Cholesterin-Spiegel erhöhte, ohne dass vermehrt Cholesterin oder SFA aufgenommen wurde (Harris 1990).

Im Jahr 1991 vermutete Dallongeville hinter der Reduktion des VLDL- und CR-Wertes durch Fischöl ebenfalls verschiedene Mechanismen. An erster Stelle wurde die Reduktion der TG-Synthese und VLDL-Produktion genannt, wie auch schon Harris vermutete. Durch die reduzierte VLDL-Konzentration werden die Chylomikronen vermehrt aufgenommen. Zudem modifiziert Fischöl die VLDL- und Chylomikronen-Komposition insoweit, als dass sie bessere Substrate für die LPL oder rezeptorvermittelte Aufnahme werden. Dies verursacht den gesteigerten Metabolismus (Dallongeville 1991). Minihane beschrieb 1999 die Reduktion auch dadurch, dass weniger VLDL synthetisiert werden. Zudem beschrieb sie ebenso, wie Dallongeville, dass die Chylomikronen und VLDL eventuell bessere Substrate für die LPL oder den Leber-Rezeptor werden und darüber besser aufgenommen werden (Minihane 1999).

In der Studie von Inagaki et al. wurde eine ganz neue Begründung abgegeben, weswegen die LDL-Konzentration erhöht ist, obwohl der VLDL-Wert reduziert ist: Es wird davon ausgegangen, dass die LDL keine Remnants der VLDL sind, sondern direkt von der Leber mit der gleichen Dichte wie VLDL-Remnants abgegeben wurden. Dies ist der Grund dafür, weswegen Omega-3-FS nicht den LDL-Wert senken. Die FS bewirken also eine Synthese von TG-armen VLDL-Partikeln, die dann direkt die LDL-Synthese darstellen (Inagaki 1990).

Ein Jahr später versuchte auch Hsiu-Ching das Problem zu lösen, kam aber zu wenigen Ergebnissen (Hsu 2000).

Minihane veröffentlichte 2001 eine weitere Studie, in der sie einen 15% Anstieg der LPL-Aktivität als Folge auf eine fischölsreiche Ernährung zeigen konnte. Allerdings bestätigten nicht alle Teilnehmer eine solche Erhöhung, weswegen sie sich auf andere Studien berief. Zum einen auf Zampelas et al., die neun Stunden nach einer fischölsreichen Kost eine erhöhte LPL-Aktivität bei den Probanden beobachten konnten. Und Minihane bezog sich auf Harris et al., der nach einer dreiwöchigen Studie, in der die Probanden täglich 5g Fischöl zu sich nahmen, eine 62%ige Erhöhung der LPL-Aktivität feststellte. Für diese Erhöhung der endogenen LPL-Aktivität können mehrere Mechanismen in Frage kommen:



Zum Beispiel eine Veränderungen in der LPL-Genexpression oder durch einen vermehrten Transport von neusynthetisierten LPL in die Blutgefäßwand (Minihane 2000). Die Ergebnisse von Minihane kommen den neusten Erkenntnissen schon näher als die der vorherigen Studien.

Wie unter Kapitel 1.2. erwähnt, stellt die Omega-3-FS nach neueren Erkenntnissen ein Ligand für einen Transkriptionsfaktor dar. Diese können vermehrt die LPL produzieren, was die Umwandlung von VLDL zu LDL beschleunigt, die VLDL-Konzentration erniedrigt und die LDL-Konzentration damit erhöht. Zudem ist die LPL ein Cofaktor für die Lipoproteinaufnahme über den LRP-Rezeptor bei E2 tragenden Menschen. Minihane vermutete damals schon, dass Fischöl die Rezeptorbinungsaffinität bei E2 tragenden Lipoproteinen verbessert.

Dadurch konnten vor allem bei den Typ III HLP Patienten durch eine Substitution von Fischöl eine Verbesserung der Stoffwechsellage beobachtet werden. Der alternative Weg kann mit Hilfe der LPL wieder greifen. Die Studie von William Harris zeigte durch eine Zufuhr von 12g Fischöl pro Tag über sechs Wochen eine Reduktion des VLDL-Cholesterin-Wertes um 65%. Ebenfalls gesenkt werden konnte der TG-Wert um bis zu 80%. Der LDL-Cholesterin-Wert hingegen stieg um ungefähr 28% an (Harris 1990). Wie schon erwähnt, verhielt es sich so in den meisten Studien (Mölgaard 1990).

Mölgaard beobachtete ebenfalls, dass unter einer fischölreichen Ernährung die  $\beta$ -VLDL stark reduziert wurden. Seine Behauptung, dass selektiv weniger  $\beta$ -VLDL unter Fischöl produziert werden würden, konnte er nicht begründen. Des Weiteren vermutete er eine gesteigerte Aufnahme der  $\beta$ -VLDL aus dem LDL Bereich. Die Kombination aus beidem schien ihm für sinnvoll (Mölgaard 1990). Auch beobachtete Dallongeville, dass sich die  $\beta$ -VLDL bei dem Typ III HLP wieder normalisierte. Er vermutete eine verbesserte E2-Bindungsaffinität (Dallongeville 1991). Mit dieser Vermutung lag er damals nicht verkehrt. Auch hier konnten Ereignisse beobachtet werden, die in der damaligen Zeit nicht ausreichend geklärt werden konnten.

Nach heutigem Wissenstand werden durch Omega-3-FS vermehrt Enzyme gebildet, die den Fettstoffwechsel steigern und die Synthese solcher Enzyme gehemmt, die den Fettstoffwechsel hemmen (siehe Kapitel 1.2.). Für die Typ III HLP ist es wichtig, dass die LPL als Cofaktor für den alternativen Weg wieder funktioniert. Diese werden durch die Omega-3-FS, unabhängig davon, ob eine IR besteht, vermehrt synthetisiert. Dadurch

werden vermehrt VLDL, auch jene, die sich im Bereich der  $\beta$ -Bande einer Serumelektrophorese aufhalten, zu LDL abgebaut. Zudem können Lipoproteine wieder vermehrt über den LRP-Rezeptor aufgenommen werden.

Abschließend wird auf die Studie von Inagaki hingewiesen: die Mess- und Auswertungsproblematik wird erneut veranschaulicht. Zwei verschiedenen Messverfahren ergeben zwei unterschiedliche Ergebnisse. Wurde das Plasma nach Omega-3-FS-reicher Ernährung ultrazentrifugiert, so war ein nur leichter Anstieg der LDL-Cholesterin-Konzentration zu erkennen. Wenn das Plasma mittels Gel Filtration ausgewertet wurde, dann war der LDL-Cholesterin-Anstieg sogar signifikant (Inagaki 1990).

### **6.3. Kernaussage**

Häufig kommt es während einer qualitativen Fettmodifikation gleichzeitig auch zu einer quantitativen Fettmodifikation. So kann der falsche Eindruck entstehen, dass die Qualität zum gewünschten Ergebnis führt, in Wirklichkeit aber die Quantität im Vordergrund steht. Ein eindeutig qualitatives Ergebnis auf die Blutfettwerte ist bei der gesteigerten Omega-3-FS-Aufnahme zu beobachten. Die Erklärung liegt in der gesteigerten LPL, die auch der Grund für die hypolipämische Eigenschaften von MUFA oder PUFA zu sein scheint. Durch die LPL wird der Fettstoffwechsel beschleunigt, vor allem bei den Typ III HLP Patienten, sodass die Lebensstiländerung in Form einer quantitativen Fettmodifikation, insbesondere die vermehrten Omega-3-FS Aufnahme, eine geeignete Therapieoption darstellt.

### 6.4.1 Studienübersicht MUFA, PUFA und SFA

Studiennummer	Studie 1	Studie 2
Studienname, Autor, Zeitschrift und Erscheinungsjahr	Towards an improved lipid-lowering diet: additive effects of changes in nutrient intake; Lewis; Lancet; 1310-1313; 1981	Independent effects of dietary saturated fat and cholesterol on plasma lipids, lipoproteins, and apolipoprotein E; Fisher; Journal of Lipid Research; Vol. 24; S. 1039-1048; 1983
Art der Studie	Kohortenstudie	Kohortenstudie
Teilnehmeranzahl	12 gesunde ♂	9 normolip. ♂, 5x E3/3, 3x E3/2, 1x E3/4.
Dauer	4x 5 Wochen	2x 18 Wochen. 1 Monat Pause
Studiendurchführung	4 verschiedene Diäten (A, B, C, D), siehe dazu Tabelle 6. Untersucht wurden die Werte des Cholesterins, TG, HDL-Cholesterins, LDL-Cholesterins und VLDL-TG.	2 Diäten. Formula Diät als Grundlage (15% Eiweiß, 54% Glukose und 31% Fett). Zu der Formula Diät wurde während der Diät Nr.1 9 Tage Maisöl, dann 9 Tage Maisöl plus 1g/Tag Cholesterin hinzugefügt. Diät Nr.2 wie Nr.1, statt Maisöl Kokosöl. An den letzten 3 Tagen jedes Abschnitts BE. Gemessen wurden VLDL, IDL und LDL, HDL, Cholesterin, TG und Apo E Genotyp.
Hypothese	Der Effekt von Nahrungsumstellungen auf den Cholesterin-SW ist letztendlich additiv.	Nicht explizit erwähnt.
Ziel der Studie	Es sollte eine Diät entwickelt werden, die das lipoproteininduzierte Arteriosklerosisrisiko reduziert.	Der Effekt von SFA und Cholesterin auf den Plasmafett-, Lipoprotein- und Apo E-Spiegel wurde untersucht.
Ergebnis	Je besser das Verhältnis von PUFA zu SFA, desto stärker lässt sich eine Verbesserung im Stoffwechsel erkennen. Serum-Cholesterin-Wert ist während der 3 modifizierten Diäten erniedrigt. Während Diät C war der Serum-Cholesterin-Wert der niedrigste. LDL-Cholesterin-Wert bei Diät C und D niedriger als bei A und B. Der TG-Wert war bei der Diät D am niedrigsten. Die VLDL-TG-Werte sanken in Diät C um 19% und in Diät D um 38%. Während der Diäten B, C und D sank der HDL-Cholesterin-Wert im Vergleich zur Diät A stärker ab.	Die Art des Öls hatte einen sig. Effekt auf den Fett- und Lipoproteinspiegel. Kokosöl hatte im Vergleich zum Maisöl einen steigernden Effekt auf den TC-, VLDL-, IDL-, LDL- und HDL-Cholesterin-Wert sowie auf den VLDL-TG-Wert und die Gesamt-, VLDL-, IDL- und LDL-Apo E-Werte. SFA steigert den TTG-Wert. PUFA, auch wenn sie mit hohen Mengen an Cholesterin hinzugefügt werden, senken den Cholesterin-Spiegel. SFA haben einen Cholesterin-steigernden Effekt.
Kommentar	Eine Modifikation der Fettaufnahme verbessert den Blutfettwert. Eine gesteigerte Ballaststoffaufnahme reduziert das Risiko einer KHK.	Kokosöl besteht zu 77% aus SFA und nur zu 8% aus PUFA. Maisöl besitzt mehr PUFA. Vor allem die Linolsäure, auch ω-6-FS genannt, gehört zu den essentiellen FS. Es wird nicht weiter auf Apo E Phänotypen eingegangen.

Studennummer	Studie 3	Studie 4
Studienname, Autor, Zeitschrift und Erscheinungsjahr	Long- term effects of three fat modified diets in hypercholeserolemic subjects; Sarkkine; Atherosclerosis; Vol. 105; S. 9-23; 1994	Effects of apolipoprotein E phenotype on diet-induced lowering of plasma low density lipoprotein cholesterol; Lopez-Miranda; Journal of Lipid Research; Vol. 35; S. 1965-1975; 1994
Art der Studie	Kohortenstudie	Kohortenstudie
Teilnehmeranzahl	169 Teilnehmer	133 Probanden
Dauer	6 Monate	6 Wochen plus 24 Wochen
Studiendurchführung	1. die Kontroll-Diät mit 35/14:10:4 (Energie des Gesamtfett/SFA:MUFA:PUFA) 2. American-Heart-Association (AHA)-Diät mit 32/10:8:8 (siehe Kontroll-Diät 1.) 3. MUFA-angereicherte Diät mit 34/11:11:5 (siehe Kontroll-Diät 1.) 4. fettreduzierte Diät mit 30/12:8:3 (siehe Kontroll-Diät 1.). Lipid- und Lipoproteinkonzentrationen wurden gemessen.	Die Empfehlung der NCEP lautet, das Gesamtfett um 30% und die SFA um 10% der Gesamtenergie zu reduzieren und weniger als 300mg/Tag Cholesterin aufzunehmen, um die Plasma LDL-Cholesterin-Konzentration und damit das KHK Risiko zu senken. Es wurde eine NCEP-Diät (26% Fett, 8% gesättigten FS, 201mg/Tag Cholesterin) mit einer amerikanischen-Diät (39% Fett, 15% SFA 435mg/Tag Cholesterin) verglichen und die LDL-Cholesterin-Reduktion dabei gemessen.
Hypothese	Nicht explizit erwähnt.	Nicht explizit erwähnt.
Ziel der Studie	Der Langzeiteffekt 4 verschiedener Diäten unterschiedlicher FS-Zusammenstellung auf den Lipid- und Lipoproteinspiegel wurde untersucht. Die Auswirkung des Apo E auf die verschiedenen Diäten wurde analysiert.	Es sollten die Empfehlungen des National Cholesterol Education Program (NCEP) und dabei der Einfluss des Apo E Polymorphismus untersucht werden.
Ergebnis	LDL-Cholesterin sank bei der 2. Diät um 6,3%, bei der 3. Diät um 6,2%. Moderate Mengen an MUFA oder PUFA als Teil einer natürlichen Diät steigerten nicht das HDL-Cholesterin. Blutfettwerte blieben während der fettreduzierten-Diät unverändert. In der MUFA- angereicherten Diät konnte nur bei den E3/3 eine Reduktion des LDL-Cholesterins beobachtet werden. Während der AHA-Diät sank das LDL-Cholesterin sowohl bei den E3 als auch bei den E4.	LDL-Cholesterin-Wert konnten bei 60 E3/3 um 14%, bei 10 E3/4 um 23% und bei 13 E3/2 um 16% reduziert werden. ♂ E3/4 wiesen eine sig. stärkere Reduktion auf als ♂E3/3. Auch bei den ♀ konnte eine stärkere Reduktion bei den E4/3 als bei den E3/3 beobachtet werden.
Kommentar	Diäten 2. und 3. sind effektiver in der Reduktion der Blutfettwerte als eine reine Fettreduktion wie die 4. Diät.	Apo E Phänotyp beeinflusst die LDL-Cholesterin-Reduktion bei einer Diät. ♂ mit E4 reagieren stärker als alle andere.

Studiennummer	Studie 5	Studie 6
Studienname, Autor, Zeitschrift und Erscheinungsjahr	Influence of Diets Rich in saturated and Omega-6 Polyunsaturated Fatty acids on the postprandial Responses of Apolipoproteins B-48, B-100, E, and Lipids in Triglyceride-Rich Lipoproteins; Bergeron; American Heart Association; Vol. 15; S. 2111-2121; 1995	Effects of apolipoprotein E polymorphism on the serum lipid response to a hypolipemic diet rich in monosaturated fatty acids in patients with hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia; Zambón; American Journal of Clinical Nutrition; Vol. 61; S. 141-148; 1995
Art der Studie	Kohortenstudie	Kohortenstudie
Teilnehmeranzahl	32 gesunde ♂ (davon 6% E2/3, 66% E3/3 und 28% E3/4)	70 mit Typ IIa respektive 52 mit einer Typ IIb Hyperlipidämie
Dauer	29 Tage	12 Wochen
Studiendurchführung	Lipid-, Lipoprotein-, die postprandiale Apo B100- und Apo B48- Konzentration wurden gemessen. Um die Plasmalipid- und Lipoprotein-Änderungen zu ermitteln, wurde am Tag 0, 8, 15, 22 und 29 morgens nüchtern eine BE entnommen. Am Tag 29 wurden die Teilnehmer noch einmal in zwei Gruppen unterteilt. Die eine Gruppe ernährte sich von der PUFA- die andere von der SFA-Diät.	Die Lipoproteinänderungen wurden untersucht. Probanden änderten für 12 Wochen ihre normale Ernährungsgewohnheit (40% Fett) in eine isoenergetische Diät (31% Fett). Die Teilnehmer hatten folgende Genotypen: (E3/2:27, E3/3:48 und E3/4:47).
Hypothese	Nicht explizit erwähnt.	Nicht explizit erwähnt.
Ziel der Studie	Ziel bestand darin herauszufinden, wie sich der Chylomikronen- und VLDL-Stoffwechsel bei einer Diät reich an SFA im Vergleich zu einer Diät angereichert mit $\omega$ -6-FS verändert.	Auswirkung unterschiedlicher Apo E Genotypen auf die Lipidwerte bei hypolipämischen Diät (reich an MUFA und niedrig in SFA) sollten untersucht werden.
Ergebnis	Nach 15 und 29 Tagen der Diät war die postabsorptive Konzentration von Apo B48 und B100 bei der SFA-Diät höher als bei der PUFA-Diät. Bei beiden Gruppen war der TRL Apo B48- und TG-Anstieg nach einer SFA-Ernährung höher als nach einer PUFA-Ernährung.	Der TC-, LDL- und VLDL- Cholesterin-Wert, der TG-Wert und der Apo B Wert konnte unabhängig von den Phänotypen gesenkt werden. Der TG- und VLDL-Cholesterin-Wert sank jedoch bei den Typ IIb stärker als bei Typ IIa. Die Änderungen in den Lipoproteinkonzentrationen waren unabhängig vom Phänotyp.
Kommentar	Aufteilung der E2/3 und E3/4 auf die Untergruppen ist unklar. Bekannt ist, dass 8 E3/3 an der PUFA angereicherten Diät teilnehmen und 13 in der SFA angereicherten Diät. Keine Aussagen über E2/3 oder E3/4. Keinen Beweis dafür, dass SFA oder $\omega$ -6-PUFA in der Ernährung die Clearance der CR beeinflussen.	Außer des Apo E Polymorphismus' müssen noch andere Faktoren, wie zum Beispiel Umweltfaktoren oder weitere Genvariationen, vorhanden sein, die die verschiedenen Auswirkungen einer Nahrungsumstellungen auf die Blutfettwerte erklären.

Studiennummer	Studie 7	Studie 8
Studienname, Autor, Zeitschrift und Erscheinungsjahr	Effect of Apolipoprotein E Polymorphism on Serum Lipoprotein Response to Saturated Fatty Acids; Tso; Lipids; Vol.33; Nr.2; S. 139-148; 1998	Effect of Apolipoprotein E Genotype and saturated Fat Intake on Plasma Lipids and Myocardial Infarction in the Central Valley of Costa Rica; Yang; Human Biology; Vol.79; Nr.6; S.637-647; 2007
Art der Studie	Kohortenstudie	Fall-Kontroll-Studie
Teilnehmeranzahl	Gruppe 1: 18 premenopausale gesunde ♀ (3xE2/3, 12x 3/3, 3x 3/4). Gruppe 2: 18 premenopausale gesunde ♀ (4xE2/3, 10xE3/3, 3xE3/4, 1xE4/2).	1927 HI-Patienten wurden mit komplementären 1927 Probanden ohne HI verglichen
Dauer	Jede Diät-Periode 5Wochen (1Woche Grundlagendiät plus 4Wochen Interventionsdiät), dazwischen 7Wochen Pause.	Über insgesamt 10 Jahre.
Studiendurchführung	Grundlagen-Diät: 40% Fett, (11% in 18:2, 15% in 18:1 und 11,5% in SFA). Gruppe 1= Studie I (aus 2 Diät-Perioden), Gruppe 2= Studie II (aus 3 Diät-Perioden). Die Grundlage einer jeden Interventionsdiät bestand jeweils zu 40% aus Gesamt-Fett, zu 14-16% aus 18:1, zu 3-4% aus 18:2 und zu 302-328mg aus Cholesterin. Zu 13-14% aus der jeweiligen „Periodenspezifischen“ SFA. Es gab 5 verschiedene Möglichkeiten für die SFA: 1. 8:0 + 10:0, 2. 8:0 + 12:0, 3. 8:0 + 14:0, 4. 8:0 + 16:0, 5. 8:0 + 18:0.	Die Ernährungsgewohnheiten wurden dokumentiert und verglichen.
Hypothese	Nicht explizit erwähnt.	Nicht explizit erwähnt.
Ziel der Studie	Der Effekt des Apo E Polymorphismus auf den TC- und Lipoprotein-Cholesterin-Wert bei Diäten mit unterschiedlichen SFA wurde erforscht.	Konnte der Apo E Phänotyp mit einem HI-Risiko assoziiert werden? Gab es eine Verbindung zwischen der SFA-Aufnahme und dem Auftreten eines HI?
Ergebnis	Apo E 3/4 zeigten auf bestimmte SFA-Veränderungen die stärksten Reaktionen auf den Lipid- und Lipoproteinstoffwechsel. So stieg bei diesen während der 16:0 Diät sig. der TC- und LDL-Cholesterin-Wert an. Die 12:0 und die 8:0 + 10:0 Diät bewirkten bei allen Phänotypen eine sig. TC-Steigerung. Die 18:0 Diät bewirkte eine Reduktion des LDL-Cholesterin-Wertes.	HI-Patienten ernährten sich im Schnitt fettreicher mit vermehrt SFA und weniger PUFA als die Gesunden (siehe Tabelle 9). Cholesterin-, Protein- und Kalorien-Aufnahme war insgesamt höher bei den Patienten als bei der Kontrollgruppe. Gesunde nahmen mehr Ballaststoffe und KH zu sich. Es gab keinen sig. Unterschied bei der Genotypfrequenz zwischen Fall- und Kontroll-Gruppe. E4/4 hatten ein erhöhtes HI-Risiko. Bei heterozygoten E4 Träger, war das Risiko nicht mehr erhöht. Der HDL-Cholesterin-Wert war bei E4 erhöht, niedrigere HDL-Cholesterin-Werte wurden bei E2 dokumentiert. Die Apo E2 Genträger konnten sig. niedrigere LDL-Cholesterin-Werte als andere vorweisen. E4 hatten einen sig. höheren TTG-Wert, ganz unabhängig von ihrer SFA Aufnahme. Bei gesteigerter SFA Aufnahme stieg der LDL-Cholesterin-Wert bei den E4 Genträgern um 14% und bei E2 um 17% an.
Kommentar	Die Ergebnisse beider Untersuchungen weisen darauf hin, dass die Reaktion der Lipoproteinzusammensetzung von den verschiedenen SFA abhängig ist und dass diese Reaktionen von den Apo E Polymorphismen geregelt werden. Speziell wenn 14:0, 16:0 oder 18:0 FS konsumiert werden.	Die Ergebnisse zeigen eine sig. Interaktion zwischen den Apo E Genotypen, der SFA-Aufnahme und dem Risiko einen HI zu bekommen.

Studiennummer	Studie 9	Studie 10
Studienname, Autor, Zeitschrift und Erscheinungsjahr	Plasma lipid and lipoprotein responses to dietary fat and cholesterol: a meta- analysis; Howell; Am J Clin Nutr; Vol. 65; S. 1747-1764; 1997	The genetics of serum lipid responsiveness to dietary interventions; Ordovas; Proceedings of the Nutrition Society; Vol. 58; S. 171-187; 1999
Art der Studie	Meta Analyse	Übersichtsarbeit
Sudienzahl	244 Studien	Unbekannte Studienanzahl
Dauer	Unklar.	Unklar.
Studiendurchführung	Mit Hilfe des Suchsystems MEDLINE und OVID 0,3 Systems wurden Studien ausgesucht. Für die Suche wurden unterschiedliche Keywords genutzt. Um lokale Studien zu finden, die nicht im PC gespeichert waren, wurden Übersichtsarbeiten und Zusammenfassungen gelesen.	Es wurde eine Zusammenfassung verschiedener Studien verfasst, wobei weder Angaben zur Anzahl der Studien, noch zum Auswahlprozess gemacht wurden.
Hypothese	Nicht explizit verfasst.	Nicht explizit verfasst.
Ziel der Studie	Es wurde versucht herauszufinden, ob Ergebnisse verschiedener Studien aus 40 Jahren Forschung verallgemeinert werden können und sich daraus bestimmte Eingriffe in die Ernährungserziehung herleiten lassen.	Diese Übersichtsarbeit hatte zum Ziel aus verschiedenen wissenschaftlichen Arbeiten die Interaktion zwischen genetischen Hintergründen und dem Lifestyle, insbesondere angesichts der Ernährungsweise und der Auswirkungen auf den Plasma-TG- und Plasma-Cholesterin-Wert, auszuwerten.
Ergebnis	Prognosen besagten, dass bei einer Compliance mit Nahrungsempfehlungen (30% der Energie aus Fett, weniger als 10% von SFA und weniger als 300mg Cholesterin/Tag) der TC- und LDL-Cholesterin-Spiegel um 5% im Vergleich zu einer durchschnittlichen amerikanischen Ernährungsweise gesenkt werden kann. Die vorliegende Meta-Analyse kam zu dem Schluss, dass die LDL-Cholesterin-Konzentration durch die Aufnahme von SFA und MUFA bestimmt wird, während die HDL-Cholesterin-Konzentration durch die SFA- und Gesamtfett-Aufnahme beeinflusst wird.	Der TC- und der LDL-Cholesterin-Wert und der ApoB-Wert waren bei E4 Phänotypen erhöht, bei E3 normal und bei E2 erniedrigt. Dabei war die Beziehung zwischen der LDL-Cholesterin-Konzentration und der Apo E Phänotypvariation abhängig von äußeren Umweltfaktoren und ethnischen Faktoren.
Kommentar	Die Studie behandelt nicht den Apo E Polymorphismus.	Eine ideale Diät ist fett- und Cholesterin-reduziert, zudem sollten vermehrt komplexe KH und Ballaststoffe aufgenommen werden.

<b>Studiennummer</b>	<b>Studie 11</b>	
Studienname, Autor, Zeitschrift und Erscheinungsjahr	Genetic variation and the lipid response to dietary intervention: a systematic review; Masson; American Journal of Clinical Nutrition; Vol.77; S. 1098-1111; 2003	
Art der Studie	Übersichtsarbeit	
Studienanzahl	Unklar	
Dauer	Unklar	
Studiendurchführung	Es wurde das MEDLINE Suchprogramm genutzt, um Studien zu finden, die sich mit dem Thema der Lipid- und Lipoproteinkonzentrationsänderungen unter Nahrungsänderungen bei unterschiedlichen Apo E Genotypen beschäftigten.	
Hypothese	Nicht explizit erwähnt.	
Ziel der Studie	Eine systematische Übersichtsarbeit wurde erstellt, um die Auswirkung der genetischen Variation auf die Lipidwerte bei unterschiedlichen Ernährungsinterventionen zu erforschen.	
Ergebnis	Viele der Studien unterschieden sich in ihren Ergebnissen untereinander. Es gab Beweise für die Vermutung, dass Variationen in den Genen der Apo A-I, A-IV, B und E zu einer Heterogenität in der Lipidantwort auf Nahrungsumstellungen führen. Die Effekte der genetischen Variationen konnten aber nicht konstant gezeigt werden und widersprachen sich häufig.	
Kommentar	Zukünftige Studien benötigen eine größere Anzahl an Probanden. Die Studien sollten besser kontrollierte Ernährungsinterventionen enthalten. Zudem sollte der Effekt von Polymorphismen der verschiedenen Gene beobachtet werden, nicht der Effekt von Polymorphismen auf ein einzelnes Gen.	



## 6.4.2 Studienübersicht Omega-3-FS

Studiennummer	Studie 1	Studie 2
Studienname, Autor, Zeitschrift und Erscheinungsjahr	Fish oil in hypertriglyceridemia: a dose-response study; Harris; American Journal of Clinical Nutrition; Vol.51; S. 399-406; 1990	Effect of fish oil treatment on plasma lipoproteins in type III hyperlipoproteinemia; Mølgaard; Atherosclerosis; Vol. 81; S.1-9; 1990
Art der Studie	Kohortenstudie	Kohortenstudie
Teilnehmeranzahl	11 Teilnehmer mit primärer Hypertriglyceridämie (5xTyp IV, 5xTyp II und 1xTyp III).	9 Patienten mit einer Typ III HLP und homozygot für das Apo E2
Dauer	29 Wochen	16 Wochen
Studiendurchführung	1. 3 Wochen Grundlagendiät 2. 6Wochen 15ml Fischöl tgl 3. 4Wochen Pause 4. 6Wochen 25ml Fischöl tgl 5. 4Wochen Pause 6. 6Wochen 40ml Fischöl tgl. Diese beinhalteten 4.5g, 7.5g respektive 12g $\omega$ -3-FS	Probanden bekamen tgl. 15g des MaxEPA, ein Fischölpräparat reich an Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure für 16 Wochen. Vor und nach der Diät wurde das Fischöl gegen Olivenöl ersetzt. Die Plasmalipoprotein- und die Apo-Konzentration der MaxEPA wurden mit den Werten unter der olivenölsreichen Ernährung beobachtet und verglichen.
Hypothese	Nicht explizit erwähnt.	Nicht explizit erwähnt.
Ziel der Studie	Die Auswirkung von Fischöl in unterschiedlichen Konzentrationen auf den Plasmalipid, Lipoprotein und Blutungszeit sollte bei hypertriglyceridämischen Patienten gemessen werden.	Untersucht wurde die Reaktion von Fischöl auf die Plasmalipoprotein und die Apo-Konzentration bei Typ III HLP.
Ergebnis	Unter der höchsten Dosis sank der VLDL-Cholesterin-Wert um 65%, während der LDL-Cholesterin-Wert um 28% anstieg. Bei dem Typ III sank der VLDL-Cholesterin-Wert mit steigender Fischöldosis von 6,55 mmol/l auf 2,45; 1,39 dann auf 0,7mmol/l. Der TG-Wert wurde zudem bei dem Typ III bei der niedrigsten Dosis um 50%, bei der höchsten Dosis um 80%, reduziert. Insgesamt wurde die TG- und Cholesterin-Konzentration bei allen Teilnehmern gesenkt, gleichzeitig erhöhte sich allerdings der LDL-Wert.	MaxEPA senkte den TC-Wert nach 8 Wochen um 14% und nach 16 Wochen um 19%. Unter Olivenöl stiegen die Werte wieder auf ihre Ausgangswerte an. TTG-Werte sanken unter der fischölsreichen Kost um 50% ab. Die VLDL-Cholesterin, -TG und -ApoB wurden um 45%, 62% und 55% reduziert. Die VLDL-Elektrophoresemobilität normalisierte sich bei den meisten Teilnehmern unter MaxEPA.
Kommentar	Der Apo E Phänotyp wird nicht mit berücksichtigt.	Fischöl hat einen senkenden Effekt auf die VLDL-Lipid- und Apo-Konzentration bei Apo E2 Typ III Probanden, der jedoch variiert und nicht vorhersehbar ist.

Studiennummer	Studie 3	Studie 4
Studienname, Autor, Zeitschrift und Erscheinungsjahr	Changes in lipoprotein composition in hypertriglyceridemic patients taking cholesterol-free fish oil supplements; Inagaki; Atherosclerosis; Vol.82; S. 237-246; 1990	Fish Oil Supplementation Reduces $\beta$ - Very Low Density Lipoprotein in Type III Dysbetalipoproteinemia; Dallongeville; ATVB; Vol.11; S. 864- 871; 1991
Art der Studie	Kohortenstudie	Kohortenstudie
Teilnehmeranzahl	6 Probanden mit Hypertriglyceridämie	9 Typ III und 9 Typ IV hyperlipämische Patienten
Dauer	4 Wochen	12 Wochen
Studiendurchführung	Probanden bekamen täglich 6g $\omega$ -3-FS. Die Plasmalipidwerte wurden vor und nach Behandlung untersucht. Es wurde zum einen mittels Gel Filtration, zum anderen mittels Ultrazentrifugation gemessen.	Es wurden die Lipid- und die Lipoprotein-Reaktionen unter einer fischölrreichen Ernährung untersucht und verglichen. Jeder Teilnehmer erhielt täglich 6g/Tag $\omega$ -3-FS. Vor der Intervention wurde der TC-, TTG-, VLDL-TG-, LDL-Cholesterin- und der HDL-Cholesterin-Wert gemessen.
Hypothese	Nicht explizit erwähnt	$\omega$ -3-FS reduzieren die VLDL-Synthese und die CR-Konzentration bei Typ III HLP Patienten.
Ziel der Studie	Die Effekte der VLDL- und TG-Senkung und die LDL-Steigerung durch Fischöl wurde untersucht.	Das Ziel der Studie war es, die Hypothese zu bestätigen
Ergebnis	Wenn mit der Ultrazentrifugation gemessen wurde, dann stieg unter $\omega$ -3-FS-reicher Ernährung der LDL-Cholesterin-Wert nur leicht an. Wenn mittels Gel Filtration gemessen wurde, dann war der LDL-Cholesterin-Anstieg sig. Der Apo B-Wert erhöhte sich, obwohl sich die VLDL-Konzentration reduzierte. Der VLDL-Cholesterin- und der TTG-Wert wurden insgesamt reduziert.	Die gemessenen Parameter unterschieden sich vor der Intervention in den Gruppen nicht voneinander. Das Fischöl wurde mit sig. erniedrigten Cholesterin- (-50%), TG- (-50%) und Apo B- (-50%) Werten assoziiert. Dies führte zu einer Reduktion der VLDL bei Typ III und Typ IV und des $\beta$ -VLDL bei Typ III.
Kommentar	In dieser Studie wird ebenfalls die Größe der Lipoproteinpartikel untersucht.	Die Hypothese kann bestätigt werden. Es können die hypotriglyceridämischen Effekte von Fischöl bei Typ IV und Typ III veranschaulicht werden

Studiennummer	Studie 5	Studie 6
Studienname, Autor, Zeitschrift und Erscheinungsjahr	An adverse low density lipoprotein-cholesterol response to fish oil supplementation is observed in subjects with an apoE4 genotype; Minihane; Atherosclerosis; Vol. 8; S.1-21; 1999	Effect of n-3 fatty acids on the composition and binding properties of lipoproteins in hypertriglyceridemic patients; Hsu; American Journal of Clinical Nutrition; Vol. 71; S. 28-35; 2000
Art der Studie	Kohortenstudie	Fall-Kontroll-Studie
Teilnehmeranzahl	49 ♂ (55 Jahren) mit atherogenem Lipoprotein Phänotyp (erhöhtem nüchtern und postprandialen TG-Wert, niedrigen HDL-, hohen LDL-Werte)	14 hypertriglyceridämische Patienten 11 normolipämische Kontroll-Probanden
Dauer	2x6 Wochen	4 Wochen
Studiendurchführung	In der ersten Periode wurde vermehrt Fischöl konsumiert (2,8g langkettige omega-3-FS in 6g Öl), in der zweiten Olivenöl. Diese beiden Abschnitte wurden durch eine Pause von 12 Wochen getrennt.	Patienten nahmen fischöhlhaltige Kapseln mit 1,45g Eicosapentaensäure und 1,55g Docosahexaensäure zu sich. Vor und nach dem Versuch wurde venöses Blut entnommen. Die VLDL- und LDL-Konzentrationen wurden gemessen.
Hypothese	Nicht explizit erwähnt.	Nicht explizit erwähnt.
Ziel der Studie	In der vorliegenden Studie sollte die Auswirkung des E4 Allels auf den Lipid Spiegel bei einer fischöhlreichen Ernährung im Vergleich zu einer Grundlagendiät untersucht werden.	Es gab vier Ziele: 1. Vergleich VLDL-Zusammensetzung gesunder, mit der von hypertriglyceridämischen Probanden. 2. Wie die ω-3-FS die VLDL-Subgruppen verändert. 3. Die Rolle der veränderten VLDL dann für die LDL-Konzentration und -Zusammensetzung. 4. Reagiert die veränderte VLDL- und LDL-Zusammensetzung mit der Fibroblasteninteraktion.
Ergebnis	Eine sig. Reduktion von 24% des postprandialen TG-Wertes konnte durch die fischöhlreiche Ernährung beobachtet werden. Keinen Unterschied zwischen den Teilnehmern mit oder ohne E4. Bei den E4 Genträgern konnten höhere LDL-Cholesterin- und niedrigere HDL-Cholesterin-Ausgangswerte untersucht werden. Durch die fischöhlreiche Ernährung stieg der LDL-Cholesterin-Wert um 15,9% und der HDL-Cholesterin-Wert sank um 7,4%.	Fischöl reduzierte sig. bei den Hypertriglyceridämien den TTG-, VLDL- und LDL-TG-Spiegel. Der TC- und VLDL-Cholesterin-Spiegel sank ebenfalls, nicht jedoch der LDL-Cholesterin-Spiegel. Die VLDL-Subgruppen veränderten sich nicht sig. Im Vergleich zu den VLDL banden sich mehr LDL der Probandengruppe an den Fibroblast-Rezeptor vor der Fischöhlernahrung als in der Kontrollgruppe.
Kommentar	Die Studie, die von Minihane et al. vorgestellt wurde, wurde 1988 von Davignon et al durchgeführt.	Die Kontrollgruppe ist nur zum Vergleich, sie nahmen nicht an der Interventionsstudie teil.

Studiennummer	Studie 7	Studie 8
Studienname, Autor, Zeitschrift und Erscheinungsjahr	Apo E Polymorphism and Fish Oil Supplementation in Subjects With an Atherogenic Lipoprotein Phenotype; Minihane; Journal of the American Heart Association; Vol. 20; S. 1990- 1997; 2000	Fish oils and plasma lipids and lipoprotein metabolism in humans: a critical review; Harris; Journal of Lipid Research; Vol.30; S. 785-807; 1989
Art der Studie	Fall-Kontroll-Studie	Übersichtsarbeit
Teilnehmeranzahl	50 ♂ mit atherogenen Lipoprotein Phänotypen (siehe Studie 5)	Unklar.
Dauer	18 Wochen	Unklar.
Studiendurchführung	Probanden bekamen entweder Fischöl- (3,0g Eicosapentaensäure und 3,0g Docosahexaensäure) oder Olivenölkapseln. 12 Wochen Pause dazwischen.	Studien wurden untersucht, die sich mit den Plasmalipid- und Lipoproteinspiegel bei Eskimos beschäftigten und diese Ergebnisse mit den Werten von Dänen verglichen.
Hypothese	Nicht explizit erwähnt.	Nicht explizit erwähnt.
Ziel der Studie	Die Effizienz einer Nahrungsumstellung, vor allem auf Fischöl bei ALP (atherogen lipoproteinämische Phänotypen) Gruppen sowie Auswirkung von Apo E auf das Lipidprofil und die Lipoproteinantwort sollten untersucht werden.	Absicht der Studie war es, die Auswirkung der $\omega$ -3-FS, wie sie in Fischöl zu finden sind, auf Plasmalipide und Lipoproteine zu untersuchen.
Ergebnis	Fischöl reduzierte den nüchternen TG-Wert um 35% und den postprandialen TG-Wert um 26%. Es gab keine zu beobachtende HDL-Cholesterin-Veränderung. E2-Genträger wiesen im Vergleich zu Nicht-E2-Genträgern eine deutliche Reduktion des postprandialen TG-Wertes und einen Anstieg der LPL-Aktivität auf. Apo E4-Genträger hatten einen sig. Anstieg des TC und tendierten eher zu einer Reduktion des HDL-Cholesterins im Vergleich zu den E3/3.	Bei Eskimos war der Cholesterin-Wert um 21%, der TG-Wert um 63%, der VLDL um 76% und LDL 12 % niedriger. Das HDL war bei Eskimos 50% höher. Ähnlicher Effekt, wenn Nicht-Eskimos große Mengen Fischöl zu sich nahmen. Weitere Unterschiede zwischen Eskimos und Menschen aus Industrienationen, entstehen z.B. durch Lebenswandel, Genen usw. $\omega$ -3-FS-reiche Ernährung senkte den Cholesterin- und LDL-Spiegel und bewirkt eine Reduktion des TG-Wertes. Es kommt zu keiner Änderung des HDL-Cholesterin-Wertes.
Kommentar	Die Studie zeigt, dass die fischölsreiche Kost einen Einfluss auf die Blutfettwerte der ALP hat, ebenso beeinflusst aber auch der Apo E Genotyp die Auswirkung.	Die Studien sind sehr allgemein gehalten und es wird wieder nicht über die Apo Phänotypen berichtet.

## 7. Kohlenhydrate

Den nächsten Unterpunkt bilden die **Kohlenhydrate (KH)**. Sie lassen sich in zwei große Gruppen unterteilen: die Hexosen und Pentosen. Hexosen bestehen aus sechs, Pentosen aus fünf Kohlenstoffatomen.

Den bekanntesten Vertreter der Hexosen stellt die Glukose dar. Es ist der häufigste natürlich vorkommende organische Stoff. Pentosen und Hexosen sind Einfachzucker (Monosaccharide).

Wenn zwei Monosaccharide miteinander verbunden werden, bilden sich Disaccharide.

Werden zwei Glukosen miteinander verbunden, so entsteht Malzzucker, die Maltose. Maltosen bilden den Grundbaustein für die in der Nahrung des Menschen wichtigsten Mehrfachzucker: Stärke und Glykogen. Auch die Zellulose besteht rein aus Glukose, allerdings können die Bindungen zwischen den Monosacchariden von den Enzymen des menschlichen Verdauungstraktes nicht gespalten werden (Vergleiche dazu Kapitel 8: Ballaststoffe).

Der Milchzucker, die Laktose, ist Bestandteil sämtlicher Milchprodukte. Sie besteht aus den Monosacchariden Glukose und Galaktose.

Die Saccharose stellt den Rohrzucker respektive den Rübenzucker dar. Sie besteht aus Fruktose und Glukose.

Glukose kann nur mit Hilfe bestimmter Glukosetransporter (GLUT) in die Zellen gelangen. Die Leber (GLUT 2), das Gehirn und die Erythrozyten (GLUT1 und 3) können Glukose insulinunabhängig aufnehmen. Glukosetransporter der Muskel- und Fettzellen sind insulinabhängig (GLUT 4). Überschüssige KH können auf diese Weise in den Fettzellen und im Muskel gespeichert werden (Laatsch 2009).

Die FS-Biosynthese ermöglicht den Zellen überschüssige Glukose in Fett umzuwandeln. So kann die überschüssige Energie gespeichert werden. Dies erfolgt nach einer kh-reichen Mahlzeit vor allem in der Leber, wo FS dann in VLDL verpackt an die Peripherie abgegeben und im Fettgewebe gespeichert werden (Niemeier 1996). Die Syntheserate von VLDL aus überschüssigen KH wird in der Leber durch das Insulin gefördert.

Bei kh-reicher Ernährung kann es konzentrationsabhängig zu einer Hypertriglyceridämie kommen (Cominacini 1988). Diese Plasma TG-Antwort auf KH kann durch verschiedenen Faktoren modifiziert werden. Zum einen kommt es auf die Art der KH an: handelt es sich

um Rohrzucker (Saccharose), Stärke (Maltose) oder Fruktose (Erkkilä 2007, Cominacini 1988). Zum anderen kommt es auf die Insulinsensitivität an. KH wie die Zellulose, die nicht durch Enzyme des menschlichen Körpers gespalten werden können, senken hingegen eher den TG-Spiegel (Cominacini 1988) (siehe dazu Kapitel 8 ausführlich).

Bekannt ist die Tatsache, dass eine gesteigerte KH-Aufnahme den Insulinspiegel erhöht. Glukose vermittelt indirekt die Ausschüttung des in Vesikeln gespeicherten Insulins in die Blutbahn. Durch den gesteigerten Insulinspiegel wird die LPL verstärkt transkribiert (Laatsch 2009), wodurch der Abbau von den TRL zu LDL und CR verstärkt wird. Zudem beeinflusst der erhöhte Insulinspiegel die Expression der LRP-Rezeptoren aus intrazellulär gelegenen Vesikeln an die Membranoberfläche. Dadurch kommt es v.a. bei gesunden Apo E2 Genträgern zu einer gesteigerten Remnantaufnahme in die Leber nach kh-reicher Ernährung (Laatsch 2009).

Im Anschluss werden fünf Studien vorgestellt: Zwei Interventions- und drei Querschnittstudien.

## 7.1. Besprechung der Studien

### **Brenninkmeijer, 1989, Kohortenstudie, Studie 1**

#### **Apo E Polymorphism and the Removal of Remnants of Triglyceride- Rich Lipoproteins in Normolipidemic Subjects During a Carbohydrate- Rich Diet**

Ziel der Studie: Der Einfluss des Apo E Polymorphismus auf den Remnantstoffwechsel unter kh-reicher Ernährung wurde untersucht.

Durchführung der Studie: Nachdem zehn normolipämische Studienteilnehmer, unterschiedlichen Apo E Genotyps, eine Woche ihre gewohnte Ernährung, die durchschnittlich zu 15% aus Proteinen, 50% aus KH und 35% aus Fett bestand, zu sich nahmen, wurde dann für weitere sieben Tage eine kh-reiche Ernährung zubereitet. Diese bestand zu 80% aus KH, zu 15% aus Proteinen und nur zu 5% aus Fett. Zusätzlich wurde täglich 30g Alkohol aufgenommen, um damit scheinbar die VLDL-Aufnahmekapazität anzuregen. Es wurde die VLDL- und CR-Aufnahme gemessen. Vier der Studienteilnehmer waren homozygote E3/3, vier heterozygote E2 Genträger und zwei Teilnehmer waren homozygote E2/2.

Ergebnis der Studie: In allen Gruppen konnte der Gesamt-Cholesterin-Wert um 10-20% und der LDL-Cholesterin-Wert um 20-25% reduziert werden. Die TG-Werte stiegen hingegen abhängig vom Apo E Genotyp unterschiedlich stark an. Bei den E3/3 stieg der Wert um 46%, bei den heterozygoten E2 um 18% und bei den homozygoten E2/2 um 22%. Es konnte beobachtet werden, dass die VLDL-R Aufnahme vor der Diät bei den E2/2 die schlechteste war, nach der Diät konnte die Aufnahme um 20% erhöht werden, womit sie allerdings immer noch schlechter war als bei den anderen Genotypen. Die Remnant-Aufnahme war also während der Diät bei E2/2 verbessert, während unter der Diät die heterozygoten E2 und homozygoten E3 ähnlich blieben. Insgesamt konnte bei allen Probanden unter einer kh-reichen Ernährung und durch eine gemäßigte Alkoholaufnahme ein nur leichter Anstieg der VLDL-Remnant-Konzentration im Blutplasma beobachtet werden

Kommentar: Bei den E2/2 kann eine effektiver VLDL-R Aufnahme unter einer kh-reichen Ernährung beobachtet werden. Die Apo E2/2 waren nicht erkrankt. In dieser Studie wurde die erhebliche Fettreduktion in der Nahrungsumstellung nicht berücksichtigt.

**Jean-Pierre Despres et al., 1993, Querschnittstudie, Studie 2**

**Apolipoprotein E Polymorphism Modifies Relation of Hyperinsulinemia to Hyperriglyceridemia.**

Ziel der Studie: Die Auswirkung des Apo E Polymorphismus auf die sich gegenseitig beeinflussenden Komponenten Glukose-Toleranz, Plasma-Insulin-Spiegel und Plasma-Lipoprotein-Konzentration wurde in der vorliegenden Studie untersucht.

Durchführung der Studie: 63 prämenopausale, kaukasische, gesunde Frauen wurden nach ihrem Apo E Phänotyp in drei Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe wurde aus 22 Frauen, die das E2 Gen homozygot oder heterozygot als E2/3 trugen, gebildet. Die zweite Gruppe bildeten die E3 Genträgerinnen, zu denen 24 homozygote E3/3 gehörten. Die dritte und letzte Gruppe wurde von 17 Frauen mit dem E4 Gen homozygot oder als E3/4 gebildet. Es wurde morgens nüchtern ein **Orales Glukose Toleranz Test (OGTT)** durchgeführt. 15 Minuten vorher, bei Einnahme und 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach dem Test wurde die Insulin- und Glukosekonzentration gemessen. Zusätzlich wurde nach 12-stündigem Fasten der Plasma Lipoprotein-Status erhoben.

Ergebnis der Studie: Bei den E2 und E3 Gruppen korrelierte die Plasma-TG-Konzentration positiv mit dem Plasma-Insulinwert (nüchtern und post-Glukose). Dieser Zusammenhang konnte nicht bei den Apo E4-Genträgern beobachtet werden. Eine Korrelation zwischen dem Plasma-Cholesterin- und Insulin-Wert konnte bei keinem Phänotyp beobachtet werden. Der VLDL-Wert korrelierte hingegen genauso wie der TG-Wert mit dem Insulin-Spiegel.

Kommentar: Es wurden keine Typ III HLP Patienten in die Untersuchung mit einbezogen. Grundsätzlich lässt das Ergebnis jedoch darauf schließen, dass das Apo E die Assoziation zwischen der Glukosetoleranz, dem Plasma-Insulinwert und der Plasmalipoproteinkonzentration beeinflusst.



### **Rodolfo Valdez et al., 1995, Querschnittstudie, Studie 3**

#### **Apolipoprotein E Polymorphism and Insulin in Biethnic Population.**

Ziel der Studie: Ziel war es, den Apo E Polymorphismen mit anderen wichtigen KHK-Risikofaktoren, außer dem Cholesterin-Wert, in Verbindung zu bringen.

Durchführung der Studie: Es wurden der Nüchtern-Insulin-Wert sowie der Glukose- und Lipid-Wert in die Betrachtung mit einbezogen. Aus zwei ethnischen Gruppen wurden 320 Nicht-Diabetiker (203 Mexiko-Amerikaner und 117 Nicht-lateinamerikanische Weiße aus San Antonio) im Alter von 25 bis 64 Jahren in die Studie mit aufgenommen und untersucht. Diese Teilnehmer wurden phänotypisiert und in die Gruppen E2 Phänotyp (E2/3), E3 Phänotyp (E3/3) und E4 Phänotyp (E3/4) unterteilt. Die Probanden führten mehrfach nach 12-stündigem Fasten einen OGTT durch. Bestimmt wurden in diesen Versuchen die Werte, die die Schwere einer IR beschreiben, wie die Glukose- und die Insulinkonzentration, ebenso auch die Gesamt-Cholesterin- und die Gesamt-TG-Konzentration.

Ergebnis der Studie: Im Vergleich zu den anderen zwei Apo E Gruppen, konnte die Apo E2 Gruppe insgesamt niedrigere Werte des Gesamt-LDL-Cholesterin und TG aufweisen, zudem auch niedrigere Werte des nüchtern Insulins und 2h-post-OGTT-Insulins.

Außerdem wurde herausgefunden, dass die zwei verschiedenen ethnischen Gruppen sich in der Frequenz der drei Phänotypgruppen unterschieden.

Kommentar: Die gesunden E2 Phänotypen haben insgesamt niedrigere Risikofaktoren, die eine KHK auslösen können.

### **Erkkilä et al., 2001, Querschnittstudie, Studie 4**

#### **APOE polymorphism and the hypertriglyceridemic effect of dietary sucrose**

Ziel der Studie: Die Studie untersucht die Interaktion zwischen den Apo E Phänotyp, einer vermehrten KH-Aufnahme bzw. Fett-Aufnahme und dem Gesamt-TG-Wert.

Durchführung der Studie: Eine Gruppe aus 284 Männern und 130 Frauen mit diagnostizierter KHK nahmen an der Querschnittstudie „EUROSPIRE“ teil. Es wurden die Blutfettwerte der Teilnehmer untersucht, nachdem sie vier Tage ihre Ernährung

protokollierten. Die Protokollierung wurde ihnen zuvor genau erklärt. Die Teilnehmer wurden nach ihrem Apo E Genotyp eingeteilt. Es nahmen 21 E2 (E2/2 und E2/3), 245 E3 (E3/3) und 148 E4 (E3/4 und E4/4) an der Studie teil.

Ergebnis der Studie: Patienten mit dem E2 Allel haben niedrigere LDL-Cholesterin-Werte und neigen hingegen zu höheren TG-Werten als Patienten mit dem E3 oder E4 Phänotyp. E3 und E4 Phänotypen unterscheiden sich nicht signifikant. Das Hauptergebnis der Studie bestand darin, dass eine hohe KH-Aufnahme nur bei den E2 mit hohen TG-Werten in Verbindung zu bringen war. Bestimmend für den Gesamt-TG-Wert war die Glukoseaufnahme, das Apo E2 Allel, der Anteil von Omega-3-FS in CE, der BMI und ob ein Diabetes bestand.

Kommentar: Es wurden die Apo E2/2 gemeinsam mit den E2/3 betrachtet. Es lässt sich im Ganzen erkennen, dass die verschiedenen Apo E Phänotypen eine große Rolle in den Konzentrationsunterschieden der Plasmalipide spielen.

#### **Erkkilä et al., 2007, Kohortenstudie, Studie 5**

##### **Moderate increase in dietary sucrose does not influence fasting or postprandial serum lipids regardless of the presence of apolipoprotein E2 allele in healthy subjects**

Ziel der Studie: Ziel war es herauszufinden, ob eine moderate KH-Aufnahme bei Apo E2 Genträgern eine andere Reaktion auf die Serum-Lipid-Konzentration bewirkt, als bei den Nicht-E2 Genträgern.

Durchführung der Studie: Die Studie von AT Erkkilä et al. baute auf die zuvor beschriebene Studie auf (siehe Studie Nr.4). Diesmal wurden in einer Kohortenstudie 15 E2/3, und 19 E3/3 oder E4/3 mit normalem Glukosestoffwechsel untersucht. Die Teilnehmer sollten acht Wochen ihre KH-Aufnahme um 40g am Tag steigern und die Aufnahme von SFA, MUFA und PUFA senken, um die Energiebilanz auszugleichen. Zudem wurde, wie auch schon bei der zuvor vorgestellten Studie, ein Ernährungsplan verfasst.

Ergebnis der Studie: Das Gewicht konnte bei allen Teilnehmern konstant gehalten werden. Die vermehrte KH-Aufnahme hatte keinen signifikanten Effekt auf die nüchternen Serum-

Lipid-, Serum-Lipoprotein-, BZ- und Serum-Insulin-Werte. Zudem gab es keine Veränderungen der postprandialen Lipid- oder Insulin-Reaktionen.

Kommentar: Eine moderate Erhöhung der KH-Aufnahme beeinflusst weder den nüchtern- noch den postprandialen Blutfettwert bei den E2 tragenden oder bei den Nicht-Apo E2 tragenden Genotypen. Es wurden jedoch keine homozygoten E2 Genträger in die Betrachtung mit einbezogen.

## 7.2. Diskussion

Eine erhöhte Aufnahme an verdaulichen KH bewirkt eine gesteigerte VLDL- und Chylomikronen-Synthese, wodurch auch vermehrt VLDL und Chylomikronen im Plasma zirkulieren (Brenninkmeijer 1989, Despres 1993). Diese werden in der Regel durch die LPL von TG entleert und es entstehen CR und LDL respektive VLDL-R. Durch den erhöhten BZ werden vermehrt LPL und LRP-Rezeptoren aus intrazellulären Speichern entlassen (Brenninkmeijer 1989). Der hohe Insulinspiegel beeinflusst dadurch indirekt die vermehrte Entstehung der LDL. Diese Beobachtung hängt insbesondere vom Apo E Phänotyp ab, da das Apo E entscheidend bei der Clearance der TRL beteiligt ist (Despres 1993). Rodolfo Valdez erläuterte in seiner Studie, dass zudem die Insulinkonzentration den Lipidspiegel bei den verschiedenen Apo E unterschiedlich beeinflusst (Valdez 1995). Dieses Ergebnis konnte von Despres schon zwei Jahre zuvor festgestellt werden: Bei den E2 und E3 Phänotypen korrelierten die Gesamt-TG-Konzentrationen positiv mit dem Plasma-Insulin-Wert. Auch korrelierte der VLDL-Cholesterin- und VLDL-TG-Wert mit dem Nüchtern-Insulin-Wert. Ein ganz anderes Ergebnis erhielt Despres bei der Untersuchung der E4: Bei diesen Genträgern konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Gesamt-TG-Werten und den Insulin-Werten beobachtet werden (Despres 1993).

Wenn allerdings eine IR besteht, ändert sich die Situation für die Apo E2 erheblich und die TRL-Konzentration steigt (Valdez 1995). Bei einer IR werden vermindert LPL aus den Vesikeln entlassen. Die LPL stellt einen Cofaktor für die Apo E2 tragenden Lipoproteine dar, um als Liganden besser über den LRP-Rezeptor aufgenommen werden zu können. Wenn dieser alternative Weg durch eine LPL-Reduktion verlangsamt wird, akkumulieren vermehrt die VLDL-R und CR im Blutplasma, da die Bindungsaffinität an die LDL-Rezeptoren herabgesetzt ist (Erkkilä 2001, Erkkilä 2007) und es kann eine Typ III HLP entstehen. Nicht nur bei einer IR wird die LPL-Aktivität herabgesetzt. Brenninkmeijer bezog sich auf eine Studie von Goldberg et al., die herausfand, dass die LPL akut durch Alkohol gehemmt werden konnte. Zudem wurde in einer Studie von Lithell et al. beobachtet, dass unter einer dreitägigen kh-reichen Ernährung die LPL der Muskeln um 50% reduziert wurden (Brenninkmeijer 1989).

Die Apo E2 Genträger unterscheiden sich von den anderen Allel Gruppen durch die verstärkte Assoziation zwischen Fettleibigkeit und der Serumlipidkonzentration (Erkkilä 2001). Fettleibige Menschen haben häufig erhöhte Insulinspiegel, die zu einer verminderten Insulinsensitivität bis hin zu einer IR führen können. Es lässt sich vermuten,

dass eine Gewichtsreduktion Gegenteiliges bewirken würde und somit die Stoffwechsellage bei E2 Genträgern verbessert.

Ein abweichendes Ergebnis beobachtete Erikklä in ihrer Studie, die weder bei den E2- noch bei den non-E2-Genträgern einen signifikanten Effekt auf den Stoffwechsel bei moderater Zuckeraufnahme beobachtete (Erkkilä 2007). Hierbei scheint die Quantität eine Rolle zu spielen.

### **7.3. Kernaussage**

Eine vermehrte KH-Aufnahme (verdauliche) kommt als Therapie für die Typ III HLP nicht in Frage. Eine gesteigerte Glukoseaufnahme erhöht den Insulinspiegel und setzt die Insulinsensitivität weiter herab. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass Alkohol, ebenso wie eine IR, die LPL-Aktivität hemmt. Typ III HLP-Patienten sollten neben einer KH-reichen Ernährung auch auf eine gesteigerte Alkoholzufuhr verzichten.

## 7.4. Studienübersicht

Studiennummer	Studie 1	Studie 2
Studienname, Autor, Zeitschrift und Erscheinungsjahr	Apo E Polymorphism and the Removal of Remnants of Triglyceride- Rich Lipoproteins in Normolipidemic Subjects During a Carbohydrate- Rich Diet; Brenninkmeijer; Clinical Nutrition; Vol.8; S. 127-133; 1989	Apolipoprotein E Polymorphism Modifies Relation of Hyperinsulinemia to Hypertriglyceridemia; Despres; Diabetes; Vol.42; S. 1474-1481; 1993
Art der Studie	Kohortenstudie	Querschnittstudie
Teilnehmeranzahl	10 gesunde Teilnehmer (4xE3/3, 4x heterozygote E2 Genträger, 2xE2/2).	63 prämenopausale gesunde ♀ (22xE2, 24xE3/3,17xE4)
Dauer	14 Tage	
Studiendurchführung	Eine Woche vor Beginn der Intervention: gewohnte Ernährung (15%Proteinen, 50%KH, 35%Fett). Dann 7 Tage kh-reiche Ernährung (80%KH, 15%Proteinen, 5%Fett). Dazu tgl. 30g Alkohol. Es wurde die VLDL- und CR-Aufnahme gemessen.	Es wurde morgens nüchtern ein OGTT durchgeführt. 15 Minuten vorher, bei Einnahme, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach der Einnahme wurde die Insulin- und Glukosekonzentration gemessen. Zusätzlich wurde nach 12 stündigem Fasten der Plasma Lipoproteinstatus gemessen.
Hypothese	Nicht formuliert.	Nicht formuliert.
Ziel der Studie	Der Einfluss des Apo E Polymorphismus auf die Aufnahme von VLDL- und CR sollte erforscht werden.	Die Auswirkung des Apo E Polymorphismus auf die Beziehung zwischen Glukose Toleranz, Plasma Insulin Spiegel und Plasma Lipoproteinspiegel wurde untersucht.
Ergebnis	In allen Gruppen konnte der Gesamt-Cholesterin- und LDL-Cholesterin-Wert um 10-20%, respektive um 20-25% reduziert werden. Die TG-Werte stiegen hingegen abhängig vom Apo E Genotyp unterschiedlich stark an. Bei den E3/3 stieg der Wert um 46%, bei den heterozygoten E2 um 18% und bei E2/2 um 22%. Der VLDL-Cholesterin-Anstieg war in allen Apo E Phänotypen ungefähr zwischen 20-28% gestiegen.	Bei den E2 und E3 Gruppen korrelierten die Plasma-TG-Konzentration positiv mit dem Plasma-Insulinwert. Auch korrelierte der VLDL-Cholesterin- und VLDL-TG-Wert mit dem Nüchterninsulinwert. Ganz andere Ergebnisse konnten bei E4 beobachtet werden. Bei diesen gab es keinen sig. Zusammenhang zwischen den TTG- und den Glukose-Insulin-Werten.
Kommentar	Nach einer kh-reichen Diät in Kombination mit Alkohol kommt es, abhängig vom Apo E, zu einem geringen Anstieg der VLDL-Remnants. Die CR- Aufnahme ist im Vergleich dazu bei den heterozygoten E2 Genträgern und bei E2/2 Genträgern vereinfacht.	Das Ergebnis lässt darauf schließen, dass der Apo E Polymorphismus grundsätzlich die Assoziation zwischen der Glukosetoleranz, dem Plasma-Insulinwert und der Plasmalipoproteinkonzentration beeinflusst.

Studiennummer	Studie 3	Studie 4
Studienname, Autor, Zeitschrift und Erscheinungsjahr	Apolipoprotein E Polymorphism and Insulin in Biethnic Population; Valdez; Diabetes Care; Vol. 18, Nr.7; S.992-1000; 1995	APOE polymorphism and the hypertriglyceridemic effect of dietary sucrose; Erkkilä; Am J Clin Nutr; Vol 73; S746-752; 2001
Art der Studie	Querschnittstudie	Querschnittstudie
Teilnehmeranzahl	320 Nicht-Diabetiker Mexiko-Amerikaner und Nicht-lateinamerikanische Weiße aus San Antonio (25 -64 Jahren).	284 ♂ und 130 ♀ mit diagnostizierter KHK.
Dauer	Unklar.	Unklar.
Studiendurchführung	Teilnehmer wurden phänotypisiert. Mit diesen Teilnehmern wurden mehrfach nach 12-stündigem Fasten ein OGTT durchgeführt. Bestimmt wurden in diesen Versuchen die Glukose- und die Insulinkonzentration, ebenso auch die TC- und die TTG-Konzentration.	Querschnittstudie „EUROSPIRE“. Es wurden die Blutfettwerte der Teilnehmer untersucht, nachdem sie 4 Tage ihre Ernährung protokollierten. Die Protokollierung wurde ihnen zuvor genau erklärt. Die Teilnehmer wurden nach ihrem Apo E Genotyp eingeteilt.
Hypothese	Nicht formuliert.	Nicht formuliert.
Ziel der Studie	Eine Verbindung des Apo E Polymorphismus mit wichtigen KHK Risikofaktoren außer dem Cholesterinwert, wie zum Beispiel Hyperinsulinämie oder Insulinresistenz sollte herausgefunden werden.	Geklärt werden sollt: ob es eine Interaktion zwischen dem Apo E Polymorphismus und Nahrungsfetten sowie zwischen den Polymorphismen und Nahrungs-KH im Bezug auf den TTG-Wert gibt?
Ergebnis	Apo E2 Gruppe hatte niedrigere Werte des TC und LDL-Cholesterins aufzuweisen. Zudem auch niedrigere Werte des nüchtern Insulins und 2h nach dem OGTT. Niedrigere LDL-Cholesterin-Werte standen in Verbindung mit einem geringeren KHK Risiko. Dieses Ergebnis war bei den Mexiko-Amerikanern eindeutiger als bei Menschen Nicht-lateinamerikanischer Herkunft. Verschiedene ethnische Gruppen unterscheiden sich in der Frequenz der drei Phänotypgruppen.	Patienten mit dem E2 Allel hatten niedrigere LDL-Cholesterin-Werte und neigten hingegen zu höheren TG-Werten als Patienten mit dem E3 oder E4 Phänotyp. E3 und E4 unterschieden sich nicht sig. Das Hauptergebnis der Studie zeigte sich darin, dass eine hohe KH-Aufnahme nur bei E2 mit einem hohen TG-Wert in Verbindung zu bringen war. Sig. Prädiktoren für den TTG-Wert war die Interaktion von Glukose mit dem Apo E2 Allel, der Anteil von Omega-3-FS, der BMI und Diabetes.
Kommentar	Die E2 Phänotypen haben einen niedrigeren Cholesterin- und Insulinwert.	Es lässt sich im Ganzen erkennen, dass der verschiedene Apo E Phänotyp eine große Rolle in den Konzentrationsunterschieden der Plasmalipide zeigt.

<b>Studiennummer</b>	<b>Studie 5</b>	
Studienname, Autor, Zeitschrift und Erscheinungsjahr	Moderate increase in dietary sucrose does not influence fasting or postprandial serum lipids regardless of the presence of apolipoprotein E2 allele in healthy subjects; Erkkilä; European Journal of Clinical Nutrition; Vol. 61; S. 1094- 1101; 2007	
Art der Studie	Kohortenstudie	
Teilnehmeranzahl	Kohortenstudie 15 E2/3, und 19 E3/3 oder E4/3 mit normalem Glukosestoffwechsel.	
Dauer	8 Wochen	
Studiendurchführung	Teilnehmer sollten ihre Zuckeraufnahme um 40g am Tag steigern und die Aufnahme von SFA und MUFA und PUFA senken, um die Energiebilanz auszugleichen. Zudem wurde, wie auch schon bei der zuvor vorgestellten Studie, ein Ernährungsplan verfasst.	
Hypothese	Nicht explizit erwähnt.	
Ziel der Studie	Ziel war es, herauszufinden, ob eine moderate Zuckeraufnahme bei Apo E2 im Vergleich zu Nicht-E2 eine andere Reaktion auf die Serum- Lipidkonzentration bewirkt.	
Ergebnis	Das Gewicht konnte bei allen Teilnehmern konstant gehalten werden. Die KH-Aufnahme hatte keinen sig. Effekt auf die nüchternen Serum-Lipide-, Serum-Lipoproteine-, Plasma-Glukose- und Serum-Insulin-Werte. Zudem gab es keine Veränderungen der postprandialen Lipid- oder Insulinreaktionen.	
Kommentar	Eine moderate Erhöhung der KH-Aufnahme beeinflusst den postprandialen Blutfettwert weder bei den E2 tragenden, noch bei den Nicht-Apo E2 tragenden Genotypen.	



## **8. Ballaststoffe**

Eine weitere Untergruppe bilden die Ballaststoffe. Bei ihnen handelt es sich um die unverdaulichen KH wie Zellulose, Hemizellulose, Pektin, Guar etc. . Es sind Bestandteile pflanzlicher Nahrung, die nicht von den Enzymen des menschlichen Verdauungstraktes gespaltet werden können (Brown 1999).

Nahrungsballaststoffe können abhängig von ihrer Wasserlöslichkeit in zwei Hauptgruppen unterteilt werden: zunächst in die Struktur- bzw. Matrix-Ballaststoffe wie Hemizellulose, Zellulose und Lignin, welche wasserunlöslich sind, zum anderen in die wasserlöslichen Nahrungsballaststoffe wie Pektin und die Überreste der Hemizellulose (Brown 1999, Stass-Wolthuis 1980).

Nur wenige Studien untersuchten bisher die Auswirkungen von ballaststoffreicher Ernährung auf den Lipidstoffwechsel in Abhängigkeit der verschiedenen Apo E Genotypen.

Insgesamt konnten in der vorliegenden Arbeit sieben Studien in die Betrachtung mit einbezogen werden. Davon behandelten allerdings nur drei Studien den Apo E Polymorphismus. Die anderen vier Studien zeigen die vorteilhaften Auswirkungen auf den Lipidstoffwechsel bei einer ballaststoffreichen Ernährung auf und lassen Schlussfolgerungen bezüglich des Apo E zu.

### **8.1. Besprechung der Studien**

#### **David J. A. Jenkins et al., 1993, Kohortenstudie, Studie 1**

#### **The Apolipoprotein E Gene and the Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol Response to Dietary Fibre**

Ziel der Studie: Die Studie untersuchte die Auswirkung einer vermehrten Ballaststoffaufnahme auf den Gesamt-Cholesterin-Wert bei den verschiedenen Apo E Phänotypen.

Durchführung der Studie: 43 Männer und 24 Frauen aus dem Bereich der gastroenterologischen und kolorektalen Chirurgie der Universität von Toronto wurden in zwei verschiedene Gruppen randomisiert. Beide Gruppen erhielten über zwei Wochen die gleiche Grundlagendiät. Gruppe 1 (33 Teilnehmer) erhielten über zwei Wochen Hafer-

Kleie, Gruppe 2 (34 Teilnehmer) über zwei Wochen Weizen-Kleie. Kleie enthält 6,8g Ballaststoff pro 1000 kcal. Es sollten nicht mehr als 16,4g Ballaststoff täglich zu sich genommen werden. Vor der Intervention führten die Teilnehmer über drei Tage ein Ernährungstagebuch, um die tägliche Nährstoffaufnahme jedes einzelnen Teilnehmers berechnen zu können. Der Nüchternblutfettwert wurde vor und nach der Intervention gemessen.

Ergebnis der Studie: Eine LDL-Cholesterin-Reduktion war bei Apo E2 Genträgern deutlicher zu erkennen als bei homozygoten E3 oder E4 Genträgern. Insgesamt wurde der LDL-Cholesterin-Wert unter einer Hafer-Kleie-Diät signifikant reduziert. Die Cholesterin-Wert-Reduktion bei der Weizen-Kleie Diät hingegen erreichte keine Signifikanz.

**Tabelle 11: Berechnetes Nährstoffprofil vor und während (Hafer und Kleie) der Nahrungsumstellung (Jenkins 1993)**

**Table 2. Calculated Macronutrient Profiles (mean  $\pm$  SEM) for the Ad Libitum Diets Before (pre-oat and pre-wheat) and During (oat and wheat) the Metabolic Periods**

Treatment	Calories	Protein (g)	Carbohydrate (g)	Fiber (g)	Fat (g)	SFA (g)	PUFA (g)	Cholesterol (mg)	Ethanol	Percentage Consumed	
										Supplement	Calories
Pre-oat (n = 32)	2,038 $\pm$ 98	81 $\pm$ 5 (16 $\pm$ 1)	240 $\pm$ 12 (48 $\pm$ 1)	17 $\pm$ 2 (8.2 $\pm$ 0.8)	73 $\pm$ 5 (32 $\pm$ 1)	28 $\pm$ 2 (12 $\pm$ 1)	12 $\pm$ 1 (5 $\pm$ 0.4)	289 $\pm$ 21 (145 $\pm$ 9)	14 $\pm$ 4 (4 $\pm$ 1)		
Oat (n = 33)	2,084 $\pm$ 77	86 $\pm$ 3 (17 $\pm$ 0.1)	250 $\pm$ 10 (48 $\pm$ 0.4)	25 $\pm$ 1 (12.3 $\pm$ 0.2)	85 $\pm$ 3 (37 $\pm$ 0.3)	31 $\pm$ 1 (14 $\pm$ 0.2)	13 $\pm$ 1 (6 $\pm$ 0.2)	287 $\pm$ 12 (139 $\pm$ 4)	.5 $\pm$ .3 (.1 $\pm$ .1)	94 $\pm$ 2	94 $\pm$ 2
Pre-wheat (n = 33)	2,080 $\pm$ 125	82 $\pm$ 4 (16 $\pm$ 1)	229 $\pm$ 15 (44 $\pm$ 2)	17 $\pm$ 2 (8.1 $\pm$ 0.6)	77 $\pm$ 6 (34 $\pm$ 1)	28 $\pm$ 2 (12 $\pm$ 1)	14 $\pm$ 2 (6 $\pm$ 1)	280 $\pm$ 17 (141 $\pm$ 7)	20 $\pm$ 6 (6 $\pm$ 2)		
Wheat (n = 34)	1,981 $\pm$ 59	80 $\pm$ 3 (16 $\pm$ 0.2)	236 $\pm$ 7 (48 $\pm$ 0.4)	25 $\pm$ 1 (12.4 $\pm$ 0.2)	82 $\pm$ 2 (37 $\pm$ 0.2)	12 $\pm$ 0.4 (15 $\pm$ 0.2)	32 $\pm$ 1 (5 $\pm$ 0.1)	286 $\pm$ 10 (144 $\pm$ 3)	.2 $\pm$ .1 (.09 $\pm$ .04)	93 $\pm$ 2	90 $\pm$ 2

NOTE. Values were calculated using nutrient data files<sup>20,21</sup> (see the Methods). Values in parentheses are percentages of total calories for protein, carbohydrate, fat, and fatty acids, and g or mg/1,000 kcal for fiber and cholesterol, respectively.

Abbreviations: SFA, saturated fatty acids; PUFA, polyunsaturated fatty acids.

Kommentar: In der Studie wurde ein homozygoter Apo E2/2 Genträger in die Gruppe der Apo E3/2 mit eingeschlossen. Er war nicht erkrankt und es wurde nicht explizit auf ihn eingegangen. Es konnte gezeigt werden, dass E2-Allel-Genträger stärker auf eine ballaststoffangereicherte Ernährung reagierten als andere Apo E Genträger. Zudem veranschaulichte die Studie, dass eine ballaststoffreiche Ernährung phänotypübergreifend den Cholesterin-Wert senkt.

**Thomas MS Wolever et al., 1997, Kohortenstudie, Studie 2**

**Long-term effect of soluble- fibre foods on postprandial fat metabolism in dyslipidemic subjects with apo E3 and apo E4 genotypes**

Ziel der Studie: Ziel war es, den Langzeiteffekt einer gesteigerten Ballaststoff-Aufnahme auf den postprandialen Fettstoffwechsel bei Apo E3 und Apo E4 Genotypen zu untersuchen.

Durchführung der Studie: Es wurden 33 dyslipämische Probanden untersucht. 16 hatten den Apo E3/3 Genotyp und 17 den E3/4 oder E4/4. Die Teilnehmer ernährten sich zweimal vier Monate von fettreduzierter und ballaststoffangereicherter Kost. Dazwischen lag eine zweimonatige Regenerierungsphase. Die erste Diät beinhaltete wasserunlösliche Ballaststoffe, die zweite Diät wasserlösliche Ballaststoffe.

Ergebnis der Studie: Die wasserlöslichen Ballaststoffe erhöhten bei den E3 und E4 die Gallensäureausscheidung über den Stuhlgang. Nach 15 Wochen wasserlöslicher ballaststoffreicher Ernährung war das Gesamt-Cholesterin bei E3 und E4 Genträgern signifikant erniedrigt und damit stärker reduziert, als bei wasserunlöslicher ballaststoffreicher Diät.

Kommentar: Im Allgemeinen ist festzustellen, dass wasserlösliche Ballaststoffe den Cholesterin-Wert senken und die Ergebnisse der Apo E3 und E4 relativ ähnlich sind. Apo E2 wurden nicht in die Untersuchung mit einbezogen.

**Yangsoo Jang et al., 2001, Kohortenstudie, Studie 3**

**Effect of apolipoprotein E polymorphism on the serum lipid and insulin response to whole grain consumption in coronary artery disease patients**

Ziel der Studie: Die Studie sollte den Effekt des Apo E Polymorphismus auf die Serumlipide und die Insulin-Reaktion bei männlichen KHK Patienten erforschen, wenn die Probanden in der Ernährung den Reis gegen Vollkornprodukte mit wenig Fett und Cholesterin austauschten.

Durchführung der Studie: 110 männliche KHK Patienten aus der Abteilung der Kardiologie des „Yonsei Cardiovascular Center, Yonsei Severance Hospital“ aus Seoul, Korea wurde erklärt, wie man einen Ernährungsbericht schreibt. Die Teilnehmer ernährten sich zuvor vier Wochen wie gewohnt (wash-out), bevor sie dann 16 Wochen lang 70g Vollkorn-Pulver an Stelle von gekochtem und gewaschenem Reis als KH-Quelle zum Frühstück aßen. Die Kalorien entsprachen damit der gewohnten Energiemenge, die sie sonst durch das gewohnte Frühstück aufnahmen. Der Apo E Genotyp wurde bestimmt: E2/2:1; E2/3:10; E2/4:1; E3/3:82; E4/3:15; E4/4:1.

Ergebnis der Studie: Bei den Studienteilnehmern kam es zu keinen Gewichtsänderungen. Bei den E3 und E4 Phänotypen ist der Gesamt- und LDL-Cholesterin-Wert sowie die Apo B Konzentration signifikant gesunken, bei den Apo E2 Genträgern blieben die Werte stabil. Dies wurde mit den erhöhten LDL- und Gesamt-Cholesterin-Ausgangswerten der E3 und E4 Genotypen bei im Vergleich insgesamt erniedrigten LDL- und Gesamt-Cholesterin-Werten bei den E2 begründet. Des Weiteren konnte beobachtet werden, dass der Ersatz von Reis gegen Vollkornprodukte den HDL-Cholesterin-Wert bei Apo E3 um 8% und bei E4 um 18% erhöhte. E3/3 zeigten eine erhöhte Sensitivität auf den insulinsenkenden Effekt der Vollkorndiät als andere Genotypen. Vor allem sank bei den männlichen E3 der LDL-Cholesterin- und Gesamt-Cholesterin-Wert deutlich, während diese Werte bei den männlichen E4 nur mittelmäßig sanken. E2 Männer reagierten kaum auf eine Vollkorndiät.

Kommentar: Es konnte unter einer Ernährungsumstellung phänotypspezifische Änderungen des Lipidstoffwechsels und der Insulinwerte beobachtet werden. Es wurde ein homozygoter E2 Genträger (ohne manifestierter TYP III HLP) untersucht, auf diesen wurde jedoch nicht genauer eingegangen. Die Auswirkung der Nahrungsumstellung war bei den E3- und E4-Genotypen höher als beim E2 Genotyp. Die Begründung wurde in den niedrigeren Ausgangswerten der E2 Genträger gesehen.

**Marianne Stasse- Wolhuis et al., 1980, Kohortenstudie, Studie 4**

**Influences of dietary fibre from vegetables and fruits, bran or citrus pectin on serum lipids, fecal lipids, and colonic function**

Ziel der Studie: Diese Studie hatte zum Ziel den Effekt von Nahrungsballaststoffen verschiedenen Ursprungs auf den Cholesterin-Stoffwechsel und die Kolonfunktion zu untersuchen.

Durchführung der Studie: Es wurden 62 gesunde Probanden unabhängig vom Apo E Genotypen untersucht. Alle Probanden bekamen abhängig von ihrem Energiebedarf zunächst für 2,5 Wochen ballaststoffarme Kost geboten. Danach wurde die Teilnehmergruppe für fünf Wochen in vier Gruppen unterteilt:

1. Gruppe- ballaststoffarme Ernährung
2. Gruppe- ballaststoffreiche Ernährung mit ausreichend Obst und Gemüse
3. Gruppe- mit Zitruspectin angereicherte Ernährung
4. Gruppe- mit Weizenkleie angereicherte Ernährung.

Daraus ergab sich bei der 1. Gruppe eine Ballaststoffaufnahme von 18g am Tag, für die 2. Gruppe von 43g, für die 3. Gruppe von 28g und für die 4. Gruppe von 37g am Tag. Die unterschiedliche Menge an aufgenommenem TG, Cholesterin, Protein und KH war, nachdem die Nahrungsgewohnheiten der einzelnen Teilnehmer verglichen wurden, vernachlässigbar.

Ergebnis der Studie: Die Menge und die Art der Nahrungsballaststoffe hatte keinen signifikanten Effekt auf die Serum-HDL-Cholesterin-Konzentration. Insgesamt schien, dass manche Ballaststoffe, die in Obst und Gemüse enthalten waren, den Gesamt-Cholesterin-Spiegel senkten, während andere Ballaststoffe wiederum die Kolontransitzeit verbesserten. In den Gruppen zwei und vier konnte eine gesteigerte Darmpassage beobachtet werden. Bei der 2. und 3. Gruppe konnte ein geringer Cholesterin-Abfall beobachtet werden. Kleie hatte, im Gegensatz zu Pektin, einen günstigen Effekt auf die Kolonfunktion.

Kommentar: Auf das Apo E wurde nicht eingegangen. Es konnten aber deutlich die Effekte einer Nahrungsumstellung auf den Fettstoffwechsel dargestellt werden:

Ballaststoffe reduzieren die Plasma-Cholesterin-Konzentration, dieser Effekt wird durch den Ersatz von TG und Cholesterin gegen ballaststoffreiche Kost schon allein durch die Fettreduktion noch deutlich verstärkt.

**James W. Anderson, 1992, Fall-Kontroll-Studie, Studie 5**

**Prospective, randomized, controlled comparison of the effects of low-fat plus high-fibre diets on serum lipid concentrations**

Ziel der Studie: Ziel der Studie war es, den Cholesterin-senkenden Effekt bei unterschiedlichen Ernährungsweisen, vor allem bei vermehrter wasserlöslicher Ballaststoffzufuhr, zu ermitteln.

Durchführung der Studie: 87 kaukasische Männer und 59 kaukasische Frauen mit leichter Hypercholesterinämie, ohne Übergewicht und zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr wurden in drei Gruppen unterteilt und erhielten unterschiedliche Diäten:

1. Gruppe- normale Ernährung
2. Gruppe- wenig Fett (55% der Energie aus KH, 20% Protein, 25% aus Fett)
3. Gruppe- wenig Fett (wie Gruppe 2) plus durchschnittlich 50g/d Ballaststoff.

Die Gruppen wurden nach 12 Monaten Diät miteinander verglichen.

Ergebnis der Studie: Die 3. Gruppe hatte nach 12 Monaten insgesamt deutlich mehr wasserlösliche Ballaststoffe zu sich genommen als die anderen beiden Gruppen. Mit der Folge, dass diese Gruppe auch eine durchschnittliche höhere Gesamt-Cholesterin-Reduktion von 13% aufzuweisen hatte, während die Gruppe 2 eine Reduktion von 9% und die 1. Gruppe eine Reduktion von 7% zeigte.

Kommentar: Das Apo E war nicht Gegenstand der Untersuchung. Es konnte jedoch veranschaulicht werden, dass bereits eine moderate Steigerung der täglichen Ballaststoffzufuhr eine signifikante Reduktion des Cholesterin-Wertes zu Folge hatte.

**Lisa Brown et al., 1999, Meta-Analyse, Studie 6**

**Cholesterol-lowering effects of dietary fibre: a meta-analysis**

Ziel der Meta-Analyse: Die Meta-Analyse wurde durchgeführt, um den Cholesterin-senkenden Effekt von Ballaststoffen in der Nahrung zu quantifizieren.

Durchführung der Meta Analyse: Lisa Brown hatte in einer Meta-Analyse 67 kontrollierte Studien untersucht. Die Studien mussten dazu folgende Kriterien erfüllen:

1. sie waren kontrolliert und waren entweder vom randomisierten Querschnitt- oder Parallel-Design
2. sie wiesen Änderungen im Lipidhaushalt bei der Ballaststoff- und bei der Kontroll-Gruppe auf
3. sie hatten eine Interventionsperiode von über 14 Tagen
4. sie benutzten Ballaststoffe von nur einer bestimmten Art
5. die Menge der eingesetzten wasserlöslichen Ballaststoffe konnten im Versuch abgeschätzt werden
6. die Studien hatten eine minimale Einführungszeit von 14 Tagen
7. die Nahrungsänderungen wurden in der Ballaststoffgruppe und in der Kontroll-Gruppe unter isoenergetischen Konditionen durchgeführt.

Ergebnis der Meta-Analyse: Eine wasserlösliche Ballaststoffaufnahme, 2-10g/Tag, stand im Zusammenhang mit einem signifikanten Abfall des Gesamt- und des LDL-Cholesterins. Die TG- und HDL-Cholesterin-Konzentration wurde durch wasserlösliche Ballaststoffe nicht signifikant beeinflusst. Es gab keine großen Unterschiede zwischen den verschiedenen Arten wasserlöslicher Ballaststoffe.

Kommentar: In dieser Meta-Analyse wird verdeutlicht, dass wasserlösliche Ballaststoffe verschiedener Sorten den Gesamt- und den LDL-Cholesterin-Wert in ähnlichem Umfang senken können. Der Apo E Polymorphismus wurde nicht betrachtet.

### **Ruth McPherson Kay, 1982, Übersichtsarbeit, Studie 7**

#### **Dietary fibre**

Ziel der Übersichtsarbeit: Die Übersichtsarbeit stellte die Auswirkungen unterschiedlicher Ballaststoffe auf die Kolonfunktion und den Lipid- und Glukosestoffwechsel dar.

Durchführung der Übersichtsarbeit: In dieser Arbeit wurden einige Interventionsstudien betrachtet und die Ergebnisse miteinander verglichen.

Ergebnis der Übersichtsarbeit: Zusammenfassend zeigte sich, dass Ballaststoffe einen modulierenden Effekt auf die Glukose-Absorptionsrate haben. Zudem hatte man herausgefunden, dass die Aufnahme großer Mengen von Ballaststoffen aus Früchten,

Gemüse und mediterraner Ernährung den Cholesterin-Wert senken können. Es konnten niedrigere Serum-Lipidwerte und ein herabgesetztes KHK Risiko beobachtet werden. In einer Studie in der mehr als 200 Männer teilnahmen, wurde herausgefunden, dass Menschen mit niedrigeren Gesamt-Cholesterin- und Gesamt-TG-Werten auch die Menschen waren, die weniger Energie aus Nahrungsfetten zu sich nahmen und sich zudem vermehrt von Ballaststoffen ernährten. Es kam zu einer negativen Korrelation zwischen Fettleibigkeit und Ballaststoffen respektive der Fettaufnahme.

Weitere Studien zeigten, dass Äpfel, Karotten und andere Gemüsesorten sowie Früchte einen hypocholesterinämischen Effekt haben, allerdings hatte sich die Cholesterin-Reduktion vor allem in den LDL-Werten gezeigt und weniger in den HDL-Werten. Vermutet wurde auch eine gesteigerte Gallensäureausscheidung.

Kommentar: Es lassen sich in vielen Studien die Vorteile von einer ballaststoffreichen Kost auf die Blutfettwerte unabhängig vom Apo E Genotypen beschreiben.



## 8.2. Diskussion

Vorrangegangene Untersuchungen, bei denen der Apo E Genotyp nicht mit berücksichtigt wurde, machen deutlich, dass eine ballaststoffreiche Kost regelmäßig einen Cholesterin-reduzierenden Effekt zur Folge hat (Brown 1999, Anderson 1992, McPherson Kay 1982 und Stass-Wolthuis 1980). Im Vergleich zu einer TG- und Cholesterin-Reduktion sind die Auswirkungen jedoch gering (Stass-Wolthuis 1980).

Wahrscheinlich entsteht der Cholesterin-senkende Effekt indirekt durch den quantitativen Ersatz Cholesterin- und TG-reicher Kost gegen Ballaststoffe (Brown 1999, Wolever 1997, Stass-Wolthuis 1980).

In der Übersichtsarbeit von Ruth McPherson Kay konnte zusammenfassend eine negative Korrelation zwischen der Fettleibigkeit und der Menge an aufgenommenen Ballaststoffen, bzw. der Fettaufnahme beobachtet werden (McPherson Kay 1982).

Wie man sich den Mechanismus der Cholesterin-Reduktion durch eine ballaststoffreiche Ernährung vorstellen kann, basiert auf insgesamt drei Spekulationen (Wolever 1997, Brown 1999 und McPherson Kay 1982):

- Eine Möglichkeit besteht darin, dass Gallensäure im Gastrointestinaltrakt an der Nahrung vermehrt gebunden wird. Dies führt zu einer vermehrten Gallensäureausscheidung, was eine gesteigerte Neusynthese zur Folge hat. Dazu wird die LDL-Rezeptorsynthese in der Leber gesteigert, was eine vermehrte Aufnahme des LDL-Cholesterins aus der Peripherie zur Folge hat.
- Des Weiteren wird eine reduzierte TG- und Cholesterin-Absorption in Betracht gezogen. Es kommt zu einer Änderung der Entsorgung von Cholesterin Metabolite über den Fäzes. Insgesamt wird das Stuhlvolumen (durch die gesteigerte Bindung von Wasser und ein erhöhtes Bakterienvolumen) erhöht und die Kolontransitzeit beschleunigt.
- Eine weitere Vorstellung besteht darin, dass die reduzierte KH-Aufnahme einen niedrigeren Insulinspiegel mit sich bringt und somit eine geringere Cholesterin- und Lipoprotein-Synthese stimuliert wird.

Die Apo E Genotypen reagieren unterschiedlich auf eine ballaststoffreiche Ernährung. Eine effektive Plasmalipidreduktion konnte bei den Apo E3 und E4 Genotypen in den Studien beobachtet werden. Die Reduktion war nur bei den E2 nicht signifikant. Ebenso

war die fäkale Gallensäureausscheidung nur bei den E3 und E4 deutlich, nicht aber bei den E2 (Jang 2001 und Wolever 1997). Vermutlich aus dem Grund, da die Gallensäureausscheidung bei den Apo E2 Genträgern unter normaler Ernährung am höchsten ist und eine weitere Steigerung weniger in das Gewicht fällt als bei den E4, die zuvor wenig und nun unter Ballaststoffen deutlich vermehrt Gallensäure ausscheiden (siehe dazu ausführlich Kapitel 5.2.). Zudem zeigt der Apo E4 Genotyp unter ballaststoffreicher Ernährung eine verringerte Absorption des Nahrungscholesterins, die bei diesen sonst am effektivsten ist.

Bei David J.A. Jenkins Studie zeigte eine vermehrte Ballaststoffaufnahme hauptsächlich bei den E2 Genträgern ein Absinken der LDL- und der Gesamt-Cholesterin-Werte (Jenkins 1993). Eventuell kommt es hier auf die unterschiedliche KH-Quelle an. Bei Yangsoo Jang wurde die Auswirkung von Vollkorn-Pulver (Jang 2001) untersucht, während bei Jenkins die Auswirkung von Haferkleie respektive von Weizenkleie untersucht wurde (Jenkins 1993). Dass wasserlösliche Ballaststoffe einen stärkeren Effekt auf den LDL-Cholesterin-Spiegel haben als wasserunlösliche Ballaststoffe, konnte in der Studie von Wolever veranschaulicht werden (Wolever 1997). Wasserlösliche Ballaststoffe hemmen offensichtlich die Fettabsorption bei Apo E3 Genotypen, was wahrscheinlich durch einen erhöhten Gallensäure-Pool und erhöhte Mizellenbildung entsteht (Wolever 1997).

Auf die verschiedenen Ballaststoffe zeigen die Apo E Genotypen unterschiedliche Lipid- und Insulinantworten (Jang 2001). Ballaststoffe haben einen modulierenden Effekt auf die Glukose-Absorptionsrate mit dazugehöriger hormoneller Antwort (McPherson Kay 1982). Schlussendlich lässt sich im Großteil der Studien die Vorteile von einer ballaststoffreichen Kost auf die Blutfettwerte unabhängig vom Apo E Genotypen beobachten (McPherson Kay 1982).

### **8.3. Kernaussage**

Als Kernaussage des achten Kapitels kann festgehalten werden, dass eine ballaststoffreiche Ernährung phänotypübergreifend vorteilhaft für die Kolonfunktion und die Blutfettwerte ist. Die Ursache dafür scheint eine gesteigerte Gallensäureausscheidung, die verminderte Cholesterin-Absorption und eine erniedrigte Insulinkonzentration zu sein. Die Apo E Genotypen reagieren unterschiedlich auf diese Ernährungsumstellung. Insbesondere die Typ III HLP Patienten würden von einer verbesserten Insulinsensitivität profitieren.

Es ist zu beachten, dass Ballaststoffe häufig als Ersatz von Cholesterin und TG aufgenommen werden und es so über den Weg der Fettreduktion zu den gewünschten Ergebnissen kommt.

## 8.4. Studienübersicht

Studiennummer	Studie 1	Studie 2
Studienname, Autor, Zeitschrift und Erscheinungsjahr	The Apolipoprotein E Gene and the Serum Low- Density Lipoprotein Cholesterol Response to Dietary Fibre; Jenkins; Metabolism; Vol.42; Nr.5; S. 585-593; 1993	Long-term effect of soluble- fibre foods on postprandial fat metabolism in dyslipidemic subjects with apo E3 and apo E4 genotypes; Wolever; American Journal of Clinical Nutrition; Vol.66; S. 584-590; 1997
Art der Studie	Kohortenstudie	Kohortenstudie
Teilnehmeranzahl	43 ♂ und 24 ♀	33 dyslipämische Probanden. 16xE3/3, 17xE3/4 oder E4/4.
Dauer	2 Wochen	2x4Monate mit 2 Monaten Pause dazwischen
Studiendurchführung	Teilnehmer bekamen entweder Hafer- oder Weizen-Kleie, die 6,8g Ballaststoffe pro 1000 kcal, enthielt. Der Nüchternblutfettwert wurde vor und nach der Intervention gemessen.	Die Teilnehmer ernährten sich von fettreduzierter und ballaststoffangereicherter Kost. Dazwischen lag eine Pause. Die erste Diät beinhaltete wasserunlösliche Ballaststoffe, die zweite Diät wasserlösliche Ballaststoffe.
Hypothese	Nicht formuliert.	Nicht formuliert.
Ziel der Studie	Ziel war es herauszufinden, ob eine Nahrungsumstellung, insbesondere unter einer vermehrten Ballaststoffaufnahme, eine Auswirkung auf den Gesamt-Cholesterin-Wert bei unterschiedlichen Apo E Phänotypen hat.	Ziel war es, den Langzeiteffekt von wasserlöslichen Ballaststoffen auf den postprandialen Fettstoffwechsel zu untersuchen
Ergebnis	Eine LDL-Cholesterin-Reduktion konnte bei beiden Interventionen beobachtet werden. Die Reduktion unterschied sich sig. bei den Apo E Phänotypen. Die Reduktion bei den E2 war deutlich höher als bei den homozygoten E3 oder E4.	Die wasserlöslichen Ballaststoffe erhöhten bei E3 und E4 die fäkale Gallensäureausscheidung. Nach 15 Wochen wasserlöslicher ballaststoffreicher Ernährung war das TC bei E3 und E4 stärker reduziert als bei wasserunlöslicher ballaststoffreicher Diät. Nach einer ballaststoffreichen Kost kam es bei E3 zu einer besseren Aufnahme von Retinyl Palmitat, dies konnte jedoch nicht bei den E4 beobachtet werden.
Kommentar	Es kann gezeigt werden, dass bei den E2 Phänotypen die stärkste Cholesterin-Reduktion durch eine Nahrungsänderung stattfindet.	Die Genotypbestimmung ist von Bedeutung, um eine Reaktion auf Ballaststoffe genau vorhersagen zu können. Es ist festzustellen, dass wasserlösliche Ballaststoffe den Cholesterin-Wert senken und die Ergebnisse der Apo E3 und E4 relativ ähnlich sind.

Studiennummer	Studie 3	Studie 4
Studienname, Autor, Zeitschrift und Erscheinungsjahr	Effect of apo E polymorphism on the serum lipid and insulin response to whole grain consumption in coronary artery disease patients; Jang; Nutrition Research; Vol. 21; S. 1463-1473; 2001	Influences of dietary fibre from vegetables and fruits, bran or citrus Pektin on serum lipids, fecal lipids, and colonic function; Stasse-Wolthuis; American Journal of clinical Nutrition; Vol.33; S. 1745-1756; 1980
Art der Studie	Kohortenstudie	Kohortenstudie
Teilnehmeranzahl	110 Teilnehmer (E2/2:1; E2/3:10; E2/4:1; E3/3:82; E4/3:15; E4/4:1)	62 gesunde Probanden
Dauer	20 Wochen	7,5 Wochen
Studiendurchführung	Studienteilnehmer schrieben einen Ernährungsbericht. Sie ernährten sich zuvor 4 Wochen wie gewohnt (wash-out), bevor sie dann 70g whole-grain-powder an Stelle von gekochtem und gewaschenem Reis als KH-Quelle zum Frühstück aßen. Die Kalorien entsprachen der gewohnten Energiemenge. Der Apo E Genotyp wurde bestimmt.	Allen Probanden wurde zunächst für 2,5 Wochen ballaststoffarme Kost geboten. Danach in 4 Gruppen unterteilt: 1. Gruppe ballaststoffarme (18g) Ernährung 2. Gruppe ballaststoffreiche (43g) Ernährung mit ausreichend Obst und Gemüse 3. Gruppe mit Zitruspektin (28g) angereicherte Ernährung 4. Gruppe mit Weizenkleie (37g) angereicherte Ernährung. Die unterschiedliche Menge an aufgenommenem Fett, Cholesterin, Protein und KH war vernachlässigbar.
Hypothese	Nicht explizit erwähnt.	Nicht formuliert.
Ziel der Studie	Es sollte der Effekt des Apo E Polymorphismus auf die Serumlipide und die Insulinsensitivität bei ♂ KHK Patienten untersucht werden, wenn Reis gegen Vollkornprodukte mit wenig Fett und Cholesterin getauscht wird.	Diese Studie hatte zum Ziel, den Effekt von Nahrungsballaststoffen verschiedenen Ursprungs auf den Cholesterin-Stoffwechsel und die Kolonfunktion zu untersuchen.
Ergebnis	Keine Gewichtsänderungen. Bei allen war der TC- und LDL-Cholesterin-Wert und die ApoB Konzentration sig. gesunken, außer bei E2. Durch ungeschälten Reis stieg der HDL-Cholesterin-Wert bei E3 um 8%, bei E4 um 18%. E3/3 zeigten die höchste Sensitivität auf den insulin-senkenden Effekt der Diät. Vor allem sank bei den ♂ E3 der LDL-Cholesterin- und TC-Wert deutlich, während diese Werte bei den ♂ E4 nur mittelmäßig sanken. E2 ♂ reagierten kaum.	Menge und Art der Ballaststoffe hatte keinen sig. Effekt auf die Serum HDL-Cholesterin-Konzentration. Effekte auf den TC-Wert konnten mit erhöhter fäkaler Ausscheidung begründet werden. Gruppen 2 und 4 zeigten gesteigerte Darmpassage. Pektin hatte keine Auswirkung auf die Kolonfunktion. Bei der 2. und 3. Gruppe konnte ein geringer Cholesterin-Abfall beobachtet werden.
Kommentar	Auf die unterschiedlichen KH-Quellen zeigen die Apo E Genotypen unterschiedliche Lipid- und Insulinantworten.	Eine ballaststoffreiche Kost, die vorrangig aus Obst und Gemüse besteht, regt die Verdauung an und senkt den Cholesterin-Spiegel.

Studiennummer	Studie 5	Studie 6
Studienname, Autor, Zeitschrift und Erscheinungsjahr	Prospective, randomized, controlled comparison of the effects of low-fat plus high-fibre diets on serum lipid concentrations; Anderson; American Journal of Clinical Nutrition; Vol. 56; S.887-894; 1992	Cholesterol-lowering effects of dietary fibre: a meta-analysis; Brown; American Journal of Clinical Nutrition; Vol. 69; S.30-42; 1999
Art der Studie	Fall-Kontroll-Studie	Meta-Analyse
Teilnehmer- / Studienanzahl	87 kaukasische ♂ und 59 kaukasische ♀ mit leichter Hypercholesterinämie, ohne Übergewichtige, 30-50 Jahre	67 Studien
Dauer	12 Monate	Unklar
Studiendurchführung	Teilnehmer wurden in drei Gruppen unterteilt: 1. Gruppe- normale Ernährung 2. Gruppe- wenig Fett (55% der Energie aus KH, 20% Protein, 25% aus Fett) 3. Gruppe- wenig Fett (wie Gruppe 2) plus durchschnittlich 50g/d Ballaststoff. Die Gruppen wurden nach 12 Monaten Diät miteinander verglichen.	Studien mussten folgende Kriterien erfüllen: 1.kontrolliert&Querschnitt oder Parallel randomisiert 2.weisen Änderungen im Lipidhaushalt bei der Interventions- und bei der Kontrollgruppe auf 3.Interventionsperiode von über 14d 4.nur bestimmte Ballaststoffe 5.Menge der eingesetzten wasserlöslichen Ballaststoffe können im Versuch abgeschätzt werden 6.die Studien hatten eine minimale Einführungszeit von 14 d 7.die Nahrungsänderungen werden in der Ballaststoffgruppe und in der Kontrollgruppe unter isoenergetischen Konditionen durchgeführt.
Hypothese	Nicht formuliert.	Nicht explizit erwähnt.
Ziel der Studie	Ziel der Studie war es, den Cholesterinsenkenenden Effekt bei unterschiedlichen Ernährungsweisen, vor allem bei vermehrter wasserlöslicher Ballaststoffzufuhr zu ermitteln.	Die Meta-Analyse wurde durchgeführt, um den Cholesterinsenkenenden Effekt der Nahrungsballaststoffe zu quantifizieren.
Ergebnis	Die 3. Gruppe hatte nach 12 Monaten insgesamt deutlich mehr wasserlösliche Ballaststoffe zu sich genommen, als die anderen beiden Gruppen. Mit der Folge, dass diese Gruppe auch eine durchschnittlich höhere TC-Reduktion von 13% aufzuweisen hatte, während die Gruppe 2 eine Reduktion von 9% und die 1. Gruppe eine Reduktion von 7% zeigte.	Wasserlösliche Ballaststoffe, 2-10g/tgl, standen im Zusammenhang mit einem sig. Abfall des TC- und des LDL-Cholesterin. TG und HDL-Cholesterin wurden durch wasserlösliche Ballaststoffe allerdings nicht sig. beeinflusst. Es gab keine großen Unterschiede zwischen den verschiedenen Arten wasserlöslicher Ballaststoffe.
Kommentar	Eine mäßige Steigerung der wasserlöslichen Ballaststoffzufuhr wird von einer sig. Reduktion der TC-Werte begleitet.	In dieser Meta-Analyse wird verdeutlicht, dass wasserlösliche Ballaststoffe jeglicher Art den TC- und den LDL-Cholesterin-Wert in ähnlichem Umfang senken können.

<b>Studiennummer</b>	<b>Studie 7</b>	
Studienname, Autor, Zeitschrift und Erscheinungsjahr	Dietary fibre; McPherson Kay; Journal of Lipid Research; Vol.23; S.221- 242; 1982	
Art der Studie	Übersichtsarbeit	
Teilnehmeranzahl	Unklar.	
Dauer	Unklar.	
Studiendurchführung	In dieser Arbeit wurden nicht nur Interventionsstudien betrachtet, sondern es wurde im Allgemeinen zusammengefasst, was Ballaststoffe sind, wo sie herkommen und was sie im Menschen bewirken können.	
Hypothese	Nicht formuliert.	
Ziel der Studie	Ziel der Übersichtsarbeit war es, die Wirkungen der unterschiedlichen Ballaststoffe zu klären.	
Ergebnis	Ballaststoffe hatten einen modulierenden Effekt auf die Glukose-Absorptionsrate. Die Aufnahme großer Mengen von Ballaststoffen aus Früchten, Gemüse und mediterraner Ernährung war ein Grund für die niedrigeren TC-Werte. Niedrigere Serum-Lipidwerte konnte beobachtet werden. Eine Studie ergab, dass Menschen mit niedrigeren TC- und TTG-Werten auch die Menschen waren, die weniger Energie aus Nahrungsfetten zu sich nahmen und sich vermehrt von Ballaststoffen ernährten. Es kam zu einer negativen Korrelation zwischen Fettleibigkeit und Ballaststoffen respektive der Fettaufnahme. Weitere Studien zeigten, dass Äpfel, Karotten und andere Gemüse und Früchte einen hypocholesterinämischen Effekt haben, allerdings hatte sich die Cholesterin-Reduktion vor allem in den LDL-Werten gezeigt, weniger in den HDL-Werten. Vermutet wurde auch eine gesteigerte Gallensäureausscheidung.	
Kommentar	Es lassen sich in einer Großzahl von Studien die Vorteile von einer ballaststoffreichen Kost auf die Blutfettwerte unabhängig vom Apo E Genotypen beobachten.	

## **9. Soja Proteine**

Der Austausch tierische gegen pflanzliche Proteine ist cholesterinarm. Vom Prinzip her wird durch die cholesterinarme Ernährung eine Senkung des Cholesterin-Spiegels im Blut erwartet.

Zu diesem Thema wird hier auf eine Kohortenstudie und eine Meta Analyse eingegangen.

### **9.1. Besprechung der Studien**

#### **Gaddi et al., 1991, Kohortenstudie, Studie 1**

##### **Dietary treatment for familial hypercholesterolemia- differential effects of dietary soy protein according to the apolipoprotein E phenotypes**

Ziel der Studie: Es galt folgende Hypothese zu beweisen: wenn die Apo B-E-Rezeptor-Expression durch Soja-Proteine beeinflusst wird, dann ändert sich der Cholesterin-Spiegel abhängig vom Apo E Genotyp.

Durchführung der Studie: Die Studie ging über 12 Wochen und beinhaltete drei Studienabschnitte. Die 21 Teilnehmer begannen mit einer klassischen fettreduzierten Diät über vier Wochen. Es folgte der Ersatz aller tierischen Proteine gegen Soja-Proteine für vier Wochen. Der letzte Abschnitt der Diät beinhaltete wieder die klassische fettreduzierte Diät (siehe Tabelle 12). Es nahmen acht Männer und 13 Frauen teil. Die Studienteilnehmer waren alle hypercholesterinäm (FH Typ IIa). Es waren die Genotypen E3/2, E3/3 und E3/4 vertreten.



**Tabelle 12: Zusammenstellung der fettreduzierten- (LLD) und der Soja-Protein-Diät (SPD), (Gaddi 1991)**

	LLD	SPD
Carbohydrates (%)	55	55
Polyunsaturated fatty acids (%)	9,5	9,5
Monounsaturated fatty acids (%)	9	9
Saturated fatty acids (%)	6,5	6,5
Total fats (%)	25	25
Cholesterol (mg/d)	120- 250	<10
Vegetable Proteins (%)	8	5
Soy Proteins (%)	0	15
Animal Proteins (%)	12	0
Total Proteins (%)	20	20
Lysin-arginine ratio	~0,8	~1,0
Fibre (g/d)	10- 20	10- 20

Ergebnis der Studie: Die Soja-Protein-Diät bewirkte eine Reduktion der Gesamt-LDL- um 20,8%, der LDL-Cholesterin- um 25,8% und der Gesamt-Cholesterin- sowie der Apo B-Konzentration um 14,1%. Die LDL-Cholesterin-Konzentration korrelierte positiv mit der Apo B-Konzentration. Die Gesamt-Cholesterin-Reduktion war bei E3/3 und E3/4 höher als bei den E2/3. Dieses Ergebnis war ein Beleg dafür, dass eine Soja-Protein-Diät den Cholesterin-Spiegel bei hypercholesterinämien Patienten senken kann.

Die Hypothese konnte bestätigt werden.

Kommentar: Es wurden keine homozygoten E2/2 untersucht. Es konnten unterschiedliche Auswirkungen einer Ernährungsumstellung auf den Blutfettwert bei den verschiedenen Apo E Genotypen beobachtet werden. Die Cholesterin-Reduktion ist bei E3 und E4 höher als bei den E2.

### **Anderson, 1995, Meta Analyse, Studie 2**

#### **Meta- Analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids**

Ziel der Meta Analyse: In der Analyse wurde die Beziehung zwischen Soja-Protein-Aufnahme und der Serum-Lipid-Konzentration im Blut untersucht.

Durchführung der Meta Analyse: In der Meta-Analyse von Anderson et al. wurden 29 Studien analysiert, die sich mit einer Ernährungsumstellung, in Form einer vermehrten Soja-Protein-Aufnahme, beschäftigten. Die Teilnehmer nahmen im Schnitt 47g Soja-

Protein am Tag zu sich. Es wurden die Gesamt- und LDL-Cholesterin- Werte, sowie die TG-Konzentration untersucht.

Ergebnis der Meta Analyse: Anderson et al. kamen durch ihre Meta-Analyse zu dem Ergebnis, dass der Ersatz tierischer Proteine durch Soja Proteine signifikant sowohl den Gesamt- und den LDL-Cholesterin-Wert als auch die Gesamt-TG-Konzentration senken konnte. Weder das HDL-Cholesterin noch das Serum-VLDL-Cholesterin wurden durch eine Ernährungsumstellung beeinflusst.

Kommentar: Es wurden in dieser Meta Analyse keine Apolipoproteine besprochen. Im Allgemeinen ist deutlich zu erkennen, dass ein Ersatz tierischer Proteine durch eine Soja-Proteinreiche Ernährung den Lipoproteinspiegel senken kann.

## 9.2. Diskussion

Der Austausch tierischer Proteine gegen pflanzliche, verursacht einen deutlichen Abfall der Gesamt-Cholesterin-, der LDL-Cholesterin- und der Gesamt-TG-Konzentration (Anderson 1995, Gaddi 1991). Die Reduktion konnte bei E3 und E4 Phänotypen deutlicher beobachtet werden als bei den E2 Phänotypen (Gaddi 1991).

Eine Ernährung, die reich an Soja Proteinen ist, beinhaltet weniger Cholesterin als im Vergleich zu Proteinen tierischer Herkunft (Gaddi 1991). Somit ist die Verfügbarkeit des Cholesterins aus dem Gastrointestinaltrakt reduziert und die Cholesterin-Synthese in der Leber wird gesteigert. Die Meta Analyse von Anderson veranschaulichte, dass der Cholesterin-senkende Effekt von Soja Proteinen signifikant mit dem Cholesterin-Ausgangswert in Verbindung steht (Anderson 1995).

Da die Absorptionsrate bei den E4 sonst die Höchste ist, ist durch eine verringerte Cholesterin-Zufuhr ein Effekt am deutlichsten bei diesen zu beobachten. Die Effizienz der Cholesterin-Absorption ist bei E2 Genotypen die niedrigste, weswegen sich durch eine verminderte Cholesterin-Zufuhr nur ein geringer Cholesterin-reduzierender Effekt ergibt.

Die Aufnahme des Cholesterins aus der Peripherie wird erhöht, um den Cholesterinbedarf in den Zellen zu decken. Dadurch wird die LDL-Rezeptor-Aktivität in der Leber gesteigert und die LDL- und CR-Konzentration gesenkt. Zusätzlich erhöht sich die Cholesterin-Eigensynthese. Die verbesserte LDL-Rezeptor-Regulierung ist der Hauptmechanismus der Soja-Protein-reichen Ernährung (Gaddi 1991).

Gaddi bezog sich auf eine seiner Studien aus dem Jahre 1987, in der ein homozygoter E2/2 mit einer HLP und ein heterozygoter Teilnehmer mit einer FH nicht auf die Diäten reagierten. Seine Schlussfolgerung lautete: Das E2 Allel reduziert in erheblichem Maß die Reaktion auf diätische Interventionen (Gaddi 1991). Dies erklärt sich durch die Tatsache, dass die LDP-Rezeptor-Konzentration bei einer verminderten LDL-Rezeptoraffinität und dem reduzierten Bindungsvermögen der E2/2 nicht so sehr in das Gewicht fällt wie der funktionierende Aufnahmeweg über die LRP-Rezeptoren.

Im Vergleich zu Ballaststoffen erhöhen Soja-Proteine nicht die Gallensäure- oder Cholesterin-Ausscheidung (Gaddi 1991).

### **9.3. Kernaussage**

Der Austausch tierischer gegen pflanzliche Proteine senkt den Cholesterin- und TG-Wert. Diese Reduktion ergibt sich durch das verminderte exogene-Cholesterin-Angebot.

Die Auswirkungen der Soja-Proteine auf die LDL-Rezeptor-Konzentration ist allerdings für die E2/2 Patienten mit einer HLP Erkrankung nicht so gravierend, wie bei Hypercholesterinämien E3 oder E4 Phänotypen.

Eine Soja-Proteinreiche-Diät kommt demnach nur auf Grund der verminderten Cholesterin-Aufnahme als Therapie für den Typ III in Frage.

## 9.4. Studienübersicht

Studiennummer	Studie 1	Studie 2
Studienname, Autor, Zeitschrift und Erscheinungsjahr	Dietary treatment for familial hypercholesterolemia- differential effects of dietary soy protein according to the apolipoprotein E phenotypes; Gaddi; American Journal of Vlinical Nutrition; Vol. 53; S. 1191- 1195; 1991	Meta- Analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids; Anderson; The new england journal of medicine; 3. August 1995
Art der Studie	Kohortenstudie	Meta Analyse
Teilnehmeranzahl	8 ♂ und 13 ♀, nicht untereinander verwandt, die alle eine stabile Hypercholsterinämie ohne gesteigerten VLDL-TG-Wert vorweisen.	29 Studien
Dauer	12 Wochen	Unklar
Studiendurchführung	Die Studie teilte sich in 3 Abschnitte. Erst klassische fettreduzierte Diät über 4 Wochen. Dann für 4 Wochen der Ersatz aller tierischen Proteine gegen Soja-Proteine. Dann wieder klassische fettreduzierte Diät (siehe Tabelle 12).	Studien zum Thema der Soja-Protein Aufnahme wurden besprochen. Teilnehmer nahmen im Schnitt 47g Soja- Protein tgl. zu sich. Dabei wurden die Werte des TC, des LDL-Cholesterins und TG-Konzentrationen mit einbezogen.
Hypothese	Wenn die Apo B-E-Rezeptor-Expression durch Soja-Proteine beeinflusst wird, dann ändert sich der Cholesterin-Spiegel in Abhängigkeit des Apo E Genotyps	Nicht formuliert.
Ziel der Studie	Das Ziel der Studie war es, die Hypothese zu beweisen.	Die Beziehung zwischen Soja-Protein-Aufnahme und Serumlipidkonzentration wurde im Blut untersucht.
Ergebnis	Die Konzentration der Plasmalipide änderte sich nicht während der fettreduzierten Diät. Die Soja-Protein Diät bewirkte eine Reduktion der Gesamt-LDL- um 20,8%, der LDL-Cholesterin- um 25,8% und der TC- sowie der Apo B-Konzentration um 14,1%. Die LDL-Cholesterin-Konzentration korrelierte positiv mit der Apo B-Konzentration. Die TC-Reduktion war bei E3/3 und E3/4 höher als bei den E2/3. Dieses Ergebnis war ein Beleg dafür, dass eine Soja-Protein Diät den Cholesterin-Spiegel bei Typ IIa Patienten senken kann. Die Hypothese konnte bestätigt werden.	Anderson et al. kamen durch ihre Meta-Analyse zu dem Ergebnis, dass der Ersatz tierischer Proteine durch Soja Proteine sig. den TC-Wert, den LDL-Cholesterin-Wert und die gesamte TG-Konzentration senken kann. Weder dass HDL-Cholesterin noch das Serum VLDL-Cholesterin wurden durch eine Ernährungsumstellung beeinflusst.
Kommentar	Die Cholesterin-Reduktion ist bei E3 und E4 höher als bei den E2.	Allgemeinen ist zu erkennen, dass ein Ersatz tierischer Proteine durch eine Soja-Proteinreiche Ernährung den Lipoproteinspiegel senken kann.

## **10. Sport**

Es sind weitere Faktoren außer den Nahrungsfetten bekannt, die die Plasma-Lipoprotein-Stoffwechsel beeinflussen können. Dazu zählt neben dem Rauchen, dem Alkoholkonsum und der Einnahme von Medikamenten die sportliche Aktivität (Lethimäki 1997).

Der Grundumsatz des Energieverbrauchs wird durch Muskelarbeit erhöht. Um den anfallenden Bedarf an Energie, vor allem bei lang andauernde Muskelarbeit, zu decken, muss entweder Energie von exogen hinzugefügt werden, oder endogen von dem Körper bereitgestellt werden (Taimela 1996, Seip 2006, Weineck et al. 2002). Zudem erhöht Sport die Insulinsensitivität der Gewebe und senkt den Insulinbedarf (Weineck et al. 2002).

Fettstoffwechselstörungen jeglicher Art sollen nicht nur mit einer Umstellung der Ernährungsgewohnheiten, sondern mit einer Umstellung des gesamten Lebensstils behandelt werden. Dazu zählt neben einer ausgewogenen Ernährung auch ausreichend Bewegung.

Dieses Thema ist im Bezug zu den Apo E Phänotypen noch nicht sehr gut erforscht, weswegen hier nur drei Studien zu diesem Thema vorgestellt werden können.

### **10.1. Besprechung der Studien:**

#### **Taimela et al., 1996, Querschnittstudie, Studie 1**

**The Effect of physical activity on serum total and low-density Lipoprotein Cholesterol Concentrations Varies with Apolipoprotein E Phenotype in all Children and young adults: The cardiovascular Risk in young finns study**

Ziel der Studie: Die Studie überprüfte, ob Sport einen Effekt auf den Gesamt- und LDL-Cholesterin-Stoffwechsel hat, und ob dieser Effekt bei den verschiedenen Apo E Phänotypen unterschiedlich ist.

Durchführung der Studie: Es wurden die Gesamt- und LDL-Cholesterin-Werte bei Kindern und jungen Erwachsenen gemessen, die sich regelmäßig sportlich betätigten. Ein **physical activity (PA) Index** wurde errechnet auf der Grundlage der Frequenz, der Intensität und der Dauer der Aktivität, ermittelt durch einen Fragebogen. Die Studie hat 1531 Teilnehmer (5

E2/2, 80 E3/2, 899 E3/3, 28 E4/2, 470 E4/3, 49 E4/4). E2/2 und E4/2 wurden aus der Wertung genommen, da sie Gruppe zu klein war.

Ergebnis der Studie: Das Verhältnis HDL- zu LDL-Cholesterin änderte sich bei sportlicher Aktivität phänotypspezifisch. Während bei den homozygoten E4/4 Genträgern kaum eine Veränderung im Lipoproteinstoffwechsel unter sportlicher Aktivität zu beobachten war, wurde bei den E3/4 und E3/3 ein positiver Effekt auf den Gesamt- und LDL-Cholesterin-Wert dokumentiert. Die größte Auswirkung von sportlicher Aktivität auf den Fettstoffwechsel konnte bei den E2/3 beobachtet werden.

Kommentar: Es wurden die E2/2 aufgrund der geringen Teilnehmerzahl aus der Wertung genommen. Es konnte veranschaulicht werden, dass die vermehrte sportliche Aktivität phänotypspezifische Auswirkungen auf den Lipidstoffwechsel hat.

### **Hagberg et al., 1999, Kohortenstudie, Studie 2**

#### **Apolipoprotein E Genotype and Exercise Training- Induced Increases in Plasma High-Density Lipoprotein (HDL)- and HDL2- Cholesterol Levels in Overweight Men**

Ziel der Studie: Die Studie untersuchte den Effekt von sportlicher Aktivität auf die HDL-Cholesterin-Konzentration bei den verschiedenen Apo E Phänotypen.

Durchführung der Studie: Es wurde bei übergewichtigen Männern der AHA, der Lipoprotein- und Lipid-Wert vor und nach einer neunmonatigen Intervention, in Form von Ausdauersport, gemessen. In den letzten 2-4 Monaten trainierten die Teilnehmer drei Mal wöchentlich 45min bei 70-80% des VO2 max. Bei 51 Teilnehmern wurde der Phänotyp bestimmt: 5 E2/3, 1 E2/2, 33 E3/3, 12 E3/4. Die E2/2 und E2/3 wurden als E2 zusammengefasst.

Ergebnis der Studie: Die E2 und E4 Phänotypen waren sich vor der Studie im Körpergewicht, dem Alter und dem Lipoprotein- und Lipidwert relativ ähnlich. Durch Sport steigerte sich allerdings deutlich bei den E2 der HDL-Cholesterin-Wert, stärker als bei den E3 und E4. Der Gesamt-TG-Wert sank bei den E2 und E3 stärker ab als bei den E4.

Kommentar: Der HDL-Cholesterin-Wert kann durch Sport, Apo E abhängig, unterschiedlich stark gesteigert werden und der Gesamt-TG-Wert verschieden stark gesenkt werden. Es wurde ein gesunder Apo E2/2 Proband in die Betrachtung mit einbezogen. Auf diesen wurde jedoch nicht gesondert eingegangen.

### **Seip et al., 2006, Kohortenstudie, Studie 3**

#### **The effect of apolipoprotein E genotype on serum lipoprotein particle response to exercise**

Ziel der Studie: Die Studie hatte zum Ziel, den Effekte des Apo E Genotyps auf die Lipoproteinsubklassen bei Ausdauertraining zu untersuchen.

Durchführung der Studie: 556 Teilnehmer wurden in drei Gruppen der häufigsten Apo E Varianten aufgeteilt. 35 E2/3, 49 E3/3 und 31 E3/4. Probanden mit einem BMI >31, mit einer Dyslipidämie oder einem metabolischen Syndrom wurden aus der Studie ausgeschlossen. Alle Teilnehmer trainierten sechs Monate lang, vier Mal die Woche über 40 Minuten bei 75% der maximalen Herzbelastung.

Ergebnis der Studie: Bei den Probanden des E3/3 Phänotyps sank die LDL-Cholesterin-Konzentration. Die HDL-Cholesterin-Konzentration im Plasma stieg. Bei den E2 und E4 Phänotypen konnten diese Beobachtungen nicht gemacht werden. Insgesamt nahmen die Probanden in allen Gruppen an Gewicht ab. Die LDL Subgruppen änderten sich durch das Ausdauertraining, diese Änderung war abhängig vom Apo E Genotyp: bei E3/3 stiegen die medium size (ms)-LDL Partikel. Die small size (ss)-LDL Partikelkonzentration sank. Genau entgegengesetzt verhielt es sich bei den E2/3 und E4/3. Ähnliches war bei den großen HDL Partikeln zu beobachten, die bei den E3/3 anstieg, während die Partikelkonzentration bei den E2/3 und E4/3 sank.

Kommentar: Apo E2/2 Genträger, dyslipämische und übergewichtige Probanden wurden aus der Wertung genommen. Es konnte allerdings deutlich gezeigt werden, dass eine sportliche Aktivität in Abhängigkeit des Apo E Phänotyps Einfluss auf die Blutfettwerte hat.



## **10.2. Diskussion**

In der Studie von Taimela et al. konnte der größte Effekt sportlicher Aktivität auf den Lipidstoffwechsel bei den E2/3 beobachtet werden. Gefolgt von den E3/3 und E3/4. Kaum eine Auswirkung hatte die sportliche Aktivität auf die Lipidkonzentration der E4/4. Dies wird durch die effektive Cholesterinabsorption begründet, mit der Folge, dass diese den Energiebedarf bei sportlicher Aktivität von exogen decken.

Es konnte unter einer gesteigerten sportlichen Aktivität eine verbesserte LPL-Aktivität beobachtet werden, die den Lipidstoffwechsel positiv beeinflusste (Taimela 1996).

Eine LPL-Aktivitätssteigerung verbessert insbesondere bei Apo E2 Genträgern die Lipoproteinaufnahme über die LRP-Rezeptoren. Dies reduziert die VLDL-R und CR-Konzentration im Plasma. Es ist nicht bekannt, dass die LPL als Cofaktor der E3 und E4 die Aufnahme der Lipoproteine über den LDL-Rezeptor verbessert.

Durch die LPL werden zudem FS für die Energieherstellung aus den TRL herausgelöst. Übrig bleiben die VLDL-R und CR (Seip 2006 und Taimela 1996).

Das Ausdauertraining erhöht bei den E2 die HDL-Cholesterin-Konzentration um das Doppelte im Vergleich zu den E3 oder E4. Wie es zu dieser HDL-Cholesterin-Steigerung kommt, konnte in dem Artikel von James M. Hagberg nicht geklärt werden (Hagberg 1999). Das Ergebnis unterschied sich von Seips Studie, es zeigte sich ein leichter Anstieg des HDL-Cholesterins bei den E3/3, das Ergebnis war jedoch nicht signifikant (Seip 2006). Taimela et al. vermuteten, dass Sport die Apo A-I-Konzentration erhöht und damit die HDL-Cholesterin-Konzentration erhöht wird. Das Apo A-I fördert die Aufnahme des Cholesterins aus der Peripherie in die HDL (Taimela 1996).

Ausdauertraining reduziert phänotypübergreifend das Körpergewicht auf Grund des gesteigerten Energiebedarfs. Wie in Kapitel 7.2. beschrieben, korreliert der Plasma-Gesamt-TG-Wert positiv mit dem Plasma-Insulinwert. Die Insulinsensitivität wird durch Sport verbessert.

## **10.3. Kernaussage**

Die vorangegangenen Studien haben gezeigt, dass sportliche Aktivität den Energieumsatz erhöht. Es konnte zudem eine gesteigerte LPL-Aktivität beobachtet werden. Insgesamt kommt es phänotypübergreifend zu einer Reduktion des Körpergewichts des Gesamt-TG- und LDL-Cholesterin-Wertes und einer verbesserten Insulinsensitivität.

Es wurde in den vorgestellten Studien kein Patient mit einer Typ III HLP in die Betrachtung miteinbezogen. Da es allerdings unter einer gesteigerten sportlichen Aktivität zu einer verbesserten Insulinsensitivität und einer gesteigerten LPL-Aktivität kommt, kann davon ausgegangen werden, dass Sport als eine Therapieoption für Typ III HLP Patienten in Frage kommt.

## 10.4. Studienübersicht

Studiennummer	Studie 1	Studie 2
Studienname, Autor, Zeitschrift und Erscheinungsjahr	The Effect of physical aktivty on serum total an low- density Lipoprotein Cholesterol Concentrations Varies with Apoliporotein E Phenotype in all Children and young adults: The cardiovascular Risk in young finns study; Taimela; Metabolisim; Vol 45; Nr.7; S.797-803; 1996	Apolipoprotein E Genotype and Exercise Training- Induced Increases in Plasma High-Densitiy Lipoprotein (HDL)- and HDL2-Cholesterol Levels in Overweight Men; Hagberg; Metabolism; Vol 48; S 943-945; 1999
Art der Studie	Querschnittstudie	Kohortenstudie
Teilnehmeranzahl	1531 Teilnehmer.	51 Teilnehmern (6x E2, 33x E3, 12x E4)
Dauer	Unklar	9 Monate
Studiendurchführung	Es wurden die TC- und LDL-Cholesterin-Werte bei Kindern und jungen Erwachsenen, die sich regelmäßig sportlich betätigen, gemessen. Ein PA (physical activity) Index wurde errechnet, auf der Grundlage der Frequenz, der Intensität und der Dauer der Aktivität, ermittelt durch einen Fragebogen.	Es wurde bei übergewichtigen Männern der AHA der Lipoprotein- und Lipid-Wert vor und nach Ausdauersport gemessen. In den letzten 2-4 Monaten trainierten die Teilnehmer 3x wöchentlich 45min bei 70-80% des VO2 max.
Hypothese	Nicht erwähnt.	Nicht erwähnt.
Ziel der Studie	Die Studie hatte das Ziel zu überprüfen, ob Sport einen Effekt auf den TC- und LDL-Cholesterin-Wert hat, und ob dieser Effekt bei den verschiedenen Apo E Phänotypen variiert.	Die Studie hatte das Ziel, festzulegen, ob eine gesteigerte sportliche Aktivität abhängig vom Apo E Polymorphismus die HDL-Cholesterin-Konzentration unterschiedlich steigert.
Ergebnis	Der LDL-Cholesterin-Wert und das Verhältnis von HDL-Cholesterin zum TC änderte sich bei den verschiedenen Apo E Phänotypen. Es wurde keine Lipidänderung bei E4/4 beobachtet. Dagegen hatten E3/4 und E3/3 positive Effekte auf den TC- und LDL-Cholesterin-Wert. Die größte Auswirkung von sportlicher Aktivität auf den Fettstoffwechsel konnte bei den E2/3 beobachtet werden.	Die E2 und E4 Phänotypen waren sich vor der Studie im KG, dem Alter und dem Lipoprotein- und Lipid-Wert relativ ähnlich. Durch Sport steigerte sich allerdings deutlich bei den E2 der HDL-Cholesterin-Wert, stärker als bei den E3 und E4. Der TTG-Wert sank bei den E2 und E3 stärker ab als bei den E4.
Kommentar	Die Effekte der sportlichen Aktivität variieren zwischen den unterschiedlichen Apo E Genotypen.	Der HDL-Cholesterin-Wert kann Apo E-abhängig unterschiedlich stark angehoben werden und der LDL-Wert gesenkt werden.

<b>Studennummer</b>	<b>Studie 3</b>	
Studienname, Autor, Zeitschrift und Erscheinungsjahr	The effect of apolipoprotein E genotype on serum lipoprotein particle response to exercise; Seip; Atherosclerosis; Vol. 188; S126-233; 2006	
Art der Studie	Kohortenstudie	
Teilnehmeranzahl	556 Teilnehmer (35x E2/3, 49x E3/3, 31x E3/4) die anderen Teilnehmer wurden aus der Studie ausgeschlossen.	
Dauer	6 Monate	
Studiendurchführung	Individuen wurden in drei Gruppen der häufigsten Apo E Varianten aufgeteilt. Alle Teilnehmer trainierten vier Mal die Woche, 40 Minuten bei 75% der maximalen Herzbelastung.	
Hypothese	Keine explizit formuliert.	
Ziel der Studie	Die Studie hatte zum Ziel, den Effekt des Apo E Genotyps auf die Lipoprotein Subklassen während eines Ausdauertrainings zu untersuchen.	
Ergebnis	Bei den Probanden des E3/3 Phänotyps sank die LDL-Cholesterin-Konzentration. Die HDL-Cholesterin-Konzentration im Plasma stieg. Bei den E2 und E4 Phänotypen konnten diese Beobachtungen nicht gemacht werden. Insgesamt nahmen die Probanden in allen Gruppen an Gewicht ab. Die LDL-Subgruppen änderten sich durch das Ausdauertraining und diese Änderung war abhängig vom Apo E Genotyp: bei E3/3 stiegen die medium size (ms)LDL Partikel. Die small size (ss)LDL Partikelkonzentration sank. Genau entgegengesetzt verhielt es sich bei den E2/3 und E4/3. Ähnliches war bei den großen HDL Partikeln zu beobachten, die bei den E3/3 anstieg, während die Partikelkonzentration bei den E2/3 und E4/3 sank.	
Kommentar	Die Studie bezieht sich auf eine Meta-Analyse von Tran et al.: durch Sport steigert sich der HDL-Wert. Die LDL- und TG-Konzentration sinkt. Der Therapieerfolg ist auch immer von der genetischen Komponente abhängig.	

## **11. Zusammenfassende Betrachtung**

### **11.1. Studien**

Die Studien weisen meist einheitliche Ergebnisse in Bezug auf den Lipidstoffwechsel unter vermehrter sportlichen Aktivität und einer bewussten Ernährungsumstellung auf. Wie bereits in Kapitel 3 besprochen, nahmen dabei nicht alle Studien Bezug auf den Apo E Genotyp. Der Apo E2 Genotyp wurde aufgrund der geringen Prävalenz nur selten beschrieben und die Auswirkungen einer Ernährungsumstellung auf den Lipidstoffwechsel bei homozygoten E2/E2, insbesondere wenn eine Typ III HLP besteht, kann nur vermutet werden.

Einige Studienergebnisse wichen deutlich von den Ergebnissen anderer Untersucher ab. Dies lässt sich in der unterschiedlichen Studiendurchführung und der Auswahl des Kollektivs, das sich im Alter, BMI und Geschlecht unterscheidet, begründen. So konnten zum Beispiel Blutfettwertveränderungen nicht nur phänotypspezifisch, sondern auch in Abhängigkeit des Geschlechtes beobachtet werden. Des Weiteren hat die Zusammensetzung der Grundernährung, die Art der Ernährungsumstellung und die Studiendauer Einfluss auf das Ergebnis. Ferner werden weitere genetische Faktoren vermutet, die den Lipid- und Lipoprotein-Spiegel auf eine Nahrungsmanipulation beeinflussen.

Nicht einheitlich beantwortet wird die Frage, ob es Unterschiede im Lipid- und Lipoproteinstoffwechsel in Abhängigkeit der ethnischen Gruppe gibt (Howell 1997, Perron 2007). J. Lopez-Miranda und Jose M. Ordovas schrieben in den von ihnen veröffentlichten Studien, dass der vom Apo E beeinflusste LDL-Cholesterin-Wert abhängig von Umweltfaktoren und ethnischen Faktoren sei (Lopez-Miranda und Ordovas, 1994; ebenso Kowall 1989 und Civeira 1996).

Die Divergenz in den Resultaten lässt sich auch damit erklären, dass bei einigen Studien gesunde Kollektive, bei anderen Studien hingegen stoffwechselerkrankte Patienten als Probandengruppe eingesetzt wurden.

Die verschiedenen Geschlechter und Vorerkrankungen sowie unterschiedliche Umweltfaktoren konnten auf Grund der limitierten Menge an Studien in dieser Arbeit nicht berücksichtigt werden.

Ein weiteres Problem ist der Mangel an exakter Reproduzierbarkeit einer Blutfettwertänderung auf eine Nahrungsumstellung. Bei wiederholten Tests sollte jedoch ein Trend zu erkennen sein (Zhong-Sheng, 1994).

## 11.2. Zusammenfassende Betrachtung der Studienergebnisse

Die Auswertung der Studien hat im Hinblick auf die am Anfang der Arbeit definierten Lebensstiländerungen folgende Ergebnisse hervorgebracht:

Eine Reduktion von TG und Cholesterin in der Ernährung senkt bei allen Studienteilnehmern, unabhängig vom Apo E Genotyp, die Blutfettwerte und das Körpergewicht. Durch eine verminderte Cholesterin- und TG-Zufuhr und damit einer geringeren exogenen Kalorienzufuhr, wird Energie aus endogenen Quellen effizient verwertet, was den Lipidspiegel im Körper senkt. Die verminderte Cholesterin-Aufnahme korreliert negativ mit der LDL-Rezeptoraktivität und der Cholesterin-Eigensynthese. Der atherogene LDL-Cholesterin-Wert wird gesenkt.

Es konnte keine Studie vorgestellt werden, die sich mit den Patienten der Typ III HLP direkt beschäftigten. In einer Studie konnte ein heterozygoter E2 mit einem Diabetes mellitus vorgestellt werden. Bei diesen zeigte sich unter der Nahrungsumstellung eine besonders starke Reduktion der Gesamt-Cholesterin-Werte.

Der Austausch SFA gegen MUFA/PUFA, insbesondere der Ersatz von SFA gegen Omega-3-FS, zeigte eine ausgeprägte Reduktion der Blutfettwerte bei allen Apo E Genträgern. Es konnte eine gesteigerte LPL-Aktivität unter der Ernährungsumstellung beobachtet werden, wodurch insgesamt der Fettstoffwechsel beschleunigt wird.

Einzelne Studien konnten die Auswirkungen der Nahrungsumstellungen bei homozygoten E2/2 Genträgern mit einer manifestierten Typ III HLP beobachten. Bei diesen Patienten konnte eine deutliche Reduktion der Lipoproteine und ein Verschwinden der  $\beta$ -VLDL-Bande unter fischölricher Ernährung beobachtet werden.

Durch eine vermehrte KH-Aufnahme, in Form der Glukose, wird der Insulinspiegel weiter erhöht, was im Extremfall zu einer IR führen kann. Eine IR hemmt die LPL-Aktivität und vermindert die LRP-Rezeptorzahl an den Zelloberflächen. Die IR kann eine Typ III HLP bei homozygoten E2/2 Genträgern manifestieren lassen. Es konnte keine Studie vorgestellt werden, die sich mit einer vermehrten Glukose-Aufnahme bei homozygoten E2/2 beschäftigte. Es konnte jedoch bei den Apo E2 Genträgern (heterozygot) eine verstärkte Assoziation zwischen Fettleibigkeit und der erhöhten Serumlipidkonzentration beobachtet werden.

Die vermehrte Aufnahme von komplexen KH, den Ballaststoffen, bewirkt hingegen eine Reduktion der Blutfettwerte bei allen Apo E Genotypen. Dafür werden die vermehrte Gallensäureausscheidung, die reduzierte Cholesterin-Absorption und die verminderte Glukose-Aufnahme verantwortlich gemacht. Eine Ballaststoff-reiche Ernährung geht zudem häufig mit einer reduzierten fettreichen Ernährung einher, da die fettreiche Nahrung häufig durch Ballaststoffe ersetzt wird. Ähnliche Beobachtungen konnten bei der vermehrten Soja-Protein-Aufnahme gemacht werden. Die positive Auswirkung der Ballaststoffe und Soja-Proteine auf die Blutfettwerte ergeben sich demnach u.a. durch die Reduktion der Nahrungsfette in der Ernährung.

Auch in diesen beiden Kapiteln konnten keine Studien vorgestellt werden, die sich mit der Auswirkung der genannten Nahrungsumstellung auf den Lipidstoffwechsel bei homozygoten Apo E2/2 befassen.

Die vermehrte sportliche Aktivität stellte die letzte untersuchte Lebensstiländerung meiner Arbeit dar. Auch hier fand sich keine Studie, die sich allein mit den erkrankten homozygoten Apo E2/2 Genträgern befasste. Es konnte bei allen Apo E Genotypen eine Reduktion des Körpergewichtes, eine Verbesserung der Blutfettwerte und eine gesteigerte LPL-Aktivität unter einer gesteigerten körperlichen Aktivität beobachtet werden.

Schließlich wurde in einigen Studien auch darauf hingewiesen, dass Alkohol die LPL-Aktivität hemmt. Die Untersuchung der Auswirkung von Alkohol auf die Blutfettwerte in Abhängigkeit des Apo E Genotyps stellte nicht Gegenstand meiner Arbeit dar. Da allerdings mehrere Studien auf dieses Thema eingegangen sind, erscheint es – offensichtlich – ebenfalls als sinnvoll, als weitere Lebensstiländerung die Alkoholaufnahme zu reduzieren, da dies positive Auswirkungen auf die Blutfettwerte zu haben scheint.

### **11.3. Fazit**

Zusammenfassend kann anhand der analysierten Studien festgehalten werden, dass eine bewusste Nahrungsumstellung sowie eine vermehrte sportliche Aktivität bei allen Apo E Genotypen die Blutfettwerte verbessern und das Körpergewicht reduzieren. Das Körpergewicht korreliert dabei negativ mit der Insulinsensitivität.

Die Untersuchung der dieser Arbeit zugrunde liegenden hat jedoch gezeigt, dass sich – wahrscheinlich auf Grund der geringen Prävalenz – kaum Studien mit homozygoten Apo E2/2 Genträgern beschäftigen. Die Eingangshypothese, dass E2/2 Genträger stärker auf eine Diät- und Bewegungstherapie ansprechen als andere Apo E Genträger, kann anhand der Studienlage daher nicht bestätigt werden.

Die untersuchten Studien haben jedoch gezeigt, dass sowohl die Ernährung als auch die gesteigerte körperliche Aktivität Einfluss auf die Insulinsensitivität haben, so dass man vor diesem Hintergrund davon ausgehen kann, dass die Lipoproteinaufnahme über die LDL- und LRP-Rezeptor bei den homozygoten E2/2 beeinflusst wird und eine Lebensstiländerung eine Therapieoption für Typ III HLP Patienten darstellt.



## 12. Abkürzungsverzeichnis

Apo.:	Apolipoprotein
BE:	Blutentnahme
LDL:	Low density Lipoprotein
IDL:	Intermediate density Lipoprotein
HDL:	High density Lipoprotein
VLDL:	Very low density lipoprotein
VLDL-R:	Very low density lipoprotein remnants
Chol:	Cholesterin
CE:	Cholesterin Ester
CR:	Chylomikronen Remnants
TC:	Total Cholesterin
TG:	Triglycerin
TTG:	Total Triglycerin
FS:	Fettsäure
LRP:	LDL Related Protein
BMI:	Body mass index
IR:	Insulin Resistenz
FH:	Familiäre Hypercholesterinämie
NIDDM:	non insulin dependent diabetes mellitus
HI:	Herzinfarkt
KHK:	Koronare Herz Krankheit
HLP:	Hyperlipoproteinämie
LPL:	Lipoproteinlipase
AHA:	American Heart association
SFA:	Saturated fatty acids
MUFA:	mono unsaturated fatty acids
PUFA:	poly unsaturated acids
♀:	weiblich
♂:	männlich
KH:	Kohlenhydrate
KG:	Körpergewicht
BZ:	Blutzucker
Ca:	circa
tgl.:	täglich
sig.:	signifikant
u.a.:	unter anderem
v.a.:	vor allem
z.B.:	zum Beispiel
DGFF:	Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen
EPA:	Eicosapentaenoic Acid
PPAR:	Lipid aktivierte nukleäre Rezeptoren
LFHC:	low fat high carbohydrate

### 13. Referenzen

1. Anderson, James W.; Prospective, randomized, controlled comparison of the effects of low-fat plus high-fibre diets on serum lipid concentrations; 1992; American Journal of Clinical Nutrition; Vol. 56; S. 887-894.
2. Anderson, James W.; Meta- Analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids; 1995; The new england journal of medicine; 3. August 1995.
3. Bendlova, B.; PPAR $\gamma$ 2 Pro12Ala Polymorphism in Relation to Free Fatty Acids Concentration and Composition in Lean Healthy Czech Individuals with and without Family History of Diabetes Type 2; 2008; Physiol. Res.; Vol. 57; S. 77-90.
4. Bergeron, Nathalie; Influence of Diets Rich in saturated and Omega-6 Polyunsaturated Fatty acids on the postprandial Responses of Apolipoproteins B-48, B-100, E, and Lipids in Triglyceride-Rich Lipoproteins; 1995; American Heart Association; Vol. 15; S. 2111-2121.
5. Bernstein, Martine; Physical Activity May Modulate Effects of ApoE Genotype on Lipid Profile; 2002; American Heart Association; Vol. 22; S. 133-140.
6. Biesalski et al.; Ernährungsmedizin; 2004; 3. Auflage; Thieme Verlag.
7. Boerwinkel, Eric; Simultaneous Effects of the Apolipoprotein E Polymorphism on Apolipoprotein E; Apolipoprotein B and Cholesterol Metabolism; 1988; American Journal of Hum. Genet.; Vol. 42; S. 104-112.
8. Boerwinkel, Eric; Role of Apolipoprotein E and B Gene Variation in Determining Response of Lipid, Lipoprotein, and Apolipoprotein Levels to Increased Dietary Cholesterol; 1991; American Journal of Clinical Nutrition; Vol. 49; S. 1145-1154.
9. Boerwinkel, Eric; Apolipoprotein E Polymorphism Influences Postprandial Retinyl Palmitate but not Triglyceride Concentrations; 1994; American Journal of Hum. Genet.; Vol. 54; S. 341-360.

10. Brenninkmeijer, B.J.; Apo E Polymorphism and the Removal of Remnants of Triglyceride- Rich Lipoproteins in Normolipidemic Subjects During a Carbohydrate- Rich Diet; 1989; Clinical Nutrition; Vol. 8; S. 127-133.
11. Brown, A.J.; The effect of fasting triacylglyceride concentration and apolipoprotein E polymorphism on postprandial lipemia; 1991; Journal of the American Heart Association; Vol. 11; S. 1737-1744.
12. Brown, Lisa; Cholesterol-lowering effects of dietary fibre: a meta-analysis; 1999; American Journal of Clinical Nutrition; Vol. 69; S. 30-42.
13. Brümmer, Dennis; Expression of Type III hyperlipoproteinemia in patients homozygous for apolipoprotein E-2 is modulated by lipoproteinlipase and postprandial hyperinsulinemia; 1998; J. Mol Med; Vol. 76; S. 335.364.
14. Burnside, Nancy; Type III hyperlipoproteinemia with xanthomas and multiple myeloma; 2005; J. Am ACAD Dermatol.
15. Civeira, Fernando; APOE variants in patients with type III hyperlipoproteinemia; 1996; Atherosclerosis; Vol. 127; S. 273-282;.
16. Cominacini, Luciano; Long-term effect of a low-fat, high-carbohydrate diet on plasma lipids of patients affected by familial endogenous hypertriglyceridemia; 1988; American Journal of Clinical Nutrition; Vol. 48; S. 57- 65.
17. Cohn, Jeffrey S.; Plasma apolipoprotein changes in the triglyceride-rich lipoprotein fraction of human subjects fed a fat- rich meal; 1988; Journal of Lipid Research; Vol. 29; S. 925-936.
18. Dallongeville, Jean; Fish Oil Supplementation Reduces  $\beta$ - Very Low Density Lipoprotein in Type III Dysbetalipoproteinemia; 1991; ATVB; Vol. 11; S. 864- 871.

19. Dallongeville, Jean; Modulation of plasma triglyceride levels by apoE Phenotype: a meta- analysis; 1992; Journal of Lipid Research; Vol. 33; S. 447-454.
20. Dallongeville, Jean; Invited commentary  
Apolipoprotein E mutations, type V hyperlipoproteinemia and diet; 2000; British Journal of Nutrition; Vol. 83; S. 573-574.
21. Dart, Anthony M.; Independent Effects of Apo E Phenotype and Plasma Triglyceride on Lipoprotein Particel Sizes in the Fasting and Postprandial States; 1999; American Heart Association; Vol. 19; S. 2465-2473.
22. Dawson, Paul A.; Intestinal cholesterol absorption; 1999; Current Opinion in Lipidology; Vol. 10; S. 315-320;.
23. Despres, Jean- Pierre; Apolipoprotein E Polymorphism Modifies Relation of Hyperinsulinemia to Hypertriglyceridemia; 1993; Diabetes; Vol. 42; S. 1474-1481.
24. Dixon, Lori Beth; Effects of familiy history of heart disease, apolipoprotein E phenotype, and lipoprotein(a) on the response of children`s plasma lipids to change in dietary lipids; 1997; American Journal of Clinical Nutrition; Vol. 66; S. 1207-1217.
25. Dzimiri, N; Relevance of Apolipoprotein E Polymorphism for Coronary Artery Disease in the Saudi Population; 1999; Arch Pathol Lab Med; Vol. 123; S. 1241-1245.
26. Eichner, June; The impact of the Apolipoprotein E Polymorphism on the Lipoprotein Profile in Insulin- Dependent Diabetes: The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study IX; 1992; Metabolsim; Vol. 41; Nr.4; S. 347-351.
27. Erkkilä, Arja T.; APOE polymorphism and the hypertriglyceridemic effect of dietary sucrose; 2001; Am. J. Clin. Nutr.; Vol. 73; S. 746-752.
28. Erkkilä, Arja T.; Moderate increase in dietary sucrose does not influence fasting or postprandial serum lipids regardless of the presence of apolipoprotein E2 allele in healthy subjects; 2007; European Journal of Clinical Nutrition; Vol. 61; S. 1094-1101.

29. Falko, James M.; Effects of Diet on Apolipoprotein E Levels and on the Apoprotein E Subspecies in Human Plasma Lipoproteins; 1980; Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism; Vol. 50; No. 3; S. 521- 528.
30. Fan, Daping; Impaired Secretion of Apolipoprotein E2 from Macrophages; 2007, Journal of Biological Chemistry; Vol. 282; Nr. 18; S. 13746-13753.
31. Fisher, E.A.; Independent effects of dietary saturated fat and cholesterol on plasma lipids, lipoproteins, and apolipoprotein E; 1983; Journal of Lipid Research; Vol. 24; S. 1039-1048.
32. Gaddi, Antonio; Dietary treatment for familial hypercholesterolemia- differential effects of dietary soy protein according to the apolipoprotein E phenotypes; 1991; American Journal of Clinical Nutrition; Vol. 53; S. 1191- 1195.
33. Garbelli, Carlo; Abnormal low density lipoprotein metabolism in apolipoprotein E deficiency; 1986; Journal of Lipid Research; Vol. 27; S. 326-333.
34. Gordts, Philip; Impaired LDL Receptor-Related Protein 1 translocation correlates with improved dyslipidemia and atherosclerosis in apoE-Deficient mice; 2012; PloS One; 7(6): e38330.
35. Gregg, Richard; Type III Hyperlipoproteinemia: Defective Metabolism of an abnormal Apolipoprotein E; 1981; Science; Vol. 211; S. 584-586.
36. Gregg, Richard; Apolipoprotein E metabolism in normolipoproteinemic human subjects; 1984; Journal of Lipid research; Vol. 25; S. 1167-1176.
37. Grundy, Scott; Cholesterol Metabolism in Man; 1978; The Western Journal of medicine; Vol. 128; S. 13-25.
38. Grundy, Scott; Dietary influences on serum lipids and lipoproteins; 1990; Journal of Lipid Research; Vol. 31; S. 1149-1172.

39. Gylling, Helena; Cholesterol absorption and synthesis related to low density lipoprotein metabolism during varying cholesterol intake in men with different apoE phenotypes; 1992; Journal of Lipid Research; Vol. 33; S. 1361-1371.
40. Hagberg, James M.; Apolipoprotein E Genotype and Exercise Training- Induced Increases in Plasma High-Density Lipoprotein (HDL)- and HDL2- Cholesterol Levels in Overweight Men; 1999; Metabolism; Vol. 48; S. 943-945.
41. Hagberg, James M.; Apo E gene and gene-environment effects on plasma lipoprotein-lipid levels; 2000; Physiol. Genomics; Vol. 4; S. 101-108.
42. Harris, William S.; Fish oils and plasma lipids and lipoprotein metabolism in humans: a critical review; 1989; Journal of Lipid Research; Vol. 30; S. 785-807.
43. Harris, William S.; Fish oil in hypertriglyceridemia: a dose-response study; 1990; American Journal of Clinical Nutrition; Vol. 51; S. 399-406.
44. Heeren, Joerg; Intracellular processing of endocytosed triglycerid-rich lipoproteins comprises both recycling and degradation, 1999; Journal of Cell Science; Vol. 112; S. 349-359
45. Heeren, Joerg; Impaired Recycling of Apolipoprotein E4 Is Associated with Intracellular Accumulation; 2004; The Journal of Biological Chemistry; Vol. 279; Nr. 53; S. 55483-55492.
46. Heeren, Jörg; Apolipoprotein E Recycling, Implications for Dyslipidemia and Atherosclerosis; 2006; Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.; Vol. 26; S. 442-448.
- Henneman, P.; The expression of Type III hyperlipoproteinemia: involvement of lipolysis genes; 2009; Eur. Journal of Human genetic; Vol.17; S. 620-628.
47. Hopkins, Paul N.; Predictive value of a short dietary questionnaire for changes in serum lipids in high-risk Utah families; 1989; Am. J. Clin. Nutr.; Vol. 50; S. 292-300.
48. Horn et al.; Biochemie des Menschen; 2003; 2. Auflage; Thieme Verlag.

49. Howell, Wanda H.; Plasma lipid and lipoprotein responses to dietary fat and cholesterol: a meta- analysis; 1997; Am. J. Clin. Nutr.; Vol. 65; S. 1747-1764.
50. Hsu, Hsiu- Ching, Effect of n-3 fatty acids on the composition and binding properties of lipoproteins in hypertriglyceridemic patients; 2000; American Journal of Clinical Nutrition; Vol. 71; S. 28-35.
51. Hussain M. Mahmood; Chylomicron assembly and catabolism: role of apolipoproteins and receptors; 1996; Biochemical et Biophysica Acta; S. 151-170.
52. Inagaki, Masahiro; Changes in lipoprotein composition in hypertriglyceridemic patients taking cholesterol-free fish oil supplements; 1990; Atherosclerosis; Vol. 82; S. 237-246.
53. Jang, Yangsoo; Effect of apolipoprotein E polymorphism on the serum lipid and insulin response to whole grain consumption in coronary artery disease patients; 2001; Nutrition Research; Vol. 21; S. 1463-1473.
54. Jenkins, David J.A.; The Apolipoprotein E Gene and the Serum Low- Density LipoproteinCholesterol Response to Dietary Fibre; 1993; Metabolism; Vol. 42; Nr. 5; S. 585-593.
55. Jones, P. J. H.; Cholesterol and triglyceride fatty acid synthesis in apolipoproteien E2-associated hyperlipidemia; 1992; American Heart Association; Vol. 12; S. 106-113.
56. Jump, Donald B.; Fatty Acids Regulation of Hepatic Gene Transcription; 2005; The Journal of Nutrition; S. 2503- 2506.
57. Kallio, Markku; Apoprotein E phenotyp determines serum cholesterol in infants during both high-cholesterol breast feeding and low- cholesterol formula feeding; 1997; Journal of Lipid Research; Vol. 38; S. 759-764.

58. Kannel, William B.; Lipids, diabetes, and coronary heart disease: Insights from the Framingham Study; 1985; American heart Journal; Vol. 110; Nr. 5; S. 1100-1107.
59. Kannel, William B.; Obesity and Nutrition in Elderly Diabetic Patients; 1986; The Journal of Medicine; Vol. 80; S. 22-30.
60. Kannel, William B.; Obesity, lipids, and glucose intolerance, The Framingham Study; 1979; Am. J. Clin. Nutr.; Vol. 32; S. 1238-1245.
61. Kesäniemi, Antero Y.; Intestinal Cholesterol Absorption Efficiency in Man Is Related to Apolipoprotein E Phenotype; 1987; Journal of Clinical Investigation; Vol. 80; S. 578-581.
62. Kowal, Robert C.; Low density lipoprotein receptor-related protein mediates Uptake of Cholesterylester derived from apoproteinE-enriched lipoproteins; 1989; Proc. Natl. Acad. Sci. USA; Vol. 86; S. 5810-5814.
63. Kowal, Robert C.; Opposing Effects of Apolipoproteins E and C on Lipoprotein Binding to Low Density Lipoprotein Receptor-related Protein; 1990; The Journal of Biological Chemistry; Vol. 265; Nr. 18; S. 10771-10779.
64. Kulminski, Alexander M.; Health-Protective and Adverse Effects of the Apolipoprotein E  $\epsilon$ 2 Allel in Older Men; 2008; JAGS; Vol. 56; S. 478-483.
65. Lahoz, Carlos; Apolipoprotein E genotype and cardiovascular disease in the Framingham Heart Study; 2001; Atherosclerosis; Vol. 154; S. 529-537.
66. Laatsch, Alexander; New insights into diabetic lipemia: Insulin affects lipid clearance via hepatic LRP1; 2009; Atherosclerosis; Vol. 204 (1); S. 112-113.
67. Lahdenperä, S.; LDL particle size in mildly hypertriglyceridemic subjects: no relation to insulin resistance or diabetes; 1995; Atherosclerosis; Vol. 113; S. 227-236.



68. Lapinleimu, Helena; Apolipoprotein E Polymorphism and Serum Lipids in a Randomized, Prospective Trial of an Infant Diet With reduced Saturated Fat and Cholesterol; 1996; Pediatrics; Vol. 98, Nr. 4; S. 757-762.
69. Lethimäki, Terho; Cholesterol-rich Diet Induced Changes in Plasma Lipids in Relation to Apolipoprotein E Phenotype in Healthy Students; 1992; Annals of Medicine; Vol. 24; S. 61-66.
70. Lethimäki, Terho; The effect of short-term fasting, apolipoprotein E gene polymorphism, and sex on plasma lipids; 1997; American Journal of Clinical Nutrition; Vol. 66; S. 599-605.
71. Lewis, B.; Towards an improved lipid-lowering diet: additive effects of changes in nutrient intake; 1981; Lancet; S. 1310-1313.
72. Loeffler, B.; Lipoprotein lipase-facilitated uptake of LDL is mediated by the LDL-Receptor; 2007; Journal of Lipid Research; Vol. 48; S.288-298.
73. Löffler; Basiswissen Biochemie; 2000; 5. Auflage; Springer Verlag; S. 213-222.
74. Lopez- Miranda, J.; Effects of apolipoprotein E phenotype on diet-induced lowering of plasma low density lipoprotein cholesterol; 1994; Journal of Lipid Research; Vol. 35; S. 1965-1975.
75. Mänttari, Matti; Apolipoprotein E Polymorphism Influences the Serum Cholesterol Response to Dietary Intervention; 1991; Metabolism; Vol. 40; Nr. 2; S. 217-221.
76. März, W.; Apo E2/2 Homozygotie mit extrem niedrigen Lipidwerten; 2010; Cardio Vasc.; Vol. 2; S. 36-37.
77. Mahley, Robert; Type III Hyperlipoproteinemia: Recent Insights into the Genetic Defect of Familial Dysbetalipoproteinemia; 1984; Advances in Internal Medicine; Vol. 29; S. 385-411.

78. Mahley, Robert; Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function; 1984; Journal of Lipid Research; Vol. 25; S. 1277-1294.
79. Mahley, Robert; Pathogenesis of Type III Hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia) Questions, Quandaries and Paradoxes; 1999; Journal of Lipid research; Vol. 40; S. 1933-1948.
80. Mahley, Robert; APOLIPOPROTEIN E: Far More Than a Lipid Transport Protein; 2000; Annu. Rev. Genomics Hum.; 01:507-537.
81. Mahley, Robert; Apolipoprotein E: Cholesterol Transport Protein with Expanding Role in Cell Biology; Science; Vol. 240; S. 622-630.
82. Mahley, Robert; Low levels of high density lipoproteins in Turks a population with elevated hepatic lipase: high density lipoprotein characterization and gender- specific effects of apolipoprotein E genotype; 2000; Journal of Lipid research; Vol. 41; S. 1290-1301.
83. Mann, Alexander; Lipoprotein lipase compensates for the defective function of apo E variants in vitro by interacting with proteoglycans and lipoprotein receptors; 1999; Atherosclerosis; Vol. 145; S. 61-69.
84. Markku, J Savolainen; Magnitude of dietary effects on plasma cholesterol concentration: role of sex and apolipoprotein E phenotype; 1991; Atherosclerosis; Vol. 86; S. 145-152.
85. Marshall, Julie A.; Associations between dietary factors and serum lipids by apolipoprotein E polymorphism; 1996; Am. J. Clin. Nutr.; Vol. 63; S. 87- 95.
86. Martin, Lisa J.; Cholesteryl ester transfer protein and high density lipoprotein responses to cholesterol feeding in men: relationship to apolipoprotein E genotyp; 1993; Journal of Lipid Research; Vol. 34; S. 437-446.

87. Masson, Lindsey F.; Genetic variation and the lipid response to dietary intervention: a systematic review; 2003; American Journal of Clinical Nutrition; Vol. 77; S. 1098-1111.
88. McGraw, Hill; The metabolic & molecular Bases of Inherited Disease; Vol. 1; Chapter 61; 2001, 8. Auflage.
89. McPherson Kay, Ruth; Multivariate analysis of diet and serum lipids in normal men; 1980; American Journal of Clinical Nutrition; Vol. 33; S. 2566-2572.
90. McPherson Kay, Ruth; Dietary fibre; 1982; Journal of Lipid Research; Vol. 23; S. 221-242.
91. Medh, J. D.; Lipoprotein lipase- and hepatic triglyceride lipase-promoted very low density lipoprotein degradation proceeds via an apolipoprotein E-dependent mechanism; 2000; Journal of Lipid Research; Vol. 41; S. 1858- 1871.
92. Meigs, James B.; Apolipoprotein E Isoform Polymorphism are not associated with Insulin Resistance, The Framing Offspring Study; 2000; Diabetes Care; Vol. 23; Nr 5; S. 669-674.
93. Mensink, Ronald; Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: meta-analysis of 60 controlled trials; 2003; Am. J. Clin. Nutr.; Vol. 77; S. 1146-1155.
94. Merkel. M.; Lipoprotein lipase, genetics, lipid uptake, and regulation; 2002; Journal of Lipid Research; Vol. 43 (12).
89. Miettinen, Tatu A; Serum Cholesterol Response to Dietary Cholesterol and Apoprotein Phenotype; 1988; The Lancet; Vol. 26; S. 1261.
95. Miettinen, Tatu A.; Cholesterol absorption, elimination, and synthesis related to LDL kinetics during varying fat intake in men with different apoprotein E phenotypes; 1992; American Heart Association; Vol. 12; S. 1044-1052.

96. Minihane, Anne M.; An adverse low density lipoprotein- cholesterol response to fish oil supplementation is observed in subjects with an apoE4 genotype; 1999; *Atherosclerosis*; Vol. 8; S. 1-21.
97. Minihane, Anne M.; Apo E Polymorphism and Fish Oil Supplementation in Subjects With an Atherogenic Lipoprotein Phenotype; 2000; *Journal of the American Heart Association*; Vol. 20; S. 1990-1997.
98. Minihane, Anne M.; The impact of the Apo E genotype on fasting and postprandial TAG; 2004; *Ann. Intern. Med.*; Vol. 141; S. 137-147.
99. Minihane, Anne M.; Symposium on "Molecular basis of diseases" ApoE genotype, cardiovascular risk and responsiveness to dietary fat manipulation; 2007; *Proceedings of the Nutrition Society*; Vol. 66; S. 183-197.
100. Miyake, Y; Homozygous familial hypercholesterinemia mutant with a defect in internalization of low density lipoproteins; 1981; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*; Vol.78; No. 8; S.5151-5155.
101. Mølgaard, Jørgen; Effect of fish oil treatment on plasma lipoproteins in type III hyperlipoproteinemia; 1990; *Atherosclerosis*; Vol. 81; S. 1-9.
102. Murakami, Kaori; Apolipoprotein E Polymorphism is associated with Plasma Cholesterol Response in a 7-day Hospitalization Study for Metabolic and Dietary Control on NIDDM; 1993; *Diabetes Care*; Vol. 16; Nr. 4; S. 564-569.
103. Murdoch, Susan; LDL Composition in E2/E2 subjects and LDL distribution by Apo E genotype in type 1 diabetes; 2007; *Atherosclerosis*; Vol. 192; S. 138- 147.
104. Nikkilä, Matti; Postprandial plasma lipoprotein changes in relation to apolipoprotein E phenotypes and low density lipoproteinsize in men with and without coronary artery disease; 1994; *Atherosclerosis*; Vol. 106; S. 149-157.

105. Nissinen, Markku J.; Effects of dietary cholesterol and fat on serum non-cholesterol sterols according to different apolipoprotein E subgroups among healthy men; 2008; British Journal of Nutrition; Vol. 100; S. 373- 379.
106. Niemeier, A.; VLDL receptor mediates the uptake of human chylomicron remnants in vitro; 1996; Journal of Lipid Research; Vol. 37; S. 1733-1742.
107. Orchard, Trevor; Insulin as a Predictor of Coronary heart disease: Interaction with Apolipoprotein E Phenotype; A Report from multiple risk factor intervention trial; 1994; AEP; Vol. 4; Nr. 1; S. 40-45.
108. Ordovas, Jose M.; Gene-diet interaction in determining plasma lipid response to dietary intervention; 1995; Atherosclerosis; Vol. 118 Suppl.; S. 11-27.
109. Ordovas, Jose M.; The genetics of serum lipid responsiveness to dietary interventions; 1999; Proceedings of the Nutrition Society; Vol. 58; S. 171-187.
110. Perron, P.; Apolipoprotein E and lipoprotein lipase gene polymorphisms interaction on the atherogenic combined expression of hypertriglyceridemia and hyperapobetalipoproteinemia phenotypes; 2007; J. Endocrinal Invest.; Vol. 30; S. 551-557.
111. Pouliot, Marie-Christine; Apolipoprotein E polymorphism alters the association between body fatness and plasma lipoproteins in women; 1990; Journal of Lipid Research; Vol. 31; S. 1023-1029.
112. Rask-Nissilä, Leena; Impact of Dietary Intervention, sex, and Apolipoprotein E Phenotype on Tracking of Serum Lipids and Apolipoproteins in 1- to 5-Year- Old Children: The Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project (STRIP); 2002; American Heart Association; Vol. 22; S. 492-498.
113. Renz-Polster; Basislehrbuch Innere Medizin; 2004; 3. Auflage; Urban&Fischer Verlag; S. 849-860.

114. Routi, Teina; Effects of prospectivem randomized cholesterol-lowering dietary intervention and apolipoprotein E phenotype on serum lipoprotein (a) concentration of infants aged 7-24 mo; 1996; Am. J. Clin. Nutr.; Vol. 63; S. 386-391.
115. Sarkkine, Essi S.; Long- term effects of three fat modified diets in hypercholeserolemic subjects; 1994; Atherosclerosis; Vol. 105; S. 9-23.
116. Schaefer, Ernst J.; Familial Apolipoprotein E Deficiency; 1986; The American Society for Clinical Investigation, Inc; Vol. 78; S. 1206-1219.
117. Schaefer, Ernst J.; Effects of Gender and Menopausal Status on the Association of Apolipoprotein E Phenotype With Plasma Lipoprotein Levels; Result From the Framingham Offspring Study; 1994; American Heart Association; Vol. 14; S. 105-111.
118. Schneider, Wolfgang und Utermann, Gerd; Familial Dysbetalipoproteinemia; 1981; J.Clin. Invest; Vol 68; S. 1075- 1085.
119. Schwandt und Richter; Handbuch der Fettstoffwechselstörungen; 1995; Schattauer Verlag.
120. Seidah, N.G.; PCSK9 A Key Modulator of Cardiovascular Health; 2014; Circulation Research; Vol. 114; S.1022-1036.
121. Seip, Richard L.; The effect of apolipoprotein E genotype on serum lipoprotein particle response to exercise; 2006; Atherosclerosis; Vol. 188; S. 126-233.
122. Seripa, D.; Simple and effektive determination of apolipoprotein E genotypes by positive/negative polymerase chain reactionproducts; 2006; Diagnostic molecular pathology; Vol 15 Nr 3; S.180-185.
123. Shui Qing, Ye; Influence of genetic polymorphism on responsiveness to dietary fat and cholesterol; 2000; Am. J. Clin. Nutr.; Vol. 72; S. 1275-1284.

124. Sijbrands, Eric J.G.; Effect of apolipoprotein E and insulin resistance on VLDL particles in combined hyperlipidemic patients; 1996; *Atherosclerosis*; Vol. 126; S. 197-205.
125. Spady, David K.; Regulatory effects of individuals of n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids on LDL-transport in the rat; 1993; *Journal of Lipid research*; Vol. 34; S. 1337-1346.
126. Sprecher, Dennis L.; The Association of LDL Receptor Activity, LDL Cholesterol Level, and Clinical Course in Homozygous Familial Hypercholesterolemia; 1985; *Metabolism*; Vol. 34; No. 3; S. 294- 299.
127. Stasse- Wolthuis, Marianne; Influences of dietary fibre from vegetables and fruits, bran or citrus pectin on serum lipids, fecal lipids and colonic function; 1980; *American Journal of clinical Nutrition*; Vol. 33; S. 1745-1756.
128. Taimela, Simo; The Effect of physical activity on serum total and low- density Lipoprotein Cholesterol Concentrations Varies with Apolipoprotein E Phenotype in all Children and young adults: The cardiovascular Risk in young finns study; 1996; *Metabolism*; Vol. 45; Nr. 7; S. 797-803.
129. Talmud, Philippa; Dietary intake and Gene Variation Influence the Response of Plasma Lipids to Dietary Intervention; 1992; *Genetic Epidemiology*; Vol. 9; S. 249-260.
130. Tamasawa, N.; Influence of apolipoprotein E genotype on the response to caloric restriction in type 2 diabetic patients with hyperlipidaemia; 2003; *Diabetes, Obesity and Metabolism*; Vol. 5; S. 345-348.
131. Tan, Kathryn C.B.; Fasting and postprandial determinants for the occurrence of small dense LDL species in non-insulin, insulin precursors species and insulin- resistance; 1995; *Atherosclerosis*; Vol. 113; S. 273-287.
132. Trampisch und Windeler; *Medizinische Statistik*; 2000; 2. Auflage; Springer Verlag; 3. Kapitel.

133. Tso, Tim K.; Effect of Apolipoprotein E Polymorphism on Serum Lipoprotein Response to Saturated Fatty Acids; 1998; Lipids; Vol. 33; Nr. 2; S. 139-148.
134. Utermann, Gerd; Apolipoprotein E phenotypes and hyperlipidemia; 1984; Human genetic; Vol. 65; S. 232-236.
135. Utermann, Gerd; Apolipoprotein Polymorphism and Multifactorial Hyperlipidaemia; 1988; Journal of Inherited Metabolic Disease; Vol. 11; S. 74-86;
136. Valdez, Rodolfo; Apolipoprotein E Polymorphism and Insulin in Biethnic Population; 1995; Diabetes Care; Vol. 18; Nr.7; S. 992-1000.
137. Vossen, Michaela; Plasma triglycerides after oral glucose load specifically associate with metabolic risk markers in healthy type 2 diabetes offspring; 2011; Arteriosclerosis; Vol. 217; S. 217-219;
138. Weineck, J. und Erlangen; Optimales Training; 2002; 2. Auflage; Spitta Verlag; Kapitel 26; S. 684-692.
139. Weintraub, Moshe S.; Dietary Fat Clearance in Normal Subjects Is Regulated by Genetic Variation in Apolipoprotein E; 1987; J.Clin. Invest.; Vol. 80; S. 1571-1577.
140. Weiß; Basiswissen medizinische Statistik; 2010; 5. Auflage; Springer Medizin Verlag Heidelberg; Teil IV.
141. Williams, Paul T.; Effects of dietary fat on high-density- lipoprotein subclasses are influenced by both apolipoprotein E isoforms and low-density-lipoprotein subclass patterns; 1995; American Journal of Clinical Nutrition; Vol. 61; S. 1234-1240.
142. Witkowski; Lexikon der Syndrome & Fehlbildungen: Ursachen, Genetik, Risiken; 2003; 7. Auflage; Springer Verlag; S. 578.



143. Wolever, Thomas; MS, Long-term effect of soluble- fibre foods on postprandial fat metabolism in dyslipidemic subjects with apo E3 and apo E4 genotypes; 1997; American Journal of Clinical Nutrition; Vol. 66; S. 584-590.
144. Wu, Kelvin; Apolipoprotein E polymorphisms, dietary fat and fibre, and serum lipids: the EPIC Norfolk study; 2007; European Heart Journal; Vol. 28; S. 2930-2936.
145. Xu, C.-F.; Genetic Variation at the Apolipoprotein Gene Loci Contribute to Response of Plasma Lipids to Dietary Change; 1990; Genetic Epidemiology; Vol. 7; S. 261-275.
146. Yadong, Huang; Overexpression and Accumulation of Apolipoprotein E as a Cause of Hypertriglyceridemia; 1994; The Journal of Biological Chemistry; Vol. 269; S. 13421-13428.
147. Yang, Yadong; Effect of Apolipoprotein E Genotype and saturated Fat Intake on Plasma Lipids and Myocardial Infarction in the Central Valley of Costa Rica; 2007; Human Biology; Vol. 79; Nr. 6; S. 637-647.
148. Zambón, Daniel; Effects of apolipoprotein E polymorphism on the serum lipid response to a hypolipidemic diet rich in monosaturated fatty acids in patients with hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia; 1995; American Journal of Clinical Nutrition; Vol. 61; S. 141-148.
149. Zhong-Sheng, Ji; Variable Heparan Sulfate Proteoglycan Binding of Apolipoprotein E Variants May Modulate the Expression of Type III Hyperlipoproteinemia; 1994; The Journal of Biological Chemistry; Vol. 269; S. 13421-13428.

## 14. Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. rer. physiol. Dr. h.c. Ulrike Beisiegel, die mir die Anregung zu diesem Thema gab und mich über die gesamte Zeit der Arbeit umfassend betreute. Ich bedanke mich ebenfalls sehr für die Betreuung durch Frau Dr. Christiane Altenburg für ihre stetige Gesprächsbereitschaft und die konstruktiven Anregungen zu meiner Arbeit.

Ich danke ganz besonders meinem geliebten Ehemann, Dr. jur. Jan-Philipp Meier, der mich durchgehend während der Erstellung dieser Arbeit begleitet und unterstützt hat. Ohne Rücksicht auf eigene Verluste hat er mich in regelmäßigen Abständen liebevoll an das Voranbringen der Arbeit erinnert.

Ebensolche Unterstützung erhielt ich von meiner Familie, die mich mit unablässiger Ausdauer, Ruhe und Geduld in dem Fortkommen meiner Arbeit ermutigten. Insbesondere gilt der Dank meiner lieben Mutter, Christiane Prectel, die mit größtem Interesse und Akribie die nicht wissenschaftliche Seite meiner Arbeit begleitet hat.

Zuletzt danke ich dem noch unbekanntem Wesen in mir für den finalen Ansporn, den sie in mir geweckt hat, diese Arbeit abzuschließen. Ich hoffe, sie in wenigen Tagen in meinen Armen halten und kennen lernen zu dürfen.

Hamburg, im Dezember 2013  
Prectel

Viola Sophie Meier, geb.

## 15. Lebenslauf

Viola Sophie Renate Meier, geb. Prechtel  
Geburtstag/-ort: 21.12.1982 in Karlsruhe

### AUSBILDUNG:

---

seit 03/2011	Assistenzärztin der Inneren Medizin im Israelitischen Krankenhaus Hamburg
10/2004 – 11/2010	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Studium der Humanmedizin
seit 03/2008	Institut für Biochemie und Molekularbiologie Promotionsstudium, Prof. Dr. rer. physiol. Dr. h.c. Ulrike Beisiegel
04/2002 – 04/2004	Christian-Albrechts-Universität Kiel Studium der Sport- und Ernährungswissenschaften
06/2001	Jugenddorf Christophorus Schule, Rostock, Abitur

### PRAKTIKA:

---

04/2010 – 07/2010	Altonaer Kinderkrankenhaus, Hamburg, 3. PJ-Tertial: Pädiatrie
12/2009 – 03/2010	Israelitisches Krankenhaus, Hamburg 2. PJ-Tertial: Innere Medizin
08/2009 – 11/2009	Westküstenklinikum Brunsbüttel & Heide, Heide 1.PJ-Tertial: Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie und Klinik für Viszeral- und Gefäßchirurgie

### NEBENTÄTIGKEITEN:

---

12/2008 – 01/2009	Universitätsklinikum Eppendorf, Tutorin in der Anatomie
10/2008 – 12/2008	Universitätsklinikum Eppendorf, Tutorin in der Physiologie

### AUSLANDSAUFENTHALT:

---

08/2001 – 08/2002	Sinaloa, Mexiko, Rotary Auslandsstipendium
-------------------	--

### FREMDSPRACHEN:

---

Deutsch, Englisch und Spanisch

## **16. Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung der Promotion beworben habe.

Viola Sophie Meier, geb. Prechtel