

7. DREILÄNDERTAGUNG

der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V.,
der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft Klinische Ernährung
und der Gesellschaft für Klinische Ernährung der Schweiz
Hamburg, 13. Juni 2008

n-3 Fettsäuren und Koronare Herzkrankheit

Ulrich Keller, Prof. Dr. med.

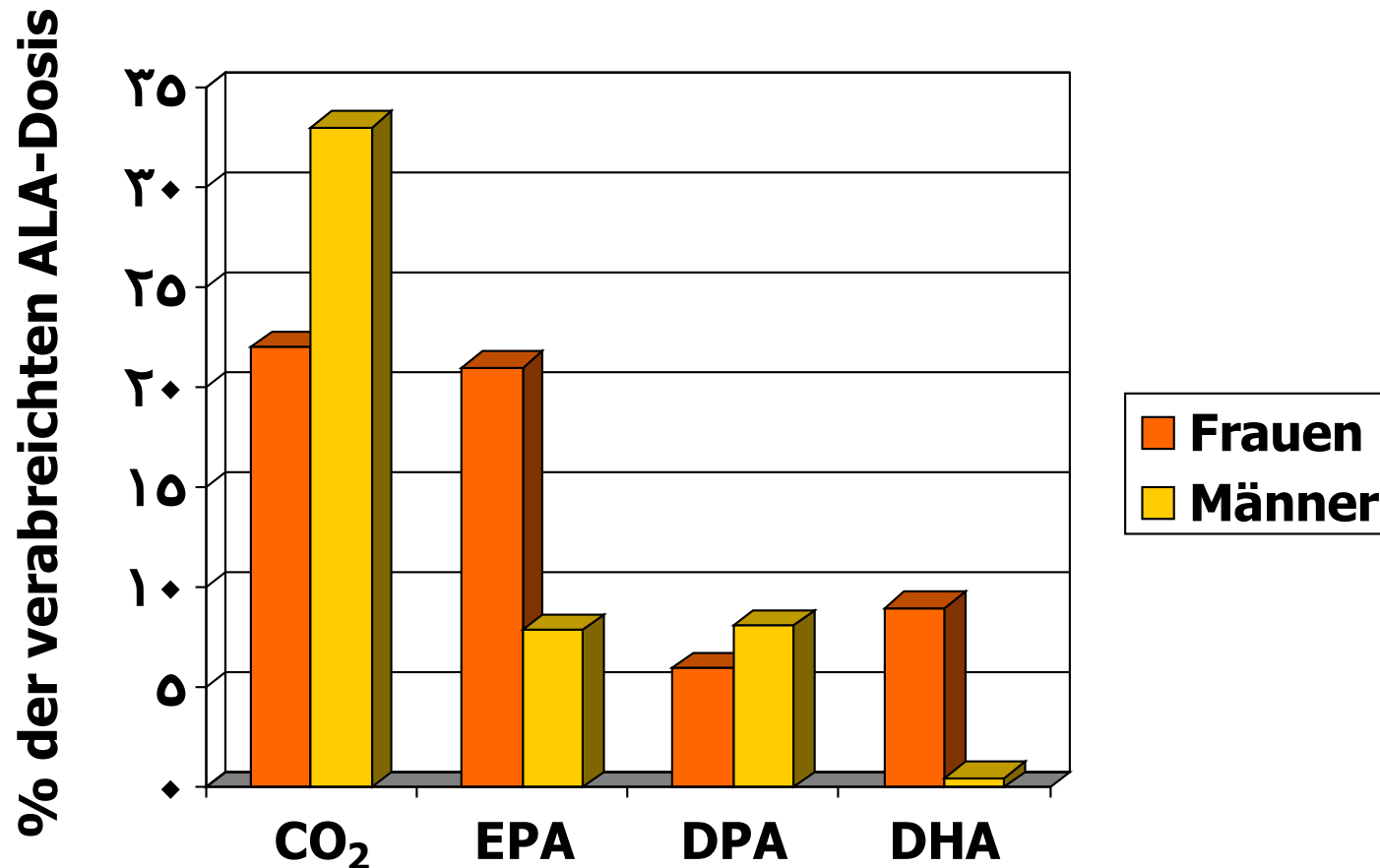
Chefarzt, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung
Universitätsspital Basel, Schweiz

Website: www.endo-diabasel.ch

Konversion von α -Linolensäure zu EPA und DHA in Plasmalipidfraktionen

Testmahlzeit:

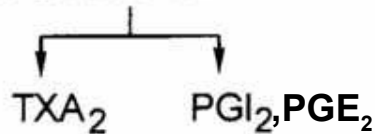
1 g α -Linolensäure (=700 mg ^{13}C ALA)



Wirkungen von langkettigen n-6 und n-3 PUFA

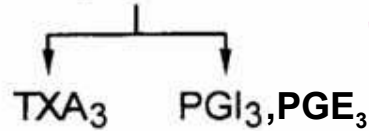
n-6

Arachidonsäure



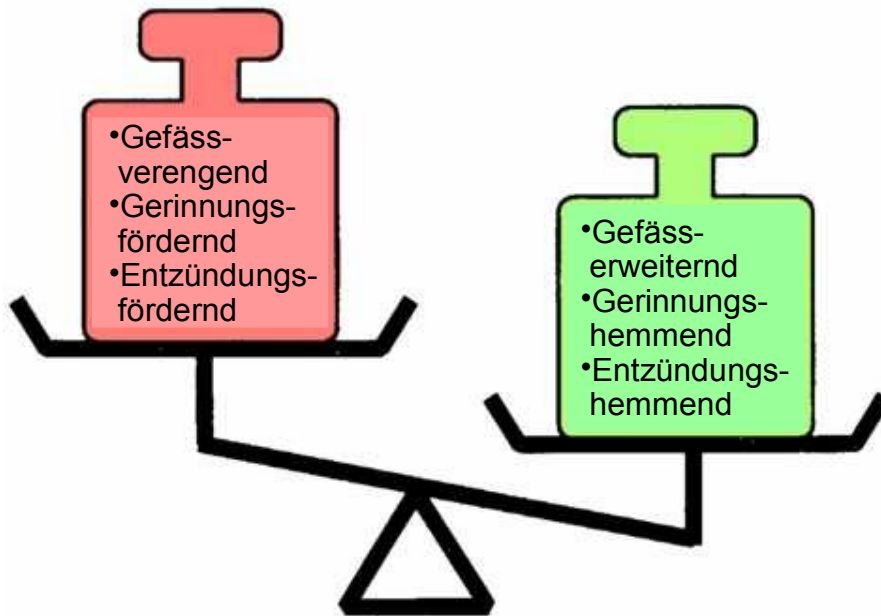
n-3


Eicosapentaensäure



} **Weitere Wirkungen:**

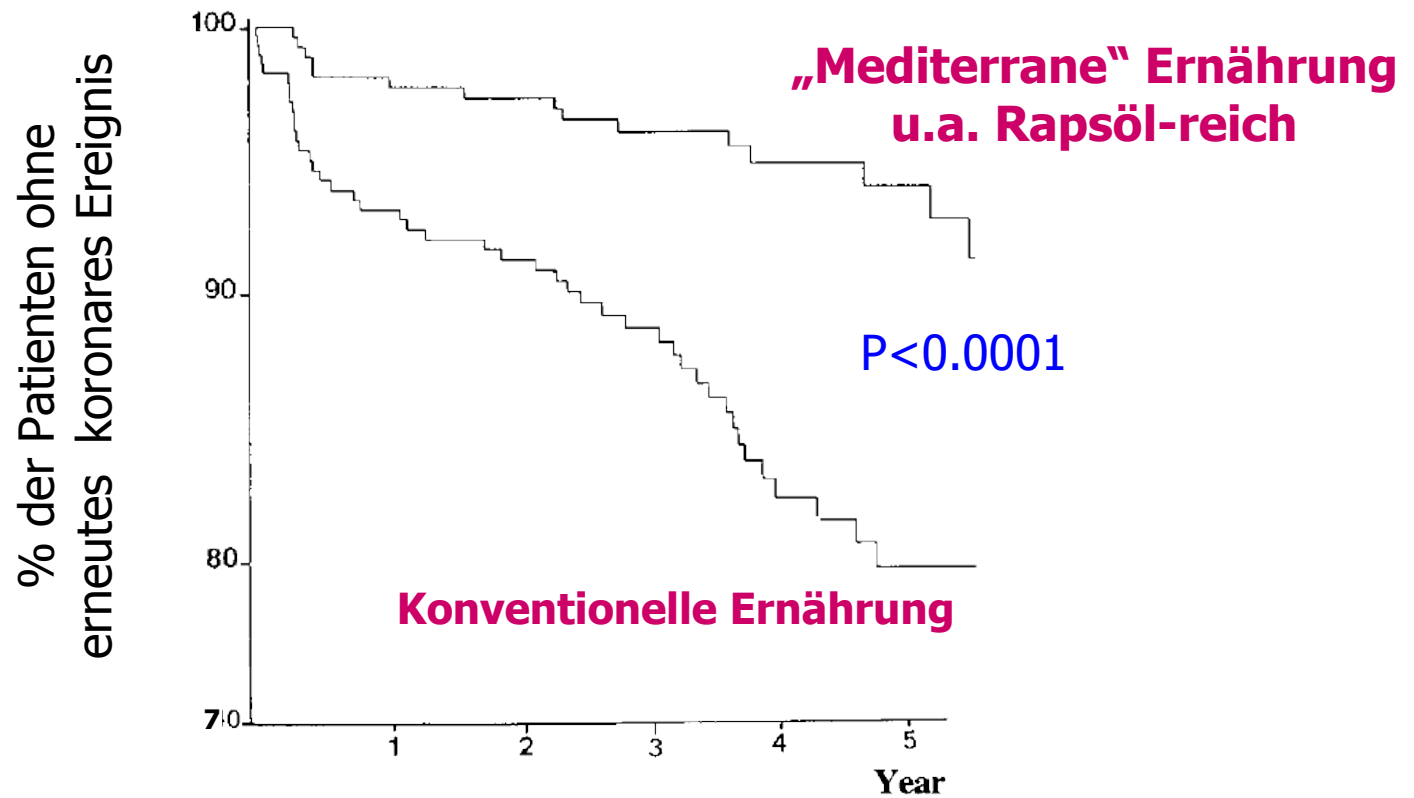
1. steigern die Membran-Fluidität
2. Regulieren Transkriptions-Faktoren (PPARs, HNF-4, SREB1c)





Wirkungen von n-3 Fettsäuren aus pflanzlichen Nahrungsmitteln

„Mediterrane Ernährung“ in der Lyon Diet Heart Study



„Mediterrane Ernährung“ in der Lyon Diet Heart Study

Nährstoff, Aufnahme pro Tag	Kontrolle	Mediterrane Ernährung	p-Wert
Total Kalorien	2088 (290)	1957 (268)	0.033
% der Kalorien Gesamtfett	33.6 (7.80)	30.2 (7.00)	0.002
Gesättigte Fette	11.7 (3.90)	8.0 (3.70)	0.0001
18:1 (n-9) (Ölsäure)	10.8 (2.10)	12.9 (3.20)	0.0001
18:2 (n-6) (Linolsäure)	0.30 (2.80)	3.60 (1.20)	0.0001
18:3 (n-3) (α-Linolensäure)	0.29 (0.19)	0.82 (0.26)	0.0001
Alkohol g	0.98 (7.90)	0.83 (0.80)	0.80
Proteine, g	17.6 (3.80)	17.2 (3.10)	0.30
Fasern, g	10.0 (7.80)	18.6 (8.10)	0.002
Cholesterin, mg	212 (180)	203 (120)	0.0001

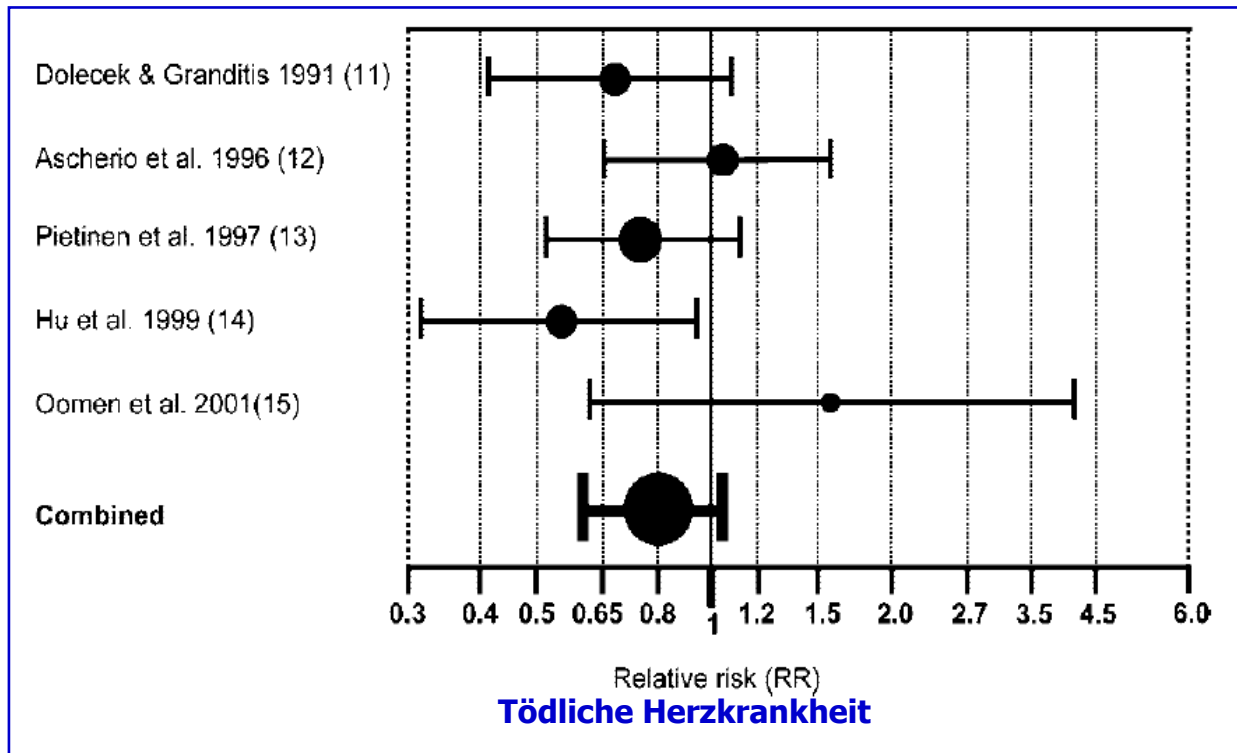
Zusammenhang zwischen Verzehr von α -Linolensäure (n-3) und von Linolsäure (n-6) und Risiko (RR) einer Koronaren Herzkrankheit (NHBLI Family Heart Study)

	Tertilen der Linolsäure-Einnahme (n-6)	
Tertilen der α -Linolensäure-Einnahme (n-3)	1. niedrig* (n = 1358)	2. mittel** (n = 1567)
1. niedrig, (n = 1445)	RR= 1.00	RR= 0.69 (0.31-1.54)
2. mittel, (n = 1338)	RR= 0.91 (0.34-2.38)	RR= 0.83 (0.41-1.70)
3. hoch, (n = 1633)	RR= 0.72 (0.02-8.96)	RR= 0.46 (0.17-1.21)

* 3.86 (1.09–5.23) g/d; ** 6.65 (5.24–8.24) g/d;

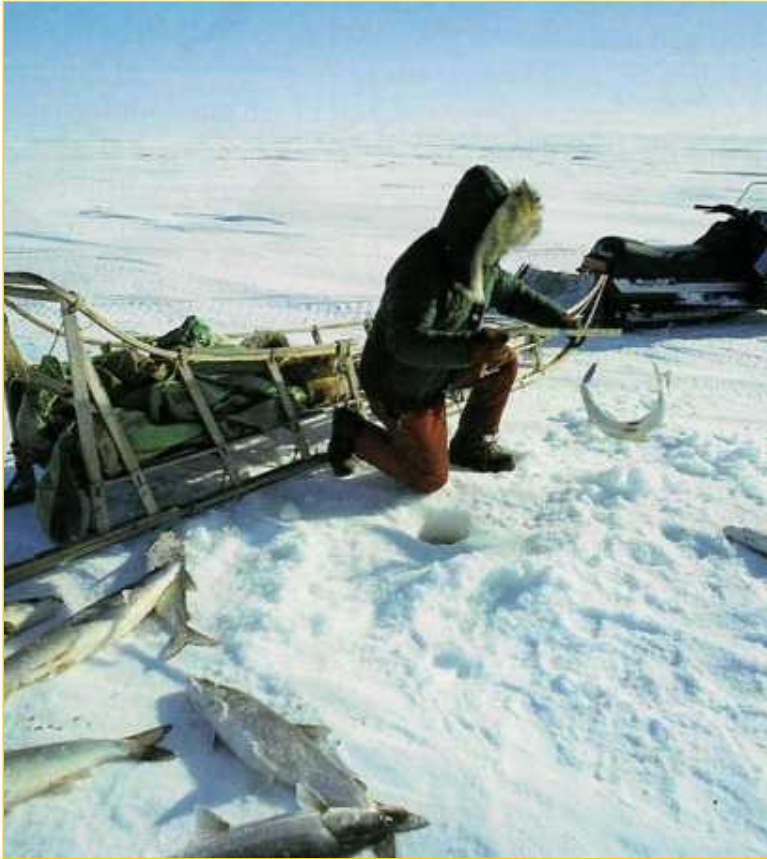
p für Trend: Linolensäure: p<0.012 bei Männern, p<0.014 bei Frauen

α -Linolensäurezufuhr- Metaanalyse von Kohortenstudien und Case-Controlstudien



***Workshop der UK Food Standard Agency:
„Beneficial Effect of ALA in secondary prevention of
CAD still needs to be established....“***

Langkettige n-3 PUFAs (v.a. EPA, DHA)



Fischverzehr bei Eskimos

- Fast nie Herzinfarkte trotz fettreicher Ernährung
- Blutungszeit verlängert

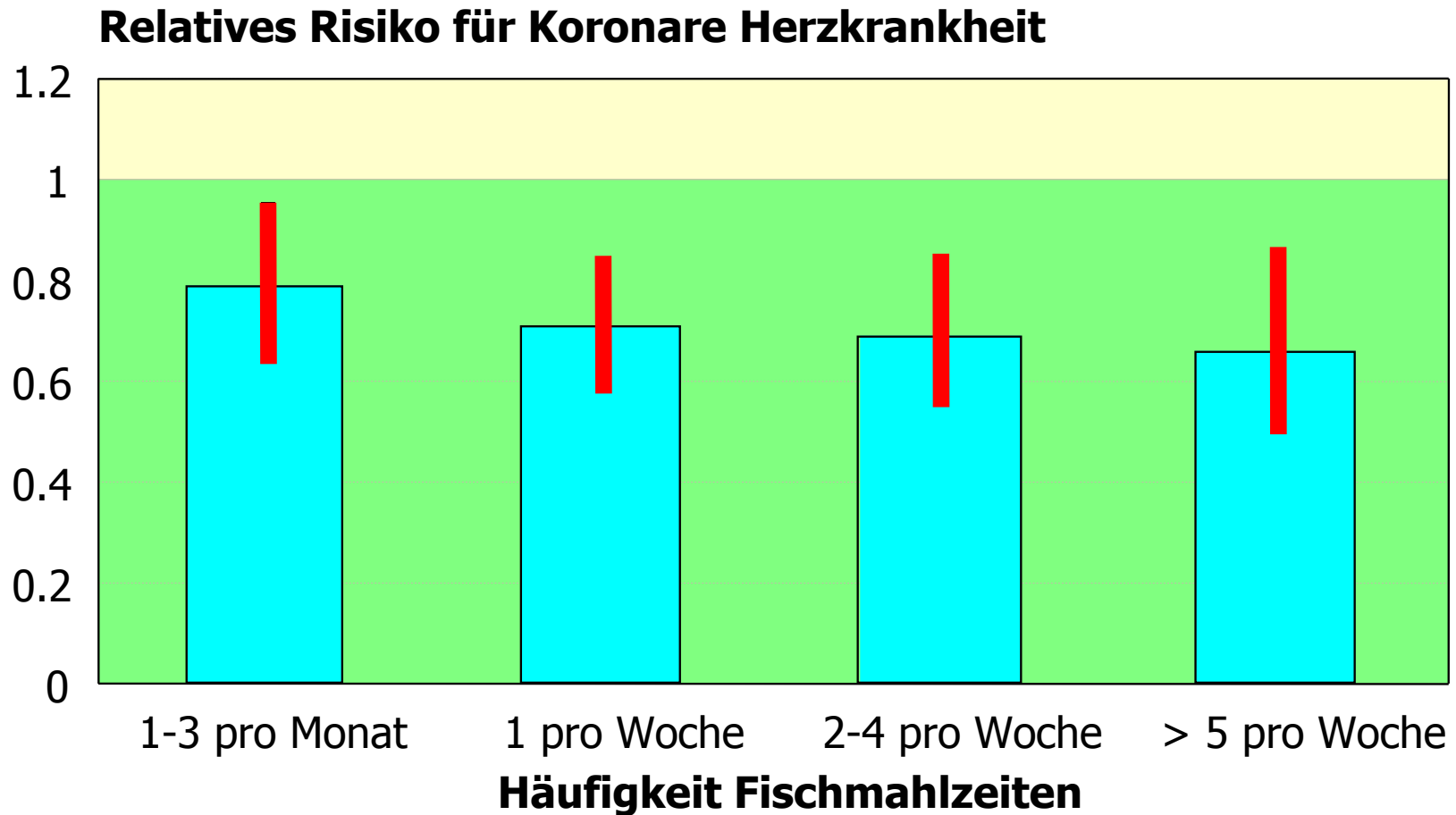
Fischverzehr und Risiko für fatalen Myokardinfarkt innerhalb von 30 Jahren

Täglicher Fischverzehr und kardiale Sterberaten:

	• g/d	1-17 g/d	18-35 g/d	>30 g/d
Myokardinfarkt	78.6	79.2	57.9	50.3*
Alle Herzkreislaufkrkh	132.2	120.0	120.7	108.2**
Myokardinfarkt	27.2	26.0	16.2	9.7**

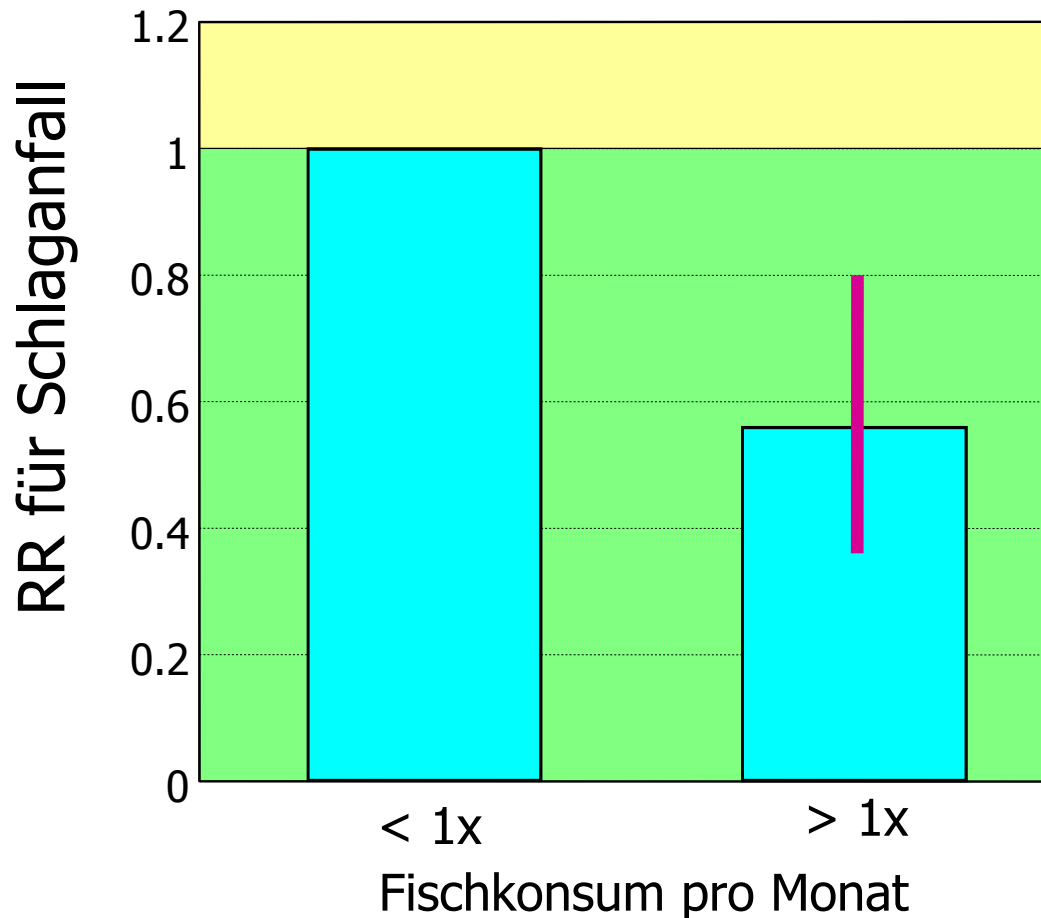
(*p<0.02; **p<0.01)

Fischkonsum senkt das KHK-Risiko bei Frauen (Nurses Health Study)



Fischkonsum vermindert das Risiko für ischämischen Schlaganfall bei Männern

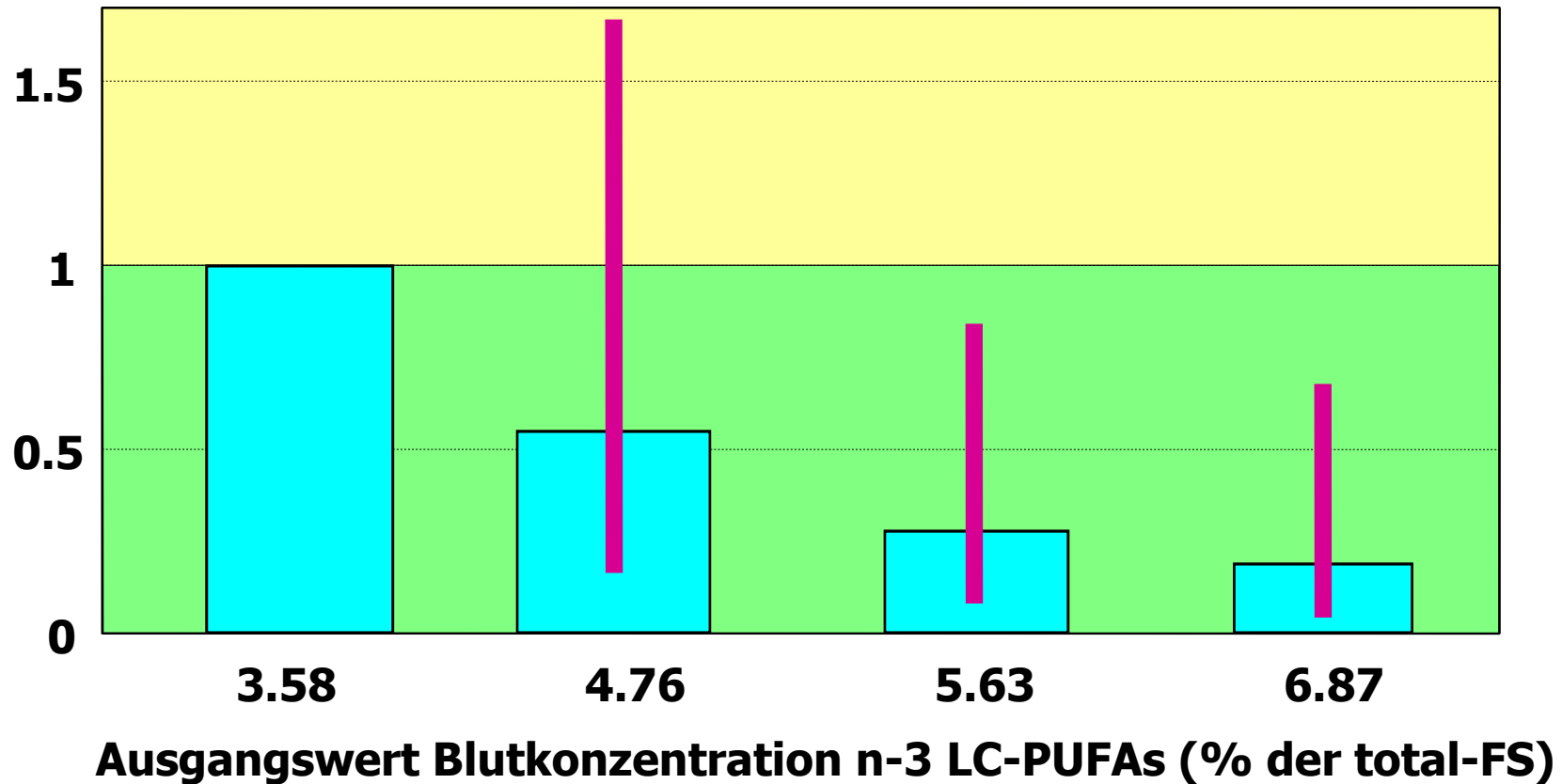
Health Professional Follow-up Study



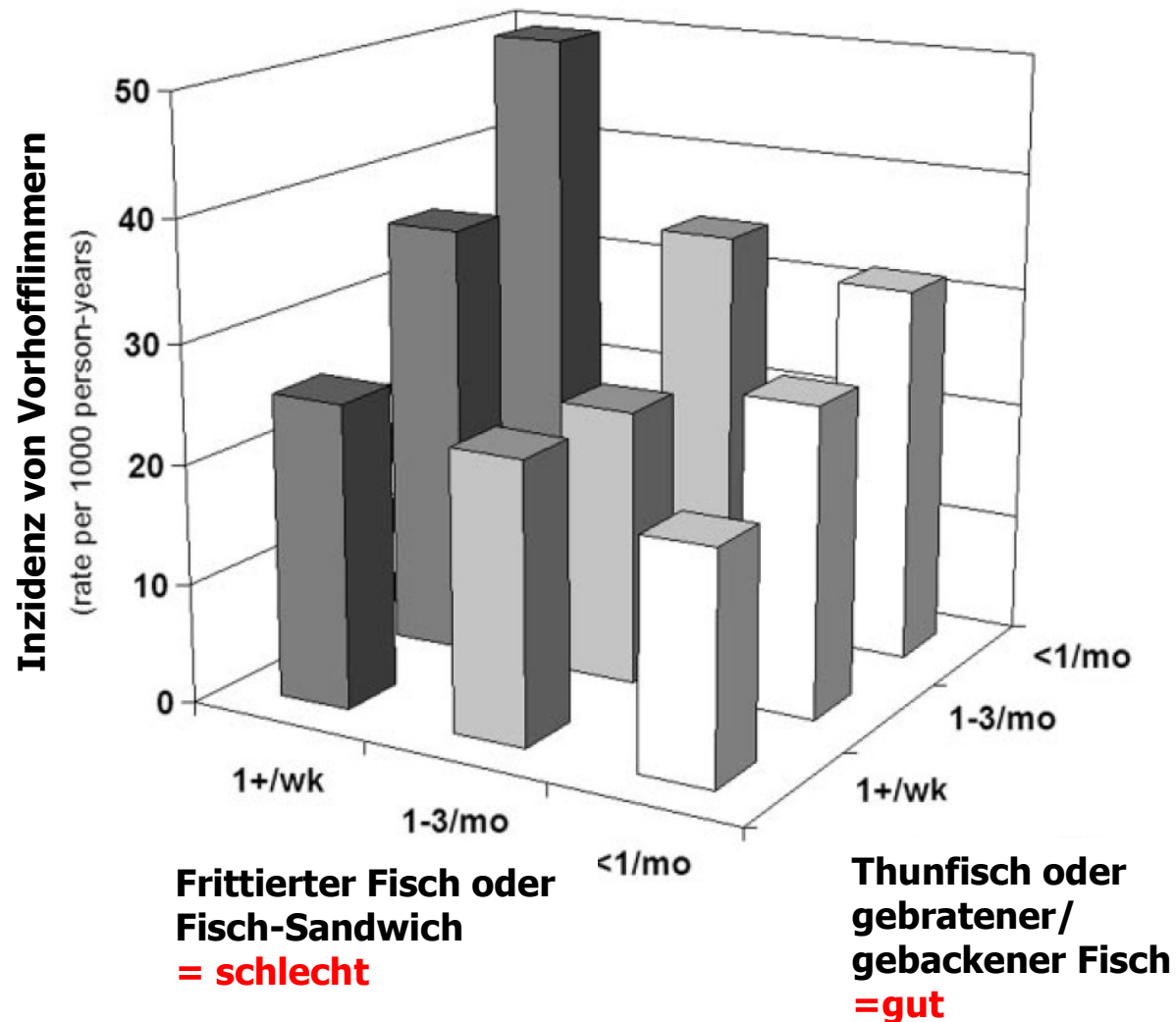
Serum-n-3 langkettige Fettsäuren korrelieren mit späterem Sekundenherztod bei Männern

Physician's Health Study 17 J. Follow-up

Relatives Risiko für plötzlichen Herztod



Fischverzehr und Auftreten von Vorhofflimmern



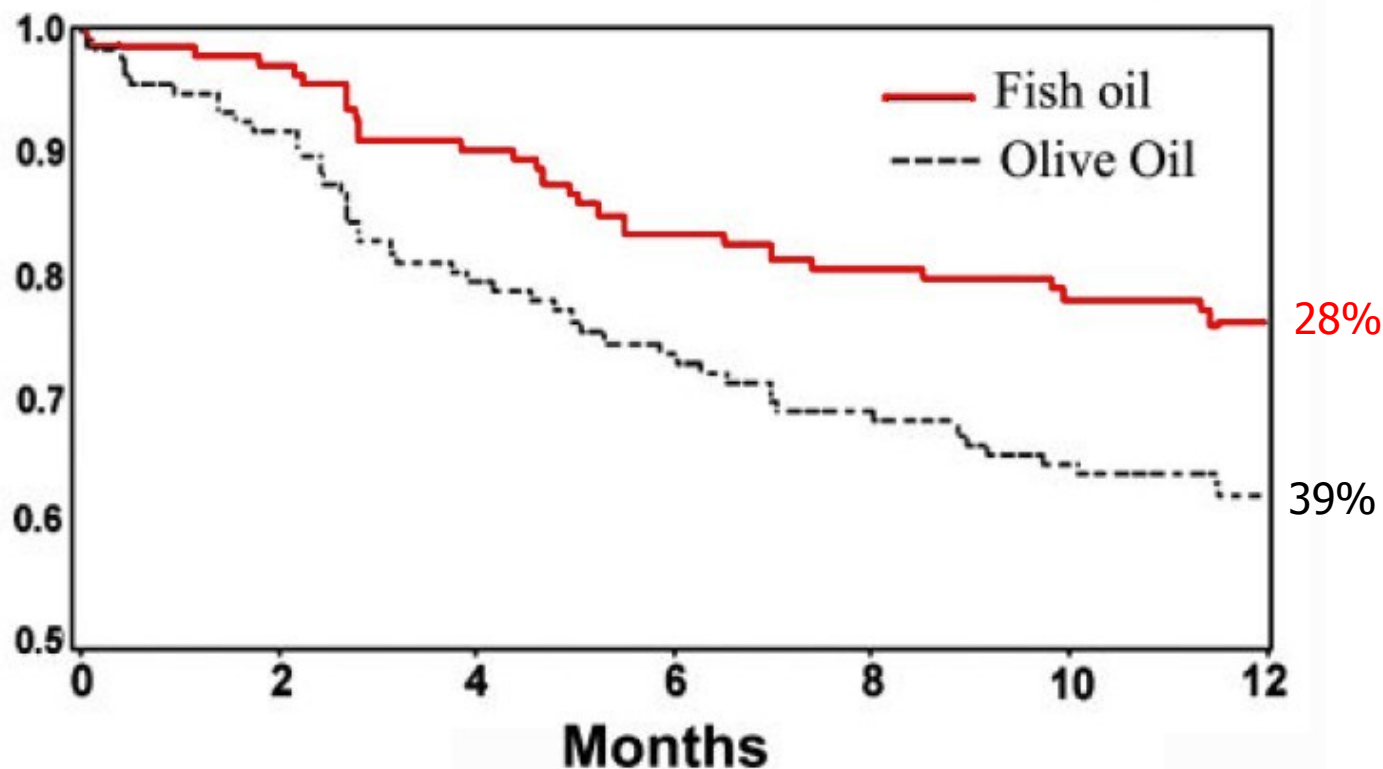
n-3 - Fettsäuren in der Prävention von tödlichen kardialen Arrhythmien

- *in vitro*- Studien: n-3 PUFAs sind antiarrhythmisch.
- PUFA's hemmen Voltage-abhängige Na⁺- Kanäle.

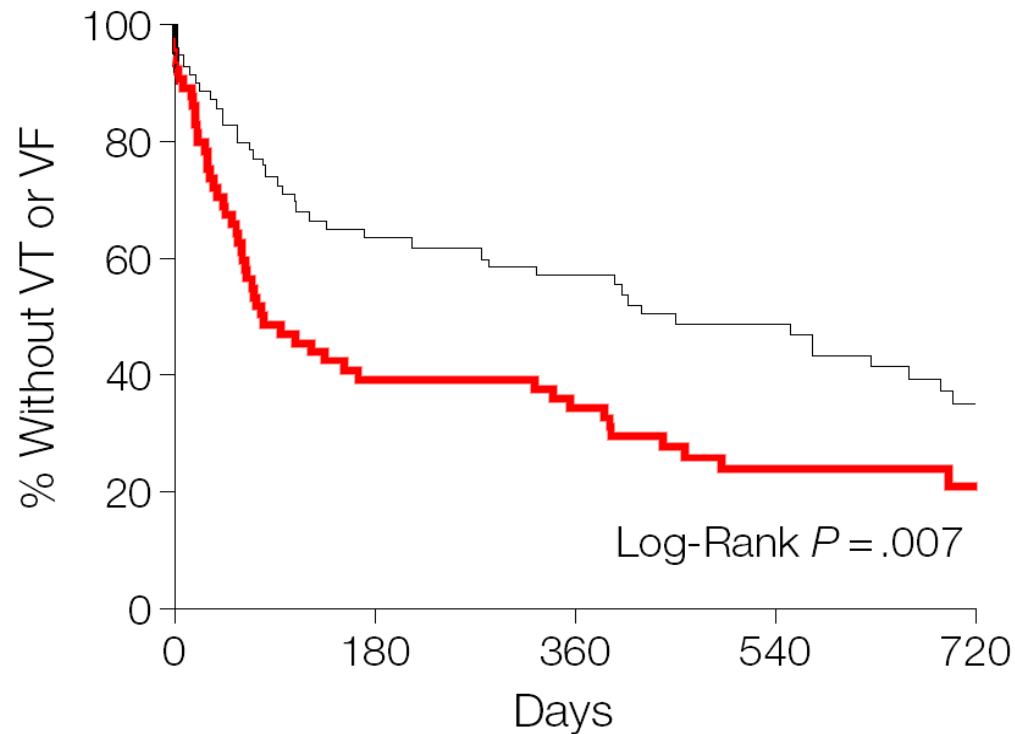
Prävention von fatalen Arrhythmien mit Fischöl bei ICD-Trägern

Kumulativer Anteil der Patienten mit elektr. Schock wegen VT/VF, oder bis zu Tod (Jahre)

RCT; n=402 ICD-Träger



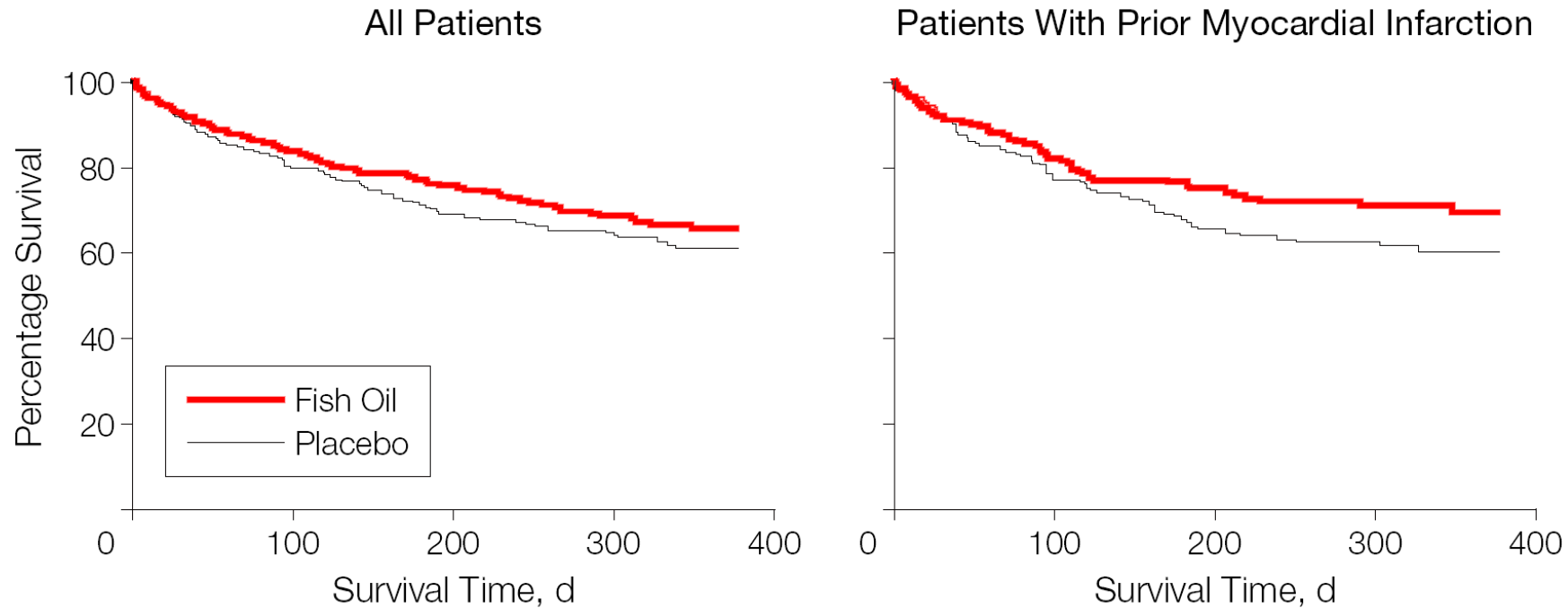
Fischöl bei ICD-Trägern mit vorbestehenden ventrikulären Tachykardien kann proarrhythmisch sein



No. at Risk

Placebo	69	43	37	30	18
Fish Oil	64	26	22	14	8

Einfluss von Fischöl auf ventrikuläre Tachykardien und Tod bei ICD-Trägern

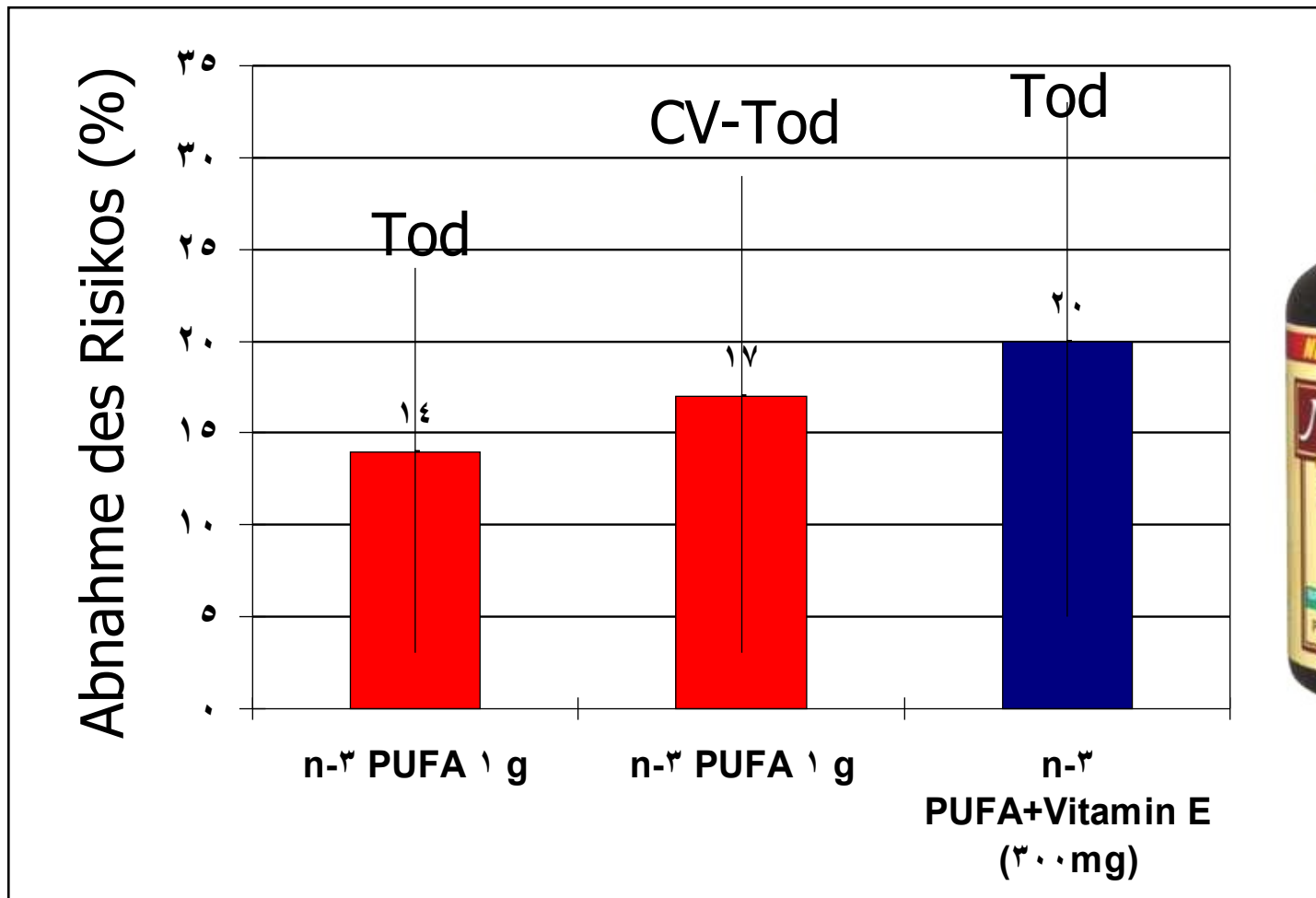


No. at Risk

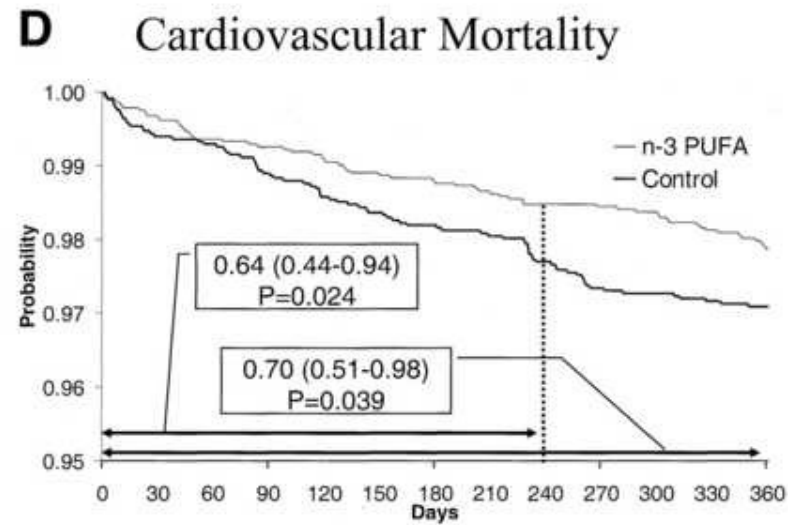
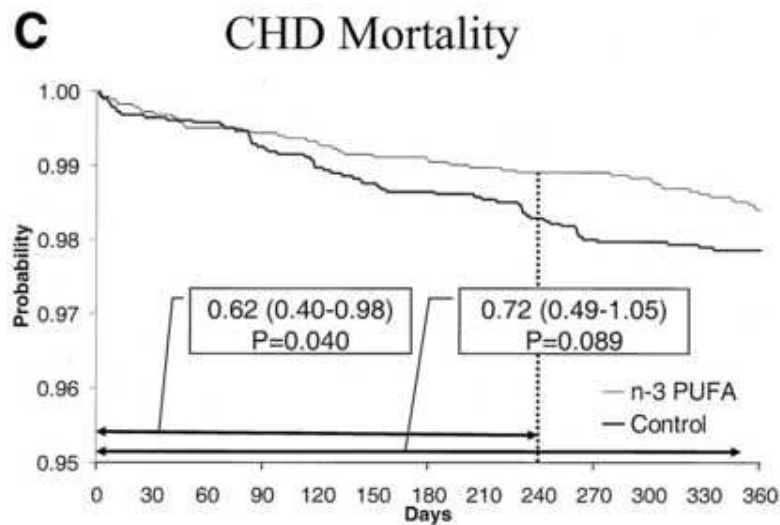
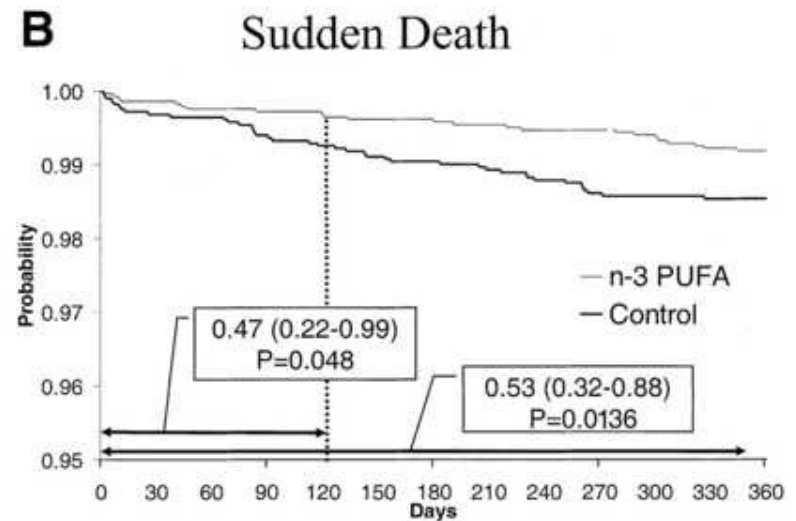
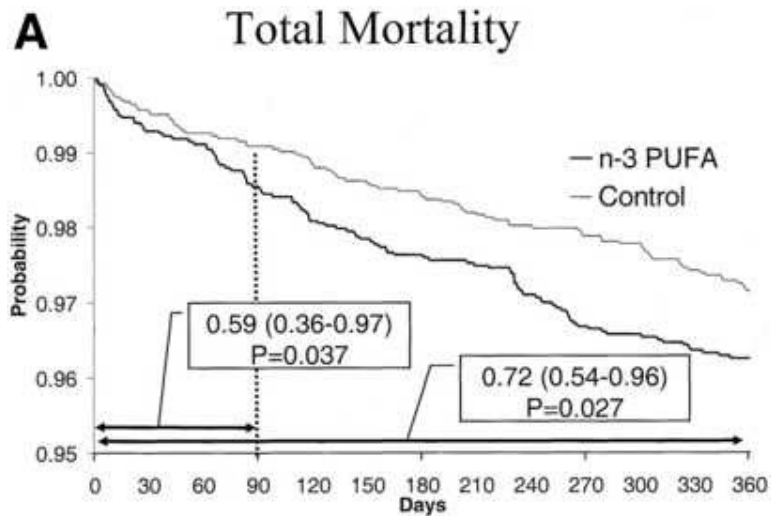
Fish Oil	273	217	175	143
Placebo	273	205	164	134

167	133	106	78
175	125	91	66

Supplementation mit n-3 PUFA's und Vitamin E nach Myokardinfarkt- GISSI-Studie (n=11324. 3.5 J. Follow-up; means \pm 95% CI)



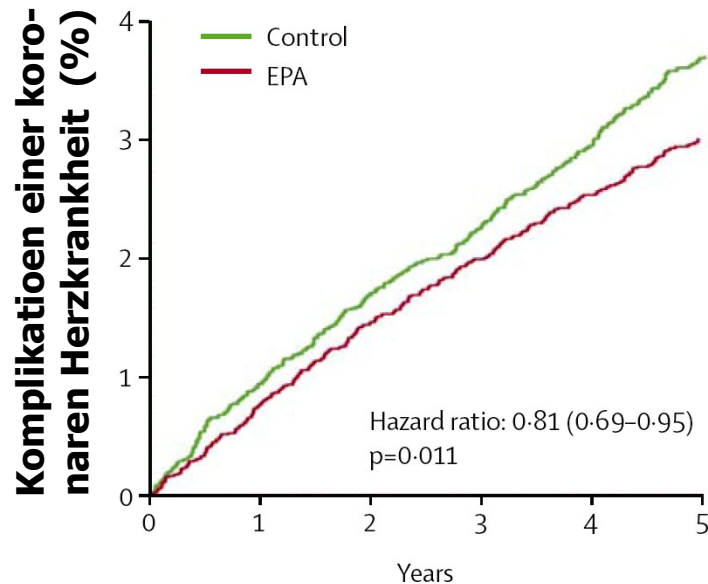
Time-course analysis of the GISSI trial



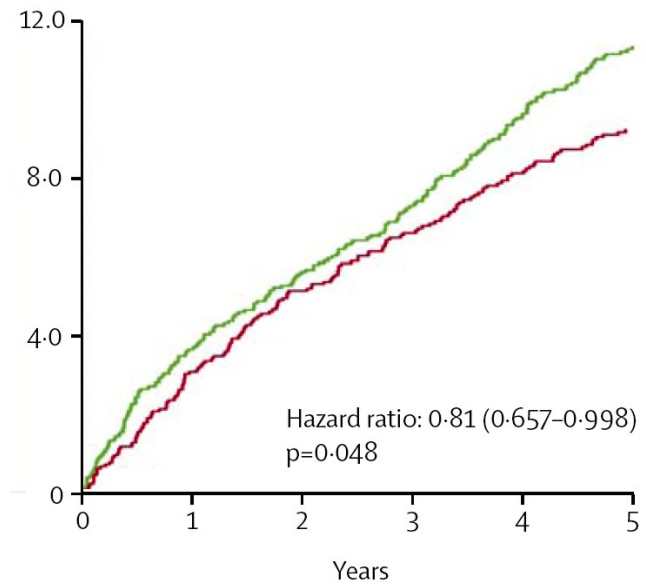
Wirkung von EPA auf Komplikationen der koronaren Herzkrankheit bei Hypercholesterinämie (JELIS Trial)

-EPA-Gruppe: 1.8 g EPA/d & Statin;
 -Kontrollgruppe: Statin allein

Alle Probanden (n=18'645!)



Probanden mit vorbestehender Herzkrankheit



Numbers at risk

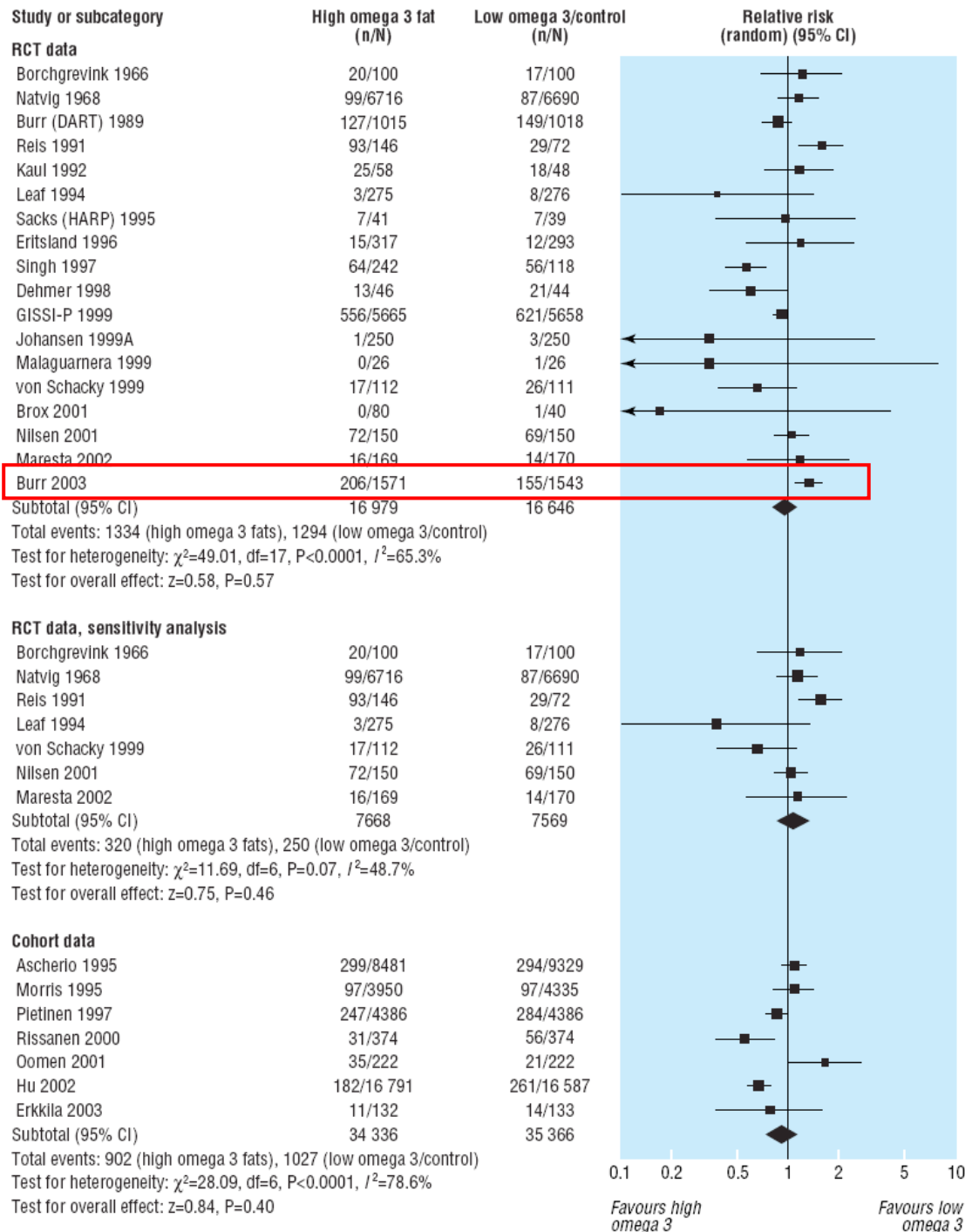
Control group	9319	8931	8671	8433	8192	7958
Treatment group	9326	8929	8658	8389	8153	7924

1841	1727	1658	1592	1514	1450
1823	1719	1638	1566	1504	1442

Metaanalyse über die Wirkung von Fisch oder Fischölkonsum auf KHK- Morbidität und Mortalität

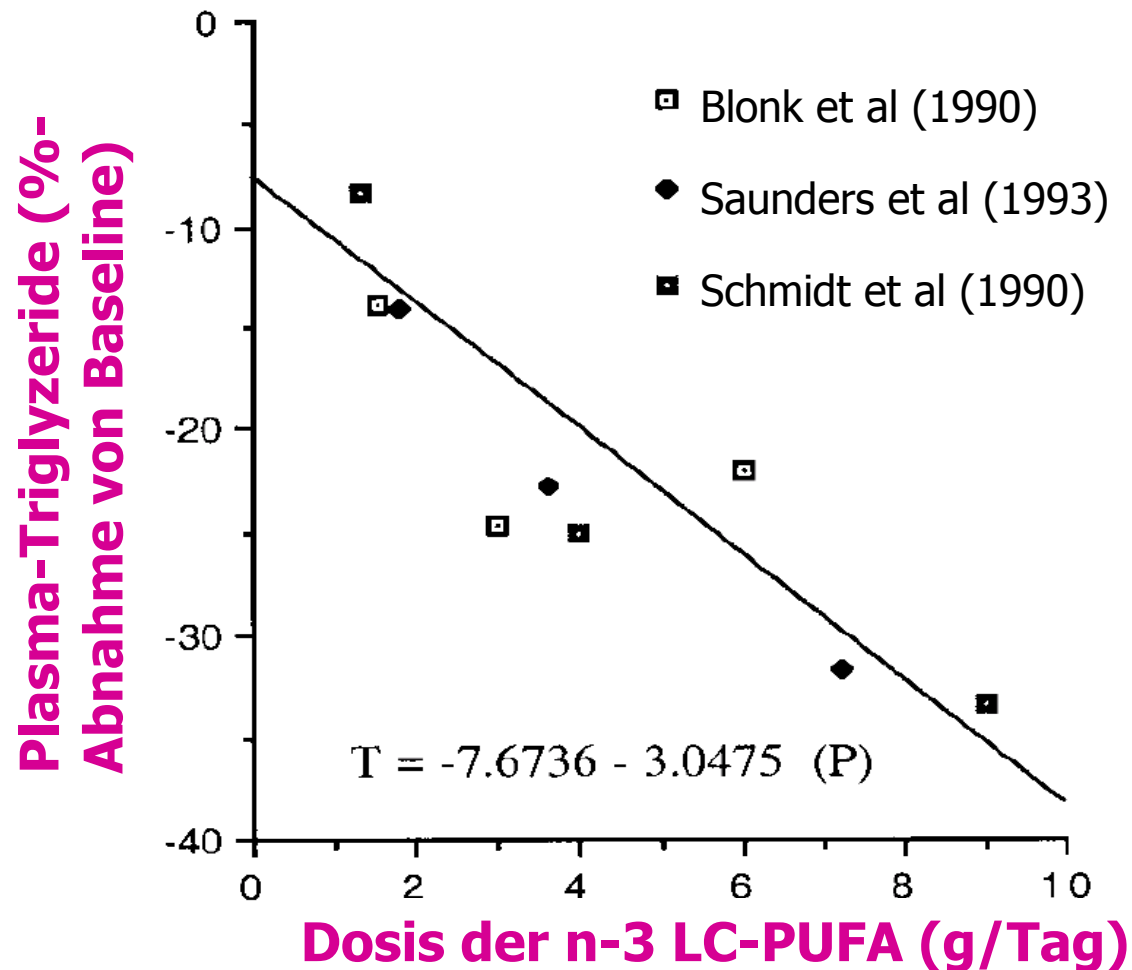
7951 Patienten; 7855 Kontrollen

- Relatives Risiko für fatalen Myokardinfarkt:
0.83 [CI 0.65-0.87; $p < 0.001$]
- Relatives Risiko für Tod:
0.78 [CI 0.68-0.9; $p = 0.003$]



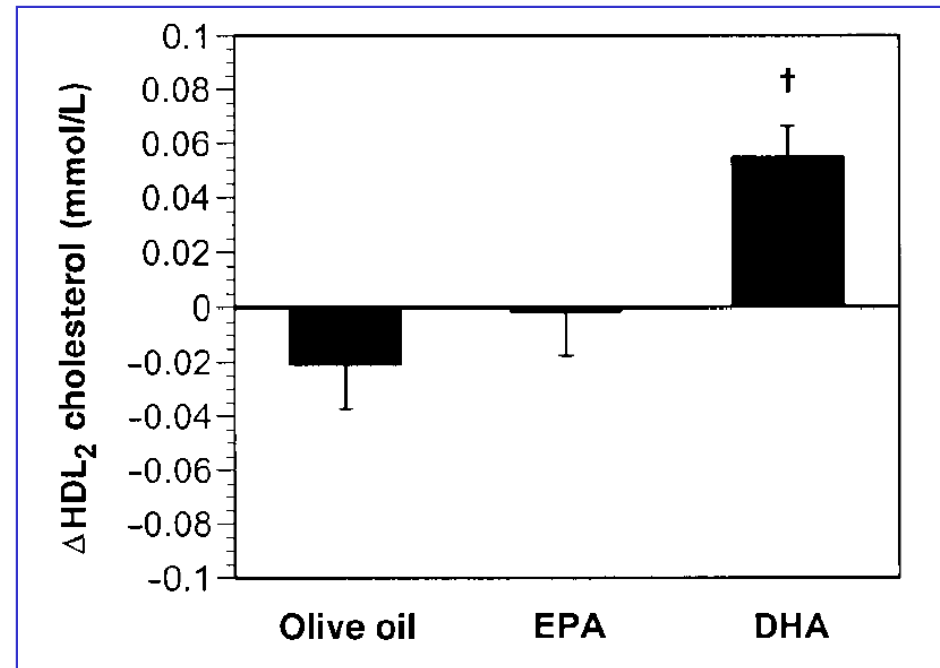
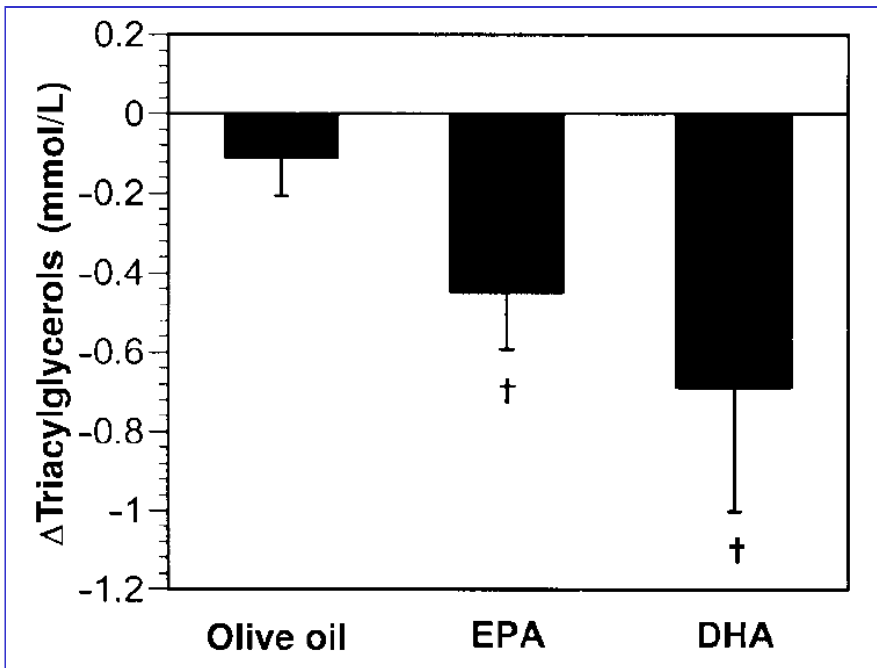
Neue Metaanalyse von RCT's über Wirkungen von Fisch oder Fischöl-konsum auf KHK-Ereignisse

Triglyzerid-senkende Wirkung Fischöl



Eicosapentaen-Säure (EPA) und Docosahexaen-Säure (DHA) haben unterschiedliche Wirkungen auf die Serumlipide bei Männern mit Hyperlipidämie

(n=56; 4 g EPA oder DHA während 6 Wochen)



Mechanismus der Wirkungen von EPA und DHA auf den VLDL (Triglycerid)- Stoffwechsel

- Verminderte Triglycerid (VLDL)- Synthese⁽¹⁾
(Abnahme von SREBP-1c; Zunahme der FS-Oxidation in Leber und Muskel durch Aktivierung von PPARs; vermehrter Fluss von Glukose zu Glykogen durch Aktivierung von HNF-4)
- Erhöhte Lipoprotein-Lipaseaktivität, damit gesteigerter VLDL-Katabolismus⁽²⁾

(1) Harris WSET AL, J Lipid Res 1990;31:1549–58.

(2) Zampelas A, Murphy M, Morgan LM, Williams CM. Eur J Clin Nutr 1994;48:849–58.

American Heart Association Scientific Statement

<i>Patienten:</i>	<i>Empfehlung:</i>
<i>Patienten ohne dokumentierte KHK</i>	Iss verschiedene (v.a. ölige) Fische mindestens zwei Mal pro Woche. Nimm Öle und Nahrungsmittel mit viel α -Linolensäure.
<i>Patienten mit dokumentierter KHK</i>	Konsumiere >1 g EPA + DHA täglich, nach Konsultation beim Arzt, vorzugsweise von öligen Fischen. EPA + DHA-Supplemente können in Betracht gezogen werden.
<i>Patienten mit Hypertriglyzeridämie</i>	2- 4 gr EPA + DHA täglich in Form von Kapseln, durch einen Arzt verordnet.

DGE Leitlinie Fett 2006

Evidenz	Risiko erhöhend	Risiko senkend	kein Zusammenhang
▶ überzeugend	↑↑↑	↓↓↓	ooo
▶ wahrscheinlich	↑↑	↓↓	oo
▶ möglich	↑	↓	o
▶ unzureichend	~	~	
▶ keine Studie identifiziert	—		

Erhöhung von	Adipositas	Diabetes mellitus	Dyslipoproteinämie	Hypertonie	KHK	Schlaganfall	Krebs
Gesamtfett	↑↑	oo	↑↑↑ ^{1,2}	~	oo	o	oo
SFA	—	oo	↑↑↑ ¹	ooo	↑	o	oo ↑ ⁶
MUFA	~	oo	↓↓↓	~	o	oo	oo ↓ ⁶
PUFA/n-6 FA	~	↓	↓↓↓ ¹	~	↓	oo	oo
langkettigen n-3 PUFA	—	~	↓↓↓ ³	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓ ⁴ oo ⁵	↓ ⁷
trans-FA	—	~	↑↑↑	—	↑↑↑	o	~

¹Hyperbetalipoproteinämie, ²durch gesättigte Fettsäuren, ³Hypertriglyceridämie, ⁴ischämischer Schlaganfall, ⁵hämorrhagischer Schlaganfall, ⁶Brustkrebs, ⁷Darmkrebs

Wie erreichen wir die empfohlene Zufuhr von 500 mg EPA & DHA pro Tag (ISSFAL 2004)?

- Der Erwachsene kann nur ca. 5-10% der ALA zu EPA konvertieren, und nur 2-5% zu DHA. Kleinkinder noch weniger!
- Auch mit genügend ALA Zufuhr (0.75% der Energie) erreicht man somit nur ca. 200 mg EPA & DHA pro Tag!
- DHA kann deshalb heute als dritte essenzielle Fettsäure bezeichnet werden- ohne Fisch- oder – Fischölkonsum ist kann die empfohlene Zufuhr nicht erreicht werden.

Aktuelle Schätzungen zum Verzehr von EPA+DHA in verschiedenen Ländern

<i>Land</i>	<i>EPA & DHA</i>	<i>Literatur</i>
<i>USA</i>	~100-200 mg/d	Kris-Etherton 2003
<i>Canada</i>	143 mg/d (Schwangere)	Holub 2005
<i>Australien</i>	246 mg/d	Howe 2004
<i>Deutschland</i>	215/315 mg/d (Frauen/Männer)	Linseisen 200
<i>Frankreich</i>	400/500 mg/d (Frauen/Männer)	Astorg 2004

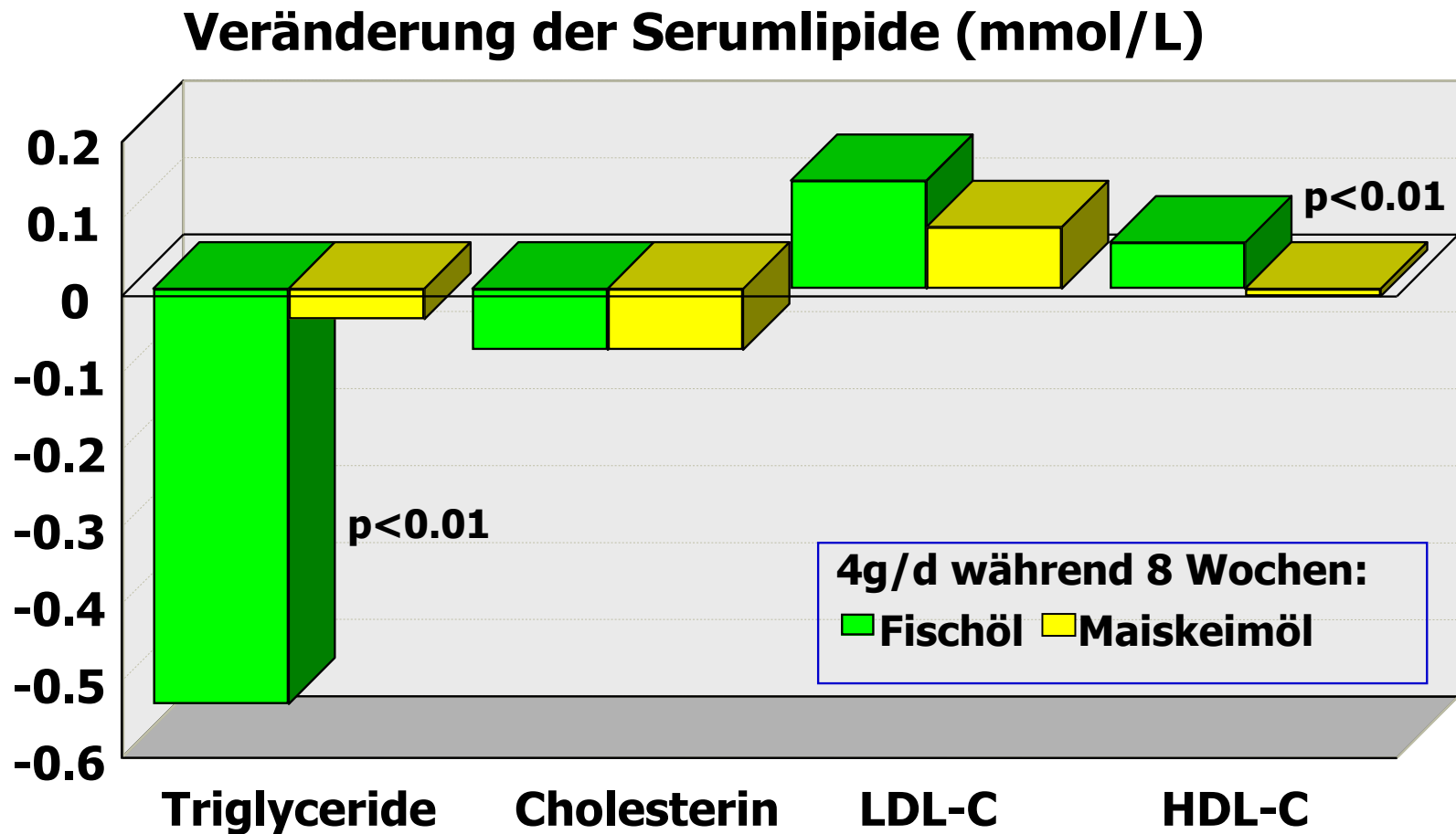
Weltweite Fischvorkommen...

...sind bedroht:

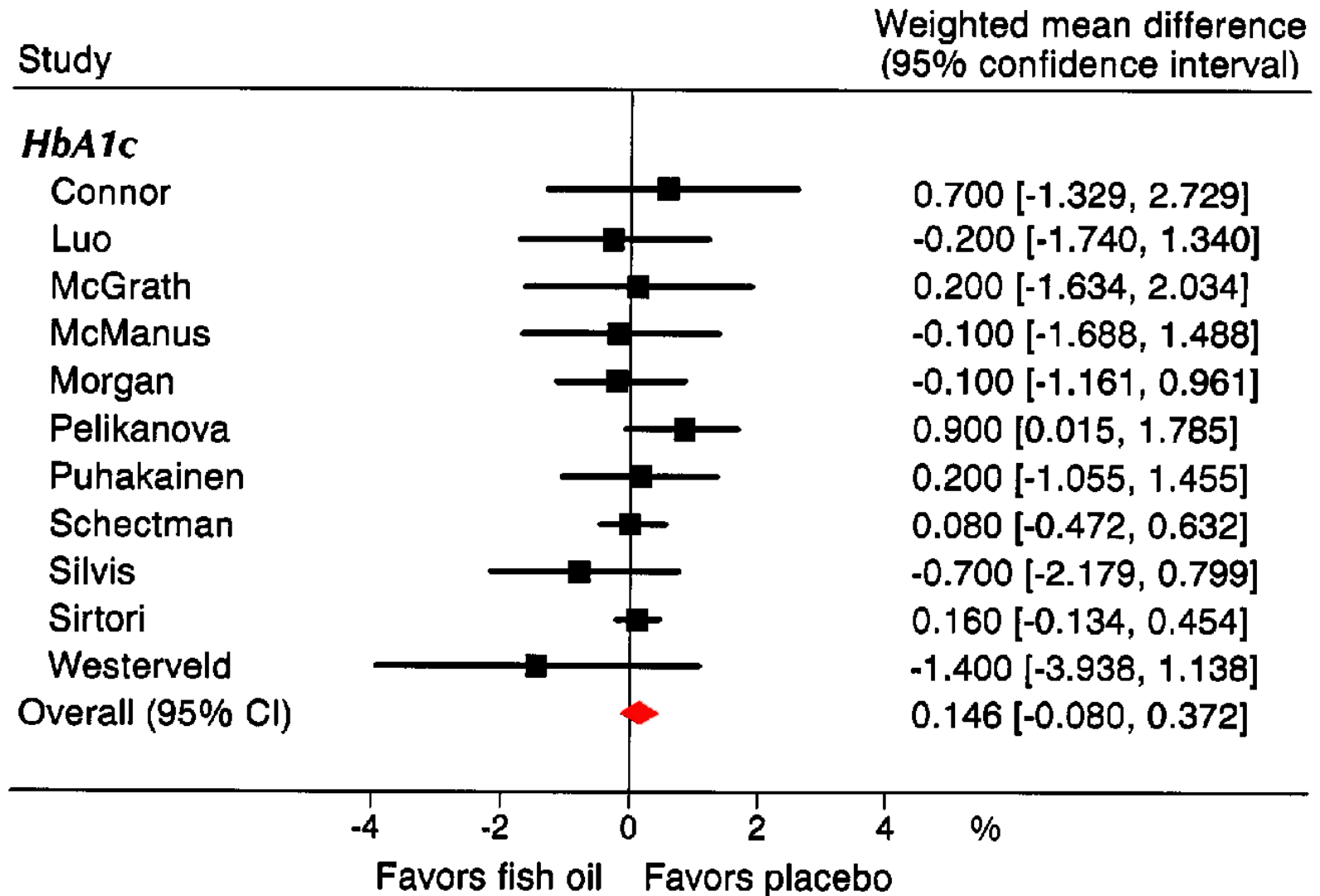
- 48% sind voll ausgenützt,
- 16% sind überfischt
- 9% sind verarmt!

Ende

Fischöl senkt Triglyzeride und hebt das HDL Cholesterin bei Typ 2- Diabetes



Metaanalyse von Fischöl-Wirkung auf HbA1c bei Diabetes mellitus



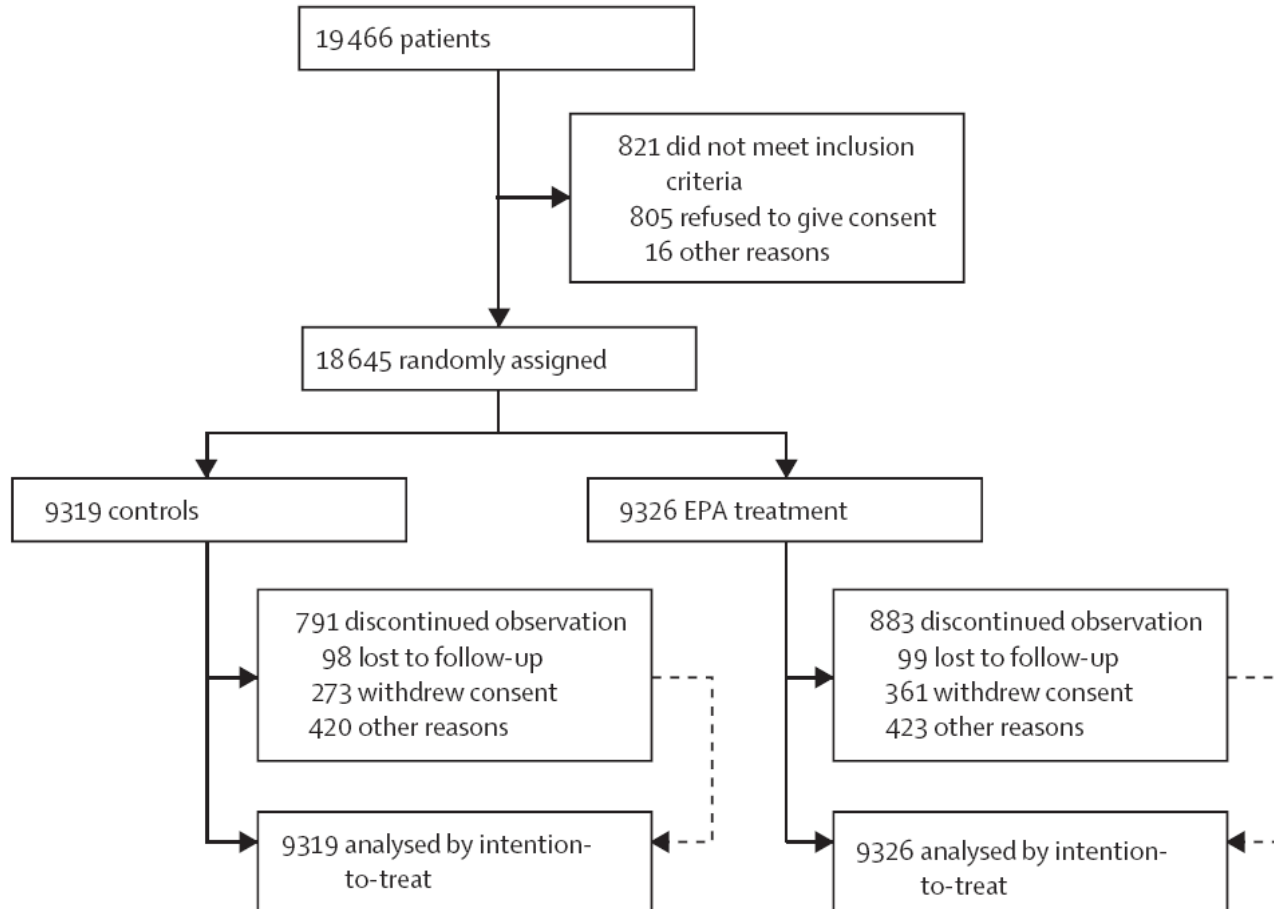
Linol- und Linolensäuregehalte

(Souci-Fachmann-Kraut, 6.Auf lage 2000)

100 g Oel, Fett	Linolsäure in g n-6	Linolensäure in g n-3	Verhältnis n6 : n3 Empfehlung max. 5:1
Leinöl	13.9	54.2	1:3
Rapsöl	22.3	9.1	2:1
Butter	1.2	0.4	3:1
Sojaöl	53.1	7.7	7:1
Weizenkeimöl	55.7	7.8	7:1
Margarine pflanzl.	17.6	2.6	7:1
Olivenöl	8.2	0.9	9:1
Kokosfett	1.6	0.1 *	17:1
Palmöl	10.1	0.5	20:1
Erdnussöl	21.6	1	21:1
Maiskeimöl	55.3	0.9	61:1
Kürbiskernöl	49.4	0.5	98:1
Sonnenblumenöl	63	0.5	126:1
Distelöl	75.1	0.5	150:1

Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS Trial)

Trial Profile



Fischverzehr bei Diabetes: Einfluss auf KHK und Mortalität bei Frauen

➤ **KHK- Inzidenz**

(adjustiert für andere KHK-Risikofaktoren):

-Relatives Risiko (**RR**)= **0.60** [0.42 to 0.85]

bei 1x Fisch pro Woche.

➤ **Gesamtmortalität:**

-Multivariates **RR=0.48** [0.29 to 0.80]

bei 5 x Fisch pro Woche.

Eicosapentaensäure (EPA) in verschiedenen Fischen



Fisch	Gesamtfett (g/kg)	EPA (g/kg)
Flußbarsch	3,5 ± 0,4	0,3
Kabeljau	5,3 ± 1,3	0,8
Hecht	6,1 ± 0,1	0,7
Zander	8,3 ± 0,5	2,3
Kleine Maräne	16,7 ± 2,0	1,8
Steinbutt	17,3 ± 3,8	2,8
Brachsen	18,0 ± 0,3	2,1
Forelle	40,4 ± 11,7	2,4
Ostsee-Hering	40,8 ± 4,4	3,1
Lachs	85,5 ± 15,6	6,2
Hering	216,4 ± 9,6	20,7

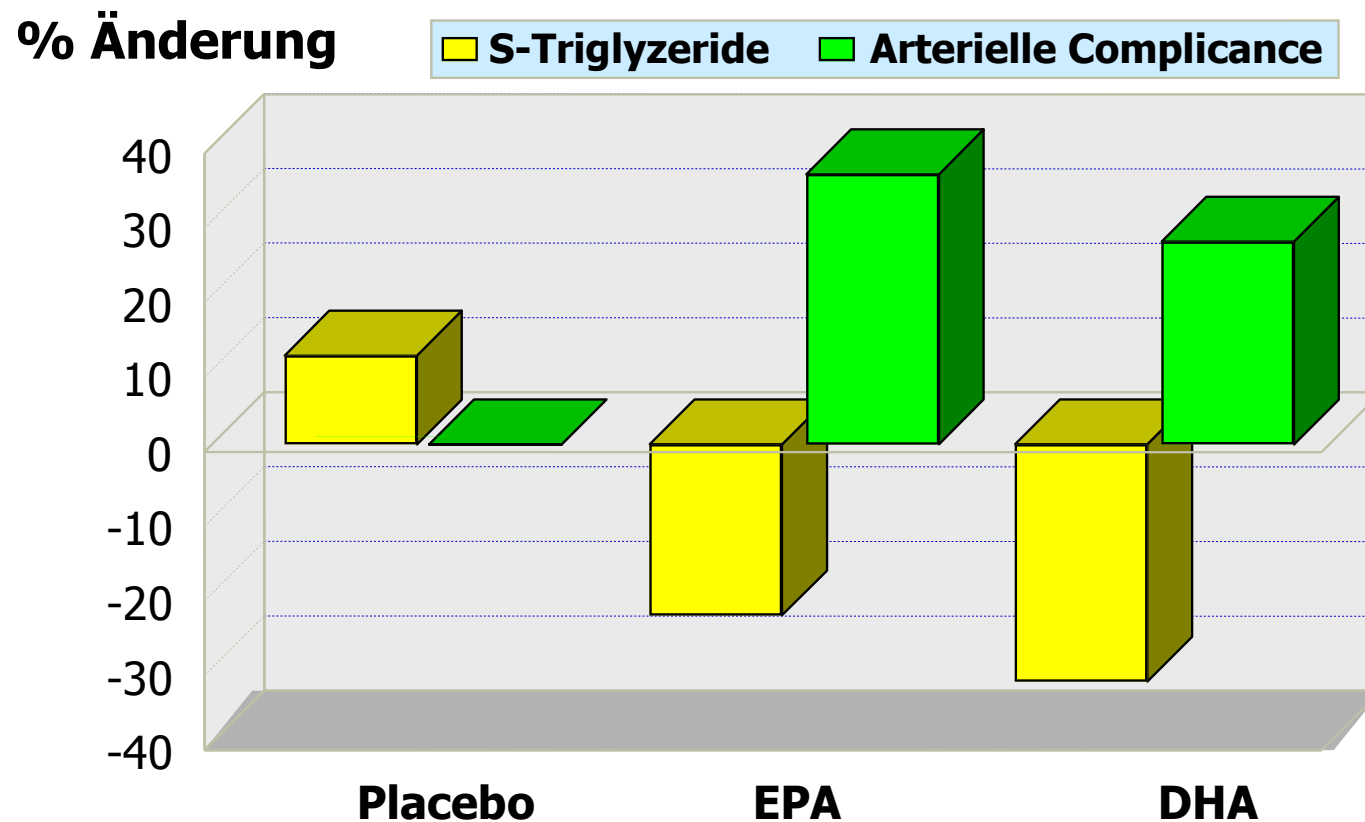
Wirkungen von n-3 LC-Fettsäuren

- Essenziell für die Entwicklung des Nervensystems & Retina (DHA, Phospholipide) beim Neugeborenen; Einfluss auf Verhalten
- Senkung der Serum-Triglyzeride
- Hemmung der Plättchenaggregation
- Blutdrucksenkung
- Gefäßwirkungen (z.B. arterielle Compliance)
- Entzündungshemmung
- Hemmung der Krebsentstehung in Tiermodellen
- Verhinderung der Atherosklerose

Metaanalysis of RCT's examining the effect of fish oil supplementation on plasma triglycerides [TG] in trials assessing effects on CAD incidence

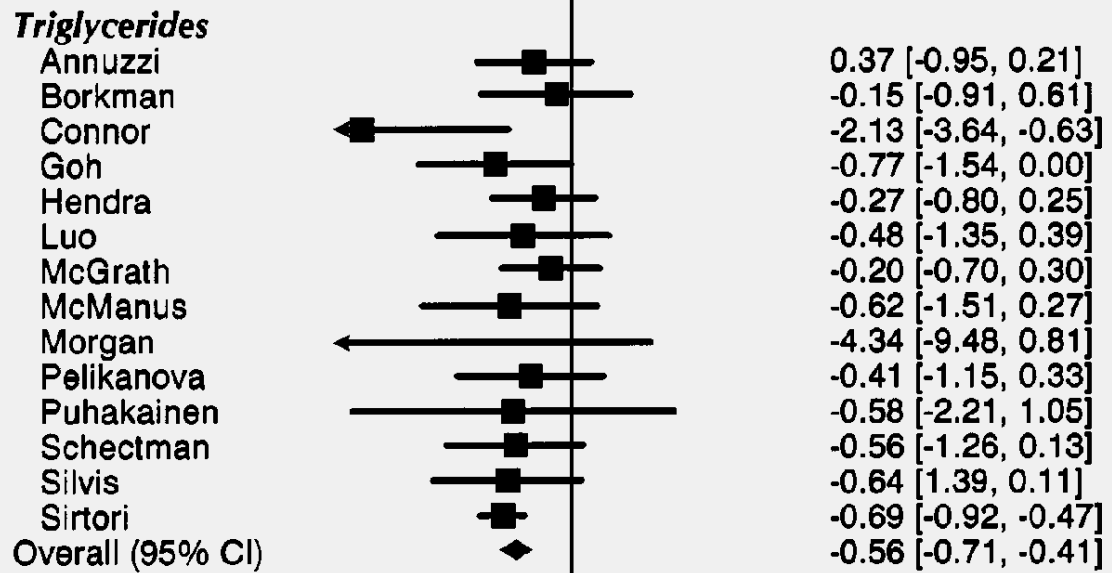
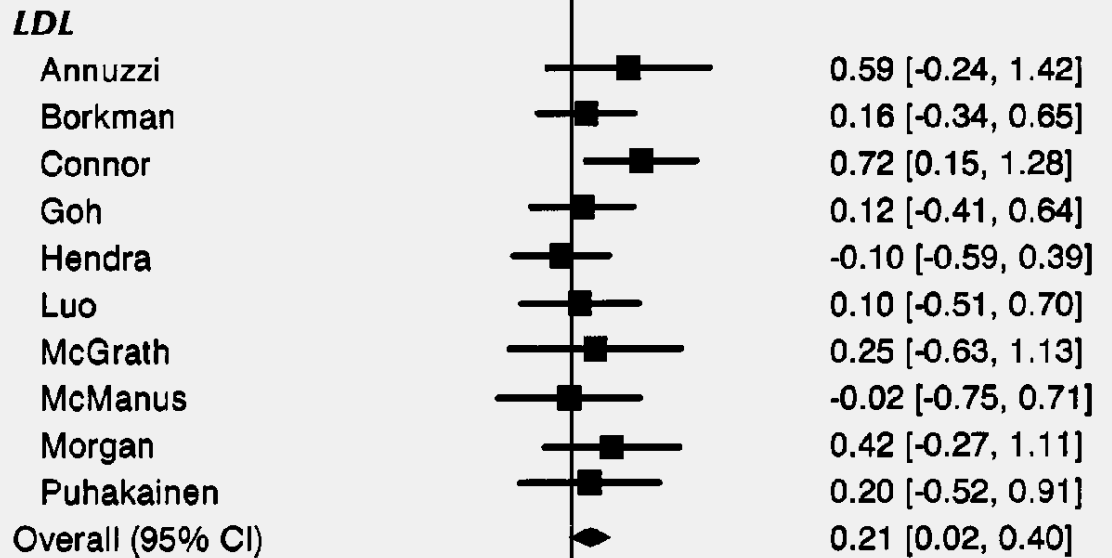
	<i>Author</i>	<i>Intervention</i>	<i>Baseline TG [mmol/l] & Change from Baseline [%]</i>	
1	Kaul 1992	5,4 g EPA, 3.6 g DHA	2.4	[-23.8]
		No intervention	2.4	[+2.1]
2	Leaf 1994	4.1 g EPA, 2.8gDHA,	2.4	[-40.4]
		Placebo (corn oil)	2.4	[-14.6]
3	de Lorgeril 1994	α -linolenic acid approx. 2 g/day; fish advice	2.2	[-15.9]
		Dietary advice	2.0	[-4.0]
4	Sacks 1995	2.9gEPA,1.9g DHA	1.5	[-33.3]
		Placebo olive oil	1.6	[+1.9]
5	Singh 1997	1.08 g EPA, 0.72 g DHA	1.8	[-9.4]
		Placebo		[-6.1]
6	Johansen 1999	2.7gEPA,2.3gDHA	2.2	[-26.3]
		Placebo olive oil	2.0	[-5]
7	GISSI 1999	0.3 g EPA, 0.6 g DHA	1.9	[-6.3]
		No Intervention	1.9	[-1.1]
8	von Schacky 1999	1.06 g EPA, 0.65 g DHA	2.2	[-3.6]
		Placebo fatty acid mixture	2.2	[+2.71]
Overall			-20%	

EPA und DHA senken die Serumtriglyzeride und verbessern die arterielle Elastizität bei Männern mit kombinierter Dyslipidämia



Supplementation mit 3 g PUFA/Tag während 7 Wochen

Metaanalyse von Fischöl-Wirkungen auf LDL-C und auf Triglyzeride bei Diabetes mellitus



(Victor M. Montori. MD et al. Diabetes Care 23:1407–1415. 2000)

Mechanisms of n-3 fatty acid-induced CVD risk reduction in metabolic syndrome

- Decreased TG rich lipoproteins
- Decreased blood pressure
- Improved arterial compliance
- Improved endothelial function and vascular reactivity
- Reduced neutrophil and monocyte cytokine production
- Anti-platelet and anti-inflammatory effects

Effects of purified EPA and DHA on serum glucose and lipids in type 2 diabetic patients with hypertension

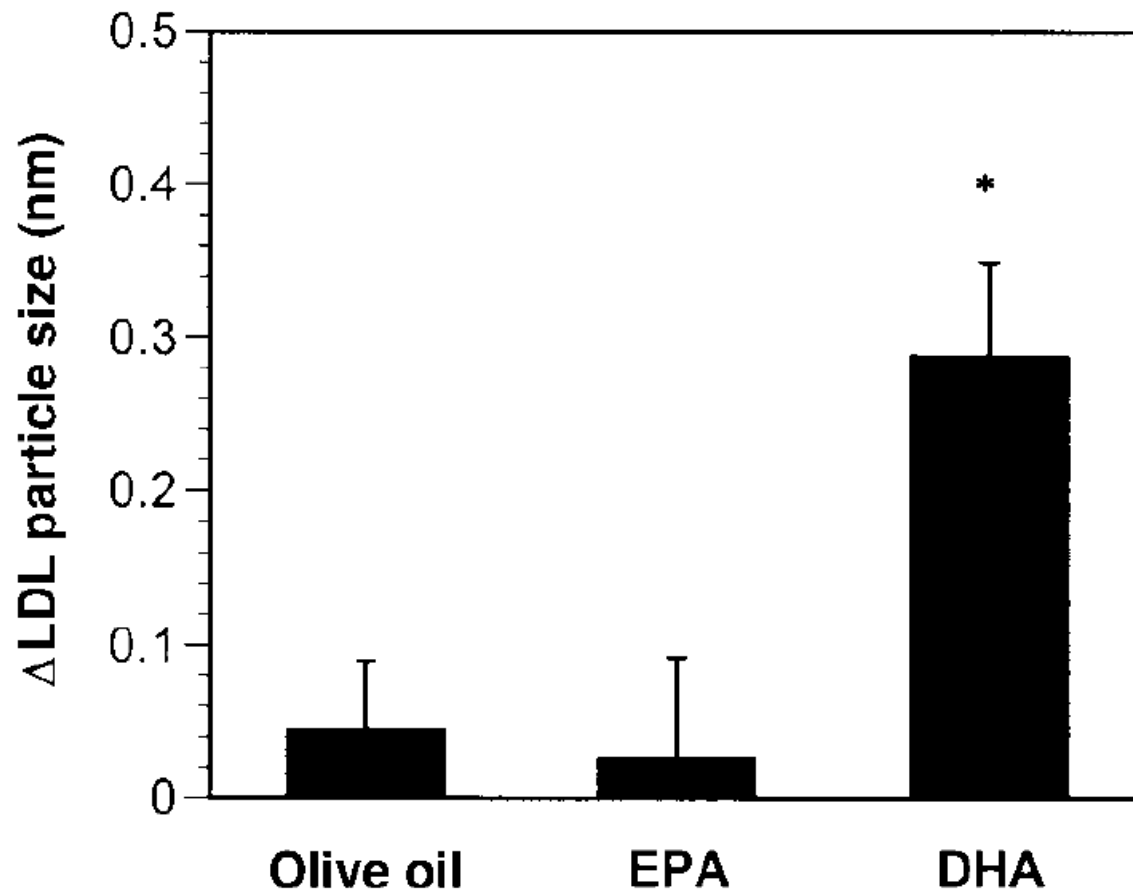
51 subjects receiving 4 g EPA/DHA/olive oil during 6 weeks

	<i>Change during EPA</i>	<i>Change during DHA</i>
<i>Fasting glucose</i>	1.40 ± 0.29*	0.98 ± 0.29*
<i>Total cholesterol</i>	0.12 ± 0.13	0.01 ± 0.13
<i>Triglycerides</i>	0.25 ± 0.09*	0.24 ± 0.09*
<i>HDL</i>	-0.01 ± 0.03	0.03 ± 0.03
<i>HDL₂</i>	0.08 ± 0.03*	0.07 ± 0.03*

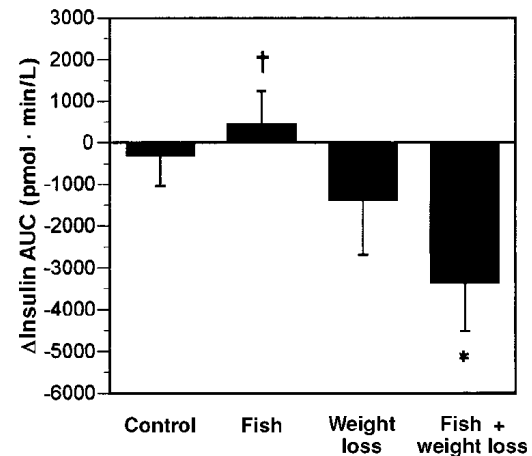
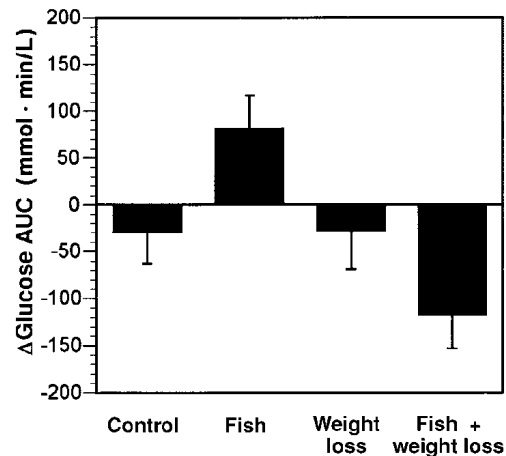
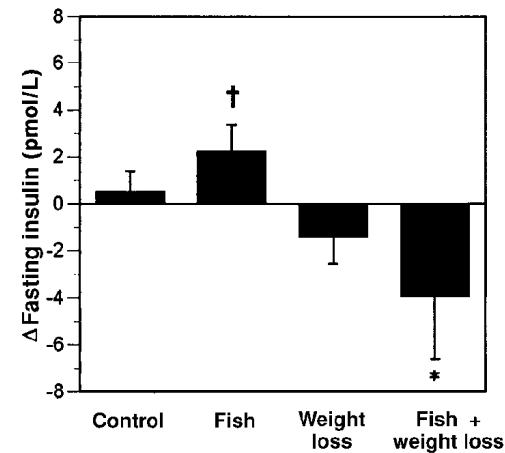
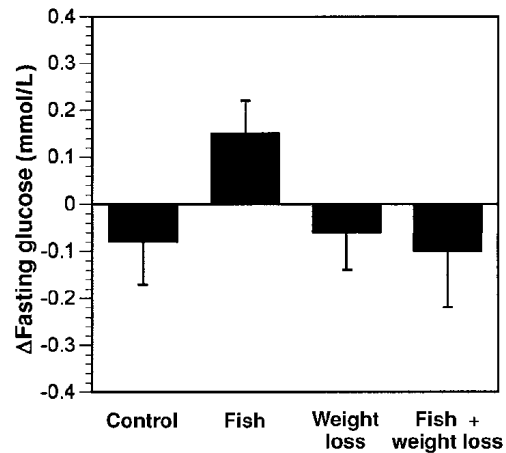
*p<0.05 vs control group (olive oil)

(No effect of EPA/DHA on insulin sensitivity and blood pressure)

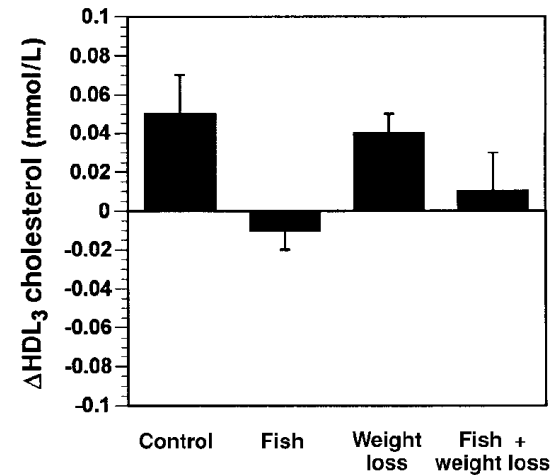
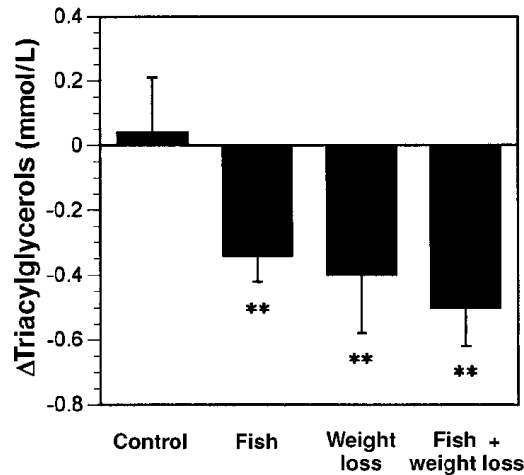
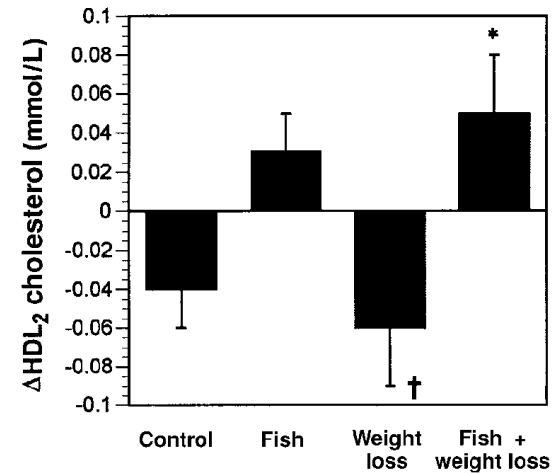
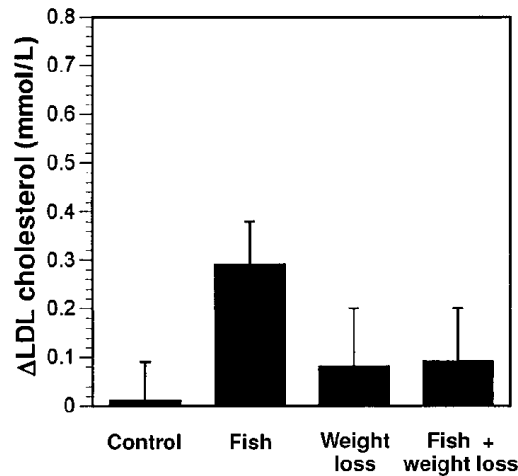
EPA and DHEA effects on serum lipoproteins, LDL particle size in mildly hyperlipidemic men



Dietary fish in a weight-loss diet improves dyslipidemia in hypertensive obese subjects



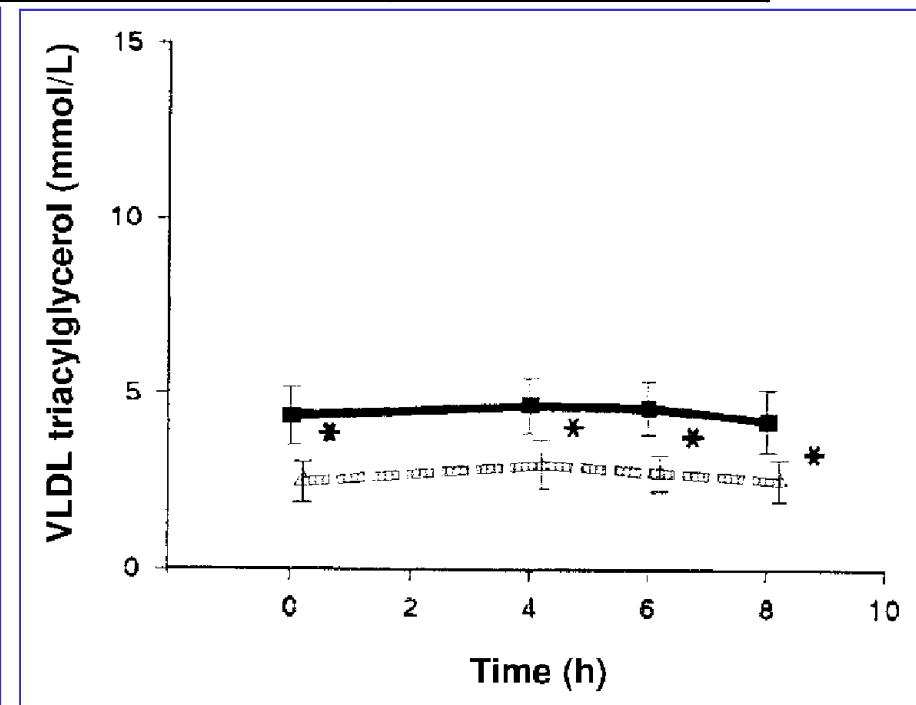
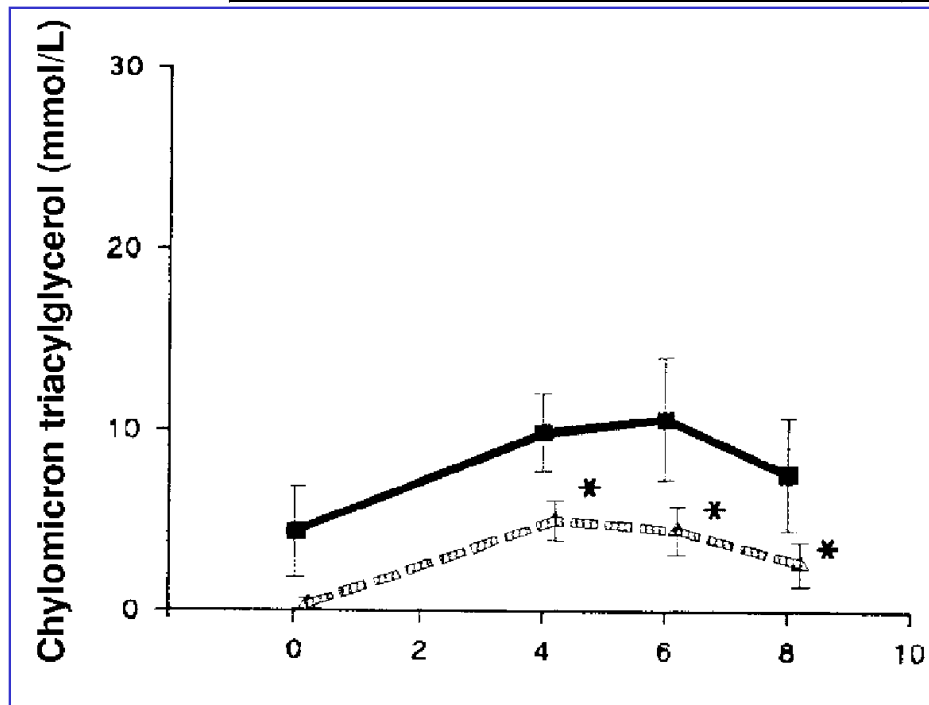
Dietary fish in a weight-loss diet improves dyslipidemia and insulin resistance in hypertensive obese subjects



Postprandial chylomicrons and VLDLs in severe hypertriglyceridemia are lowered effectively after treatment with n-3 fatty acids

4 g fish oil 6 weeks; n=12

	<i>Before treatment</i>	<i>After treatment</i>
<i>Total cholesterol (mmol/L)</i>	9.4 ±0.9	8.0 ±0.5
<i>Total triacylglycerol (mmol/L)</i>	13.6 ±2.6	8.2 ±1.6**



Influence of fish oil supplementation on in vivo and in vitro oxidation resistance of low-density lipoprotein in type 2 diabetes

- 4 g daily of either fish oil (n=23) or corn oil (n=21) for 8 weeks.
- in vivo oxidation (malondialdehyde concentration in LDL; LDL-MDA) was reduced by fish oil (Mean lag time before, 57.8; after, 48.8 min, $p < 0.001$); mean propagation rate before, 0.018 Delta OD/min; after, 0.015 Delta OD/min, $p < 0.001$.
- LDL-MDA changes differed borderline significantly between groups (FO, 110.4 pmol/mg protein; CO, 6.7 pmol/mg protein; $P = 0.057$).
- CONCLUSION: Fish oil supplementation leads to increased in vivo oxidation and increased in vitro oxidation susceptibility of LDL particles.

Fish oil in familial combined hyper-lipidemia: effects on lipids and low density lipoprotein subclasses

- 14 FCHL patients received four capsules daily of Omacor (providing 3.4 g EPA+DHA per day) or placebo for 8 weeks in a randomized, double-blind, cross-over study.
- Omacor significantly lowered plasma triglycerides and VLDL-cholesterol levels, by 27 and 18%, respectively.

Ernährungsempfehlungen (DACH 2000 & WHO) für Fette

Alter	Essenzielle FS		Einfach un- gesättigte FS	Gesättigte FS
	n-6	n-3		
Säuglinge 4 bis 12 Monate	3.5 %	0.5 %	10-15%	< 10%
Kinder 1 bis 4 Jahre	3.0 %	0.5 %	10-15%	< 10%
Ältere Kinder und Erwachsene	2.5 %	0.5 %	10-15%	< 10%

Sicherheit von Fischverzehr

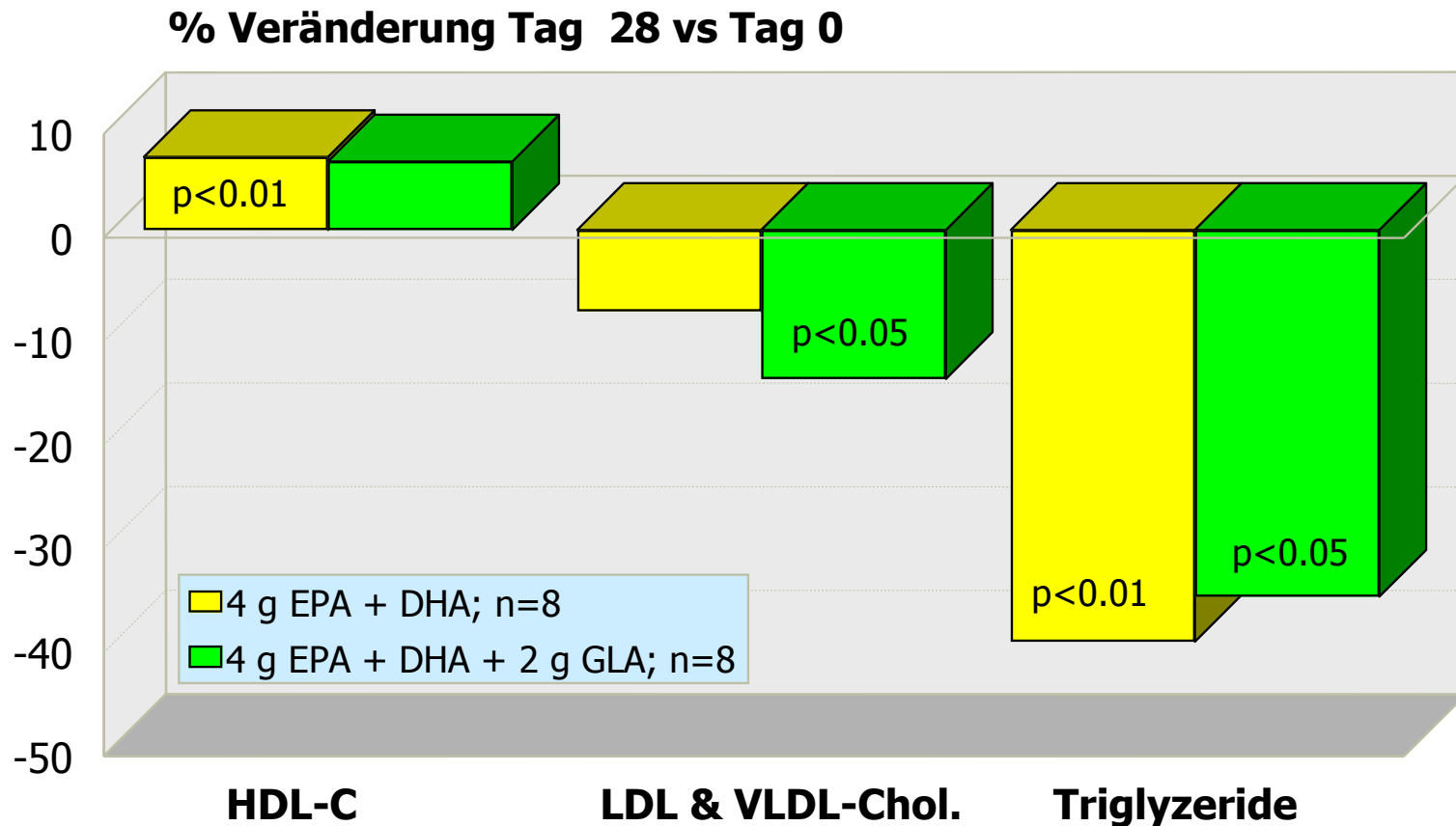
- Einige Fischarten (v.a. Fleischfresser-Fische wie Haie) enthalten relativ viel Quecksilber, PCB und ev. Dioxin.
- Kinder und Schwangere sollten diese Fische meiden und nicht >4x pro Woche Fisch essen.

α -Linolensäure in der Ernährung und Karotis-Atherosklerose: Die NHLBI Family Heart Study

Quartile der Linolensäure-Zufuhr*	N Probanden	Odds Ratio für Karotis-Plâques
1: 0.40 g/d (0.17–0.51) g/d, niedrig	390	1.0
2: 0.60 g/d (0.52–0.68) g/d	396	0.47 (0.32, 0.71)
3: 0.79 g/d (0.69–0.89) g/d	393	0.43 (0.27, 0.68)
4: 1.19 g/d (0.90–3.48) g/d, hoch	396	0.58 (0.34, 0.97)
P for trend		0.030

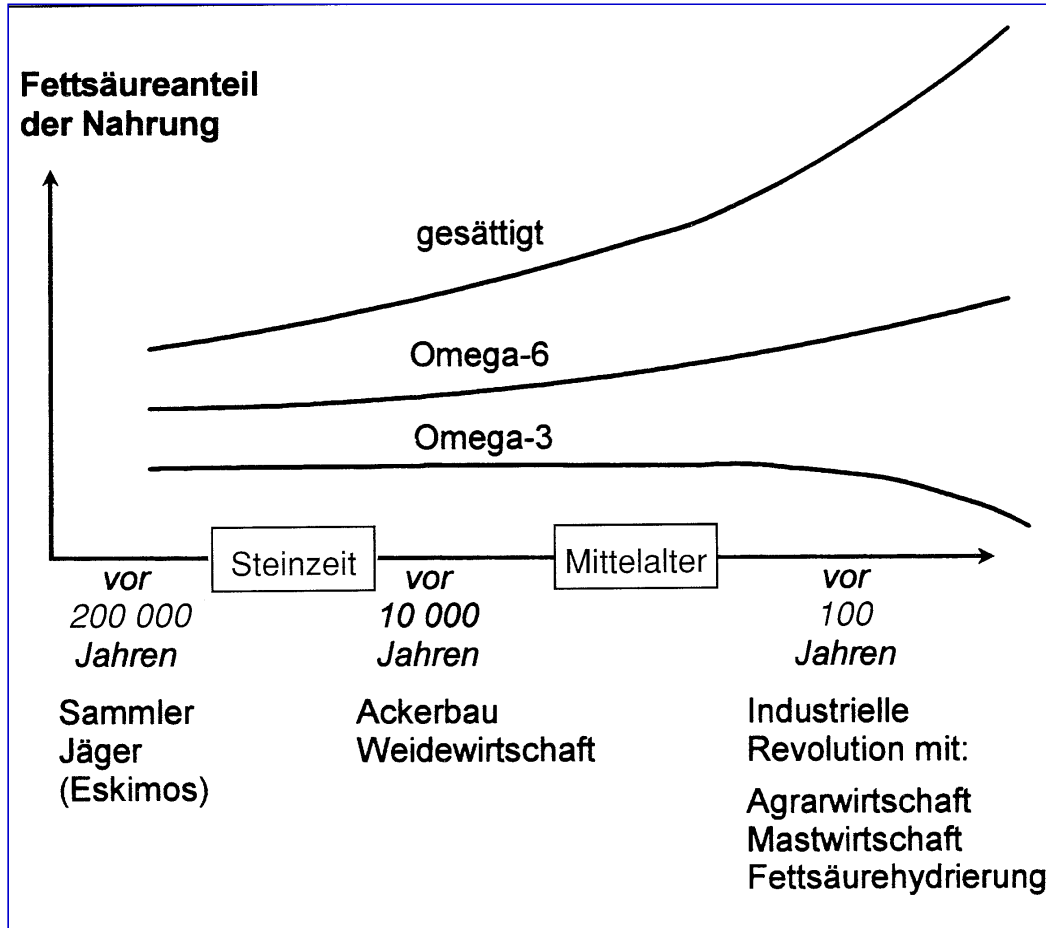
*Total Linolensäure= α + (γ)-Linolensäure

Fischöl verbessert das Lipid-Profil bei Frauen



→ **Berechneter Nutzen: 43% Reduktion des 10-J.-Risikos für Herzinfarkt**

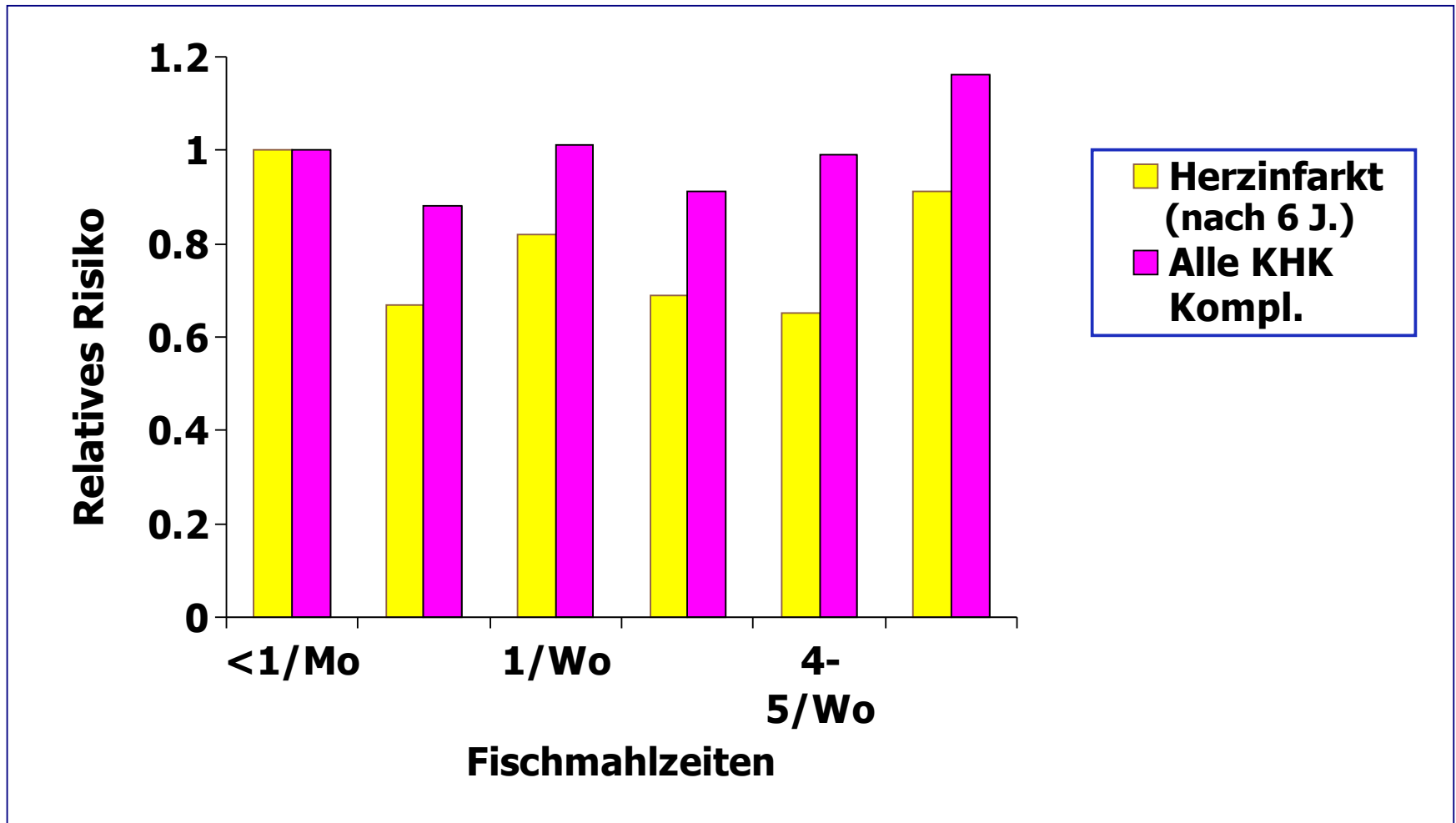
Fakten der Ernährung in den letzten 100 Jahren



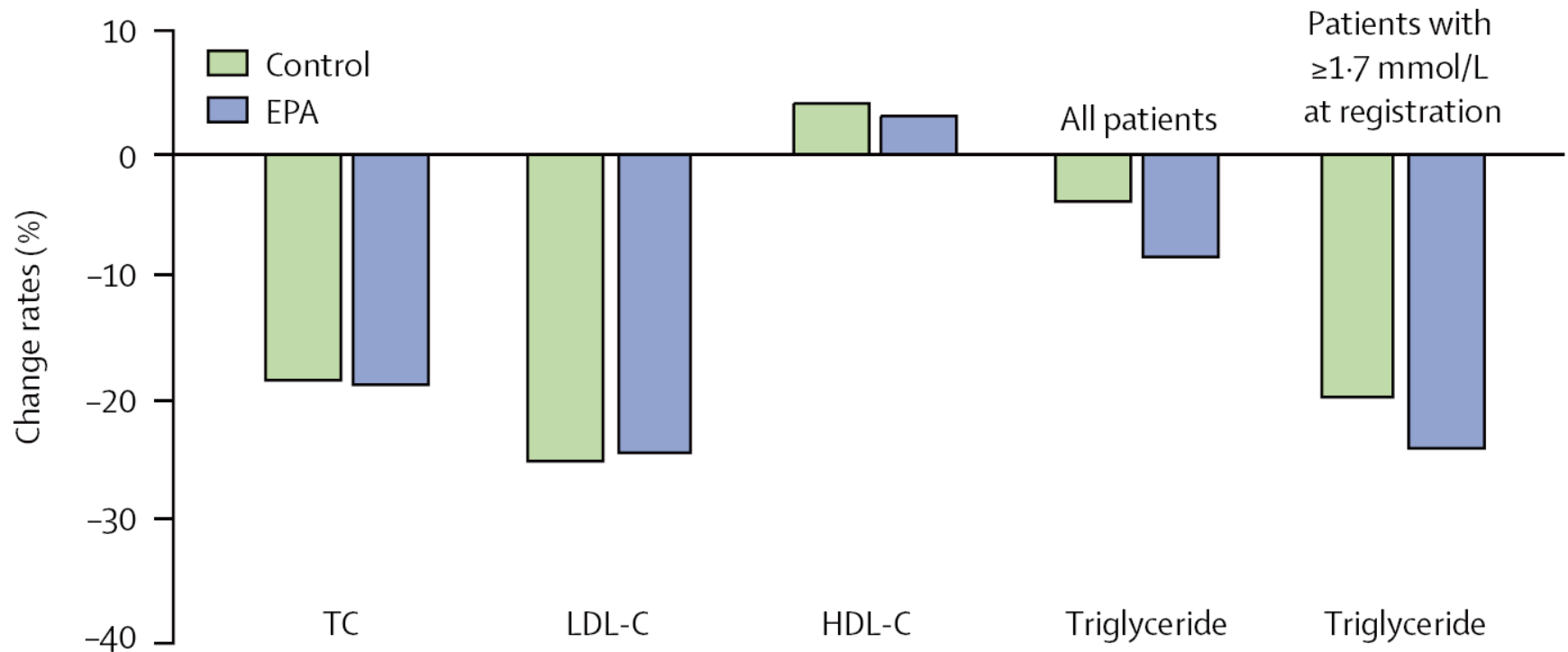
- Zunehmender Fett-verzehr (von 70 auf 140 g /Tag)
- Mehr gesättigte Fettsäuren
- Mehr ω -6 Fettsäuren
- Weniger ω -3 Fettsäuren

→ **Verhältnis ω -6/ ω -3**
ca 25 : 1 - statt 5:1!
(DACH-Empfehlung)

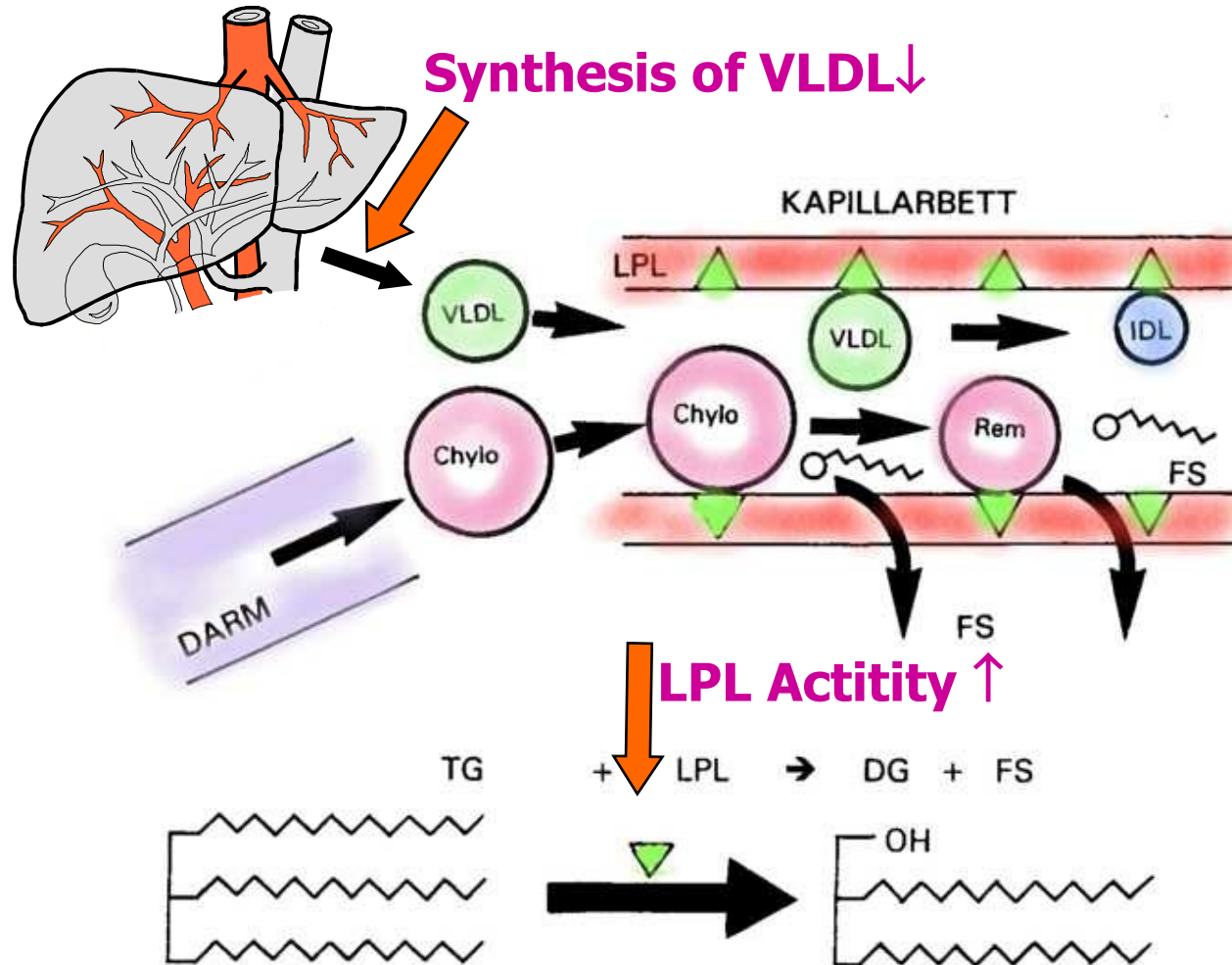
Fischzufuhr und koronare Herzkrankheit bei Männern (Health Professionals Follow-up Study)



Wirkung von EPA auf Komplikationen der koronaren Herzkrankheit bei Hypercholesterinämie (JELIS Trial)





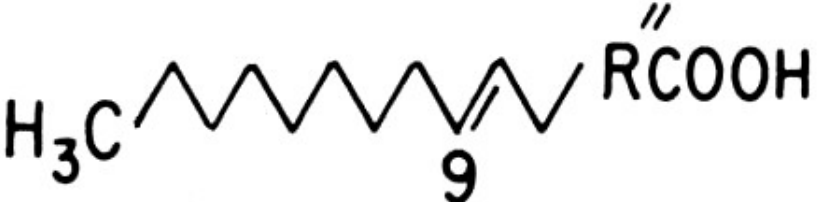
Metabolism of triglycerides of lipoproteins. Effects of n-3 fatty acids



Wirkung verschiedener Fettsäuren auf die Plasmalipoproteine

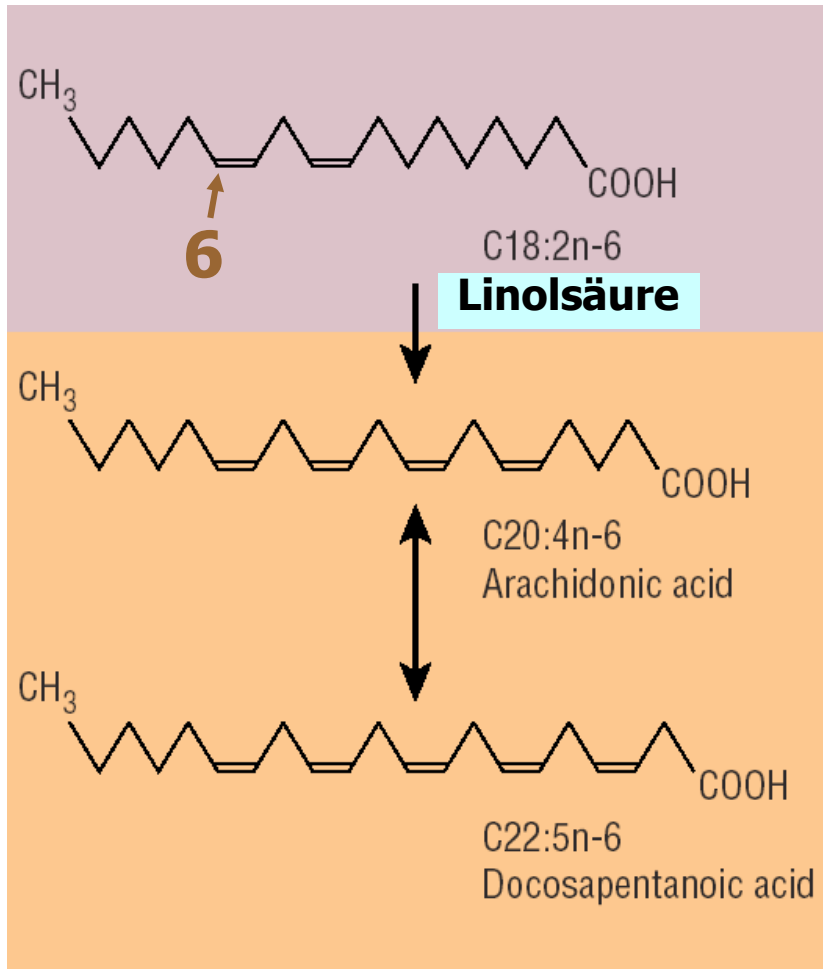
Fettsäure	LDL-C	HDL-C	Triglyz.	Lp(a)
SAFA (Saturated Fatty Acids)	↑	↑	↔	↓ ?
MUFA Cis-Oleat (Monounsaturated Fatty Acids)	↓	↔	↔	?
MUFA Trans-Oleat	↑	↓	↔	↑
PUFA Linolsäure (Polyunsaturated, n-6)	↓	↔	↔	?
PUFA α-Linolensäure (n-3)	↓	↔		?
PUFA n-3 (EPA/DHA)	↔/↑	↔	↓	?

Ungesättigte Fettsäuren

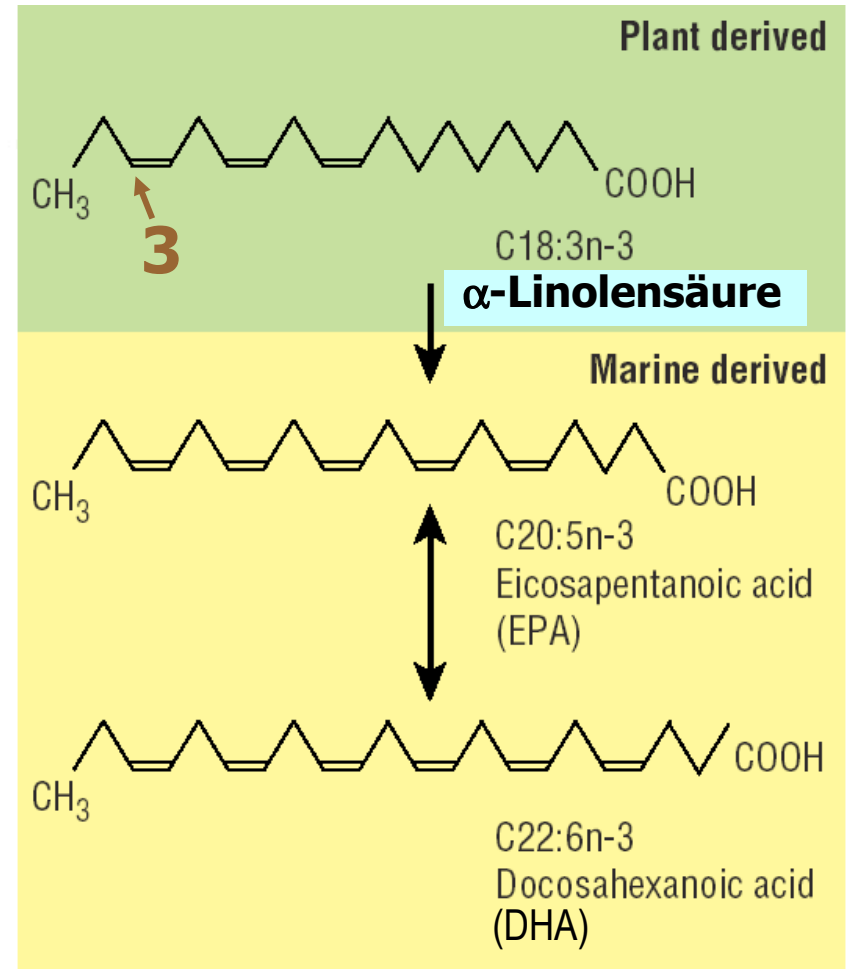
Familie	Name	Struktur
ω 3 (n-3; mehfachungesättigt)	Eicosapentaenoic Acid (C 20:5 ω 3)	
ω 6 (n-6; mehfachungesättigt)	Linoleic Acid (C 18:2 ω 6)	
ω 9 (n-9; einfachungesättigt)	Oleic Acid (C 18:1 ω 9)	

Mehrfach-ungesättigte Fettsäuren in der Ernährung

$\omega-6 = n-6$



$\omega-3 = n-3$



Fakten der Ernährung in den letzten 100 Jahren (1)

- Frühere Ernährung des Menschen:
 - Weniger Fett (70 g statt 140 g heute)
 - Weniger gesättigte Fettsäuren
 - Weniger w-6 Fettsäuren
 - Verhältnis w-6 zu w-3: etwa 1:1;
heute relativ zu viel w-6 und zu wenig w-3;
 - Verhältnis ca 25 : 1, empfohlen (DACH)
max. 5:1.

Wechselwirkung von n-6- und von n-3- Fettsäuren auf Blutplättchen und Gefäßwand

