

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Einfluß von Functional Food und Nahrungsergänzungen auf kardiovaskuläre Risikofaktoren

Kiefer I, Rieder A, Sator MO

Toplak H

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2003; 10

(10), 418-423

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Einfluß von Functional Food und Nahrungsergänzungen auf kardiovaskuläre Risikofaktoren

I. Kiefer¹, H. Toplak², M. Sator³, A. Rieder¹

Kurzfassung: Functional Food und Nahrungsergänzungsmittel stellen den Anspruch, einen positiven Einfluß auf die Gesundheit sowie auf das körperliche und geistige Wohlbefinden zu haben und präventiv zu wirken. Spezielle Inhaltsstoffe wie Omega-3-Fettsäuren, Phytosterine und Folsäure führen zur Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren. Sie bieten die Möglichkeit, die Gesundheitssituation der Bevölkerung günstig zu beeinflussen, können diätetische Maßnahmen unterstützen und sollten immer mit einer generellen Lebensstiländerung (Ernährungs- und Bewegungsverhalten, Nichtrauchen etc.) kombiniert werden, da sie keine medikamentöse Therapie ersetzen. Ein gezielter Einsatz

von Functional Food und Nahrungsergänzungsmitteln ist durchaus sinnvoll. Ihre Zukunft hängt langfristig von nachweisbaren physiologischen und biochemischen Wirkungen, aber auch von der gesetzlichen Regelung der Werbeaussagen ab.

Abstract: Influence of Functional Food and Nutritional Supplementation on Cardiovascular Risk Factors. Functional food and nutritional supplementation claim to have a positive influence on health, physical and mental well-being and to act preventatively.

Special constituents such as omega-3 fatty acids, phytosterines and folic acid lead to a reduction in cardiovascular risk factors. They offer the opportunity of a beneficial influence on the population-health-status and can support dietary measures. They should, however, always be combined with a general life-style alteration (nutritional approach, exercise, non-smoking etc.) since they do not substitute medication therapy. Targeted use of functional food and nutritional supplements makes sense. Their long term future, however, will depend on proven physiological and biochemical effects as well as upon the legislation regarding advertising. **J Kardiol 2003; 10: 418–23.**

■ Einleitung

Functional Food (FF) und Nahrungsergänzungsmittel (NEM) stellen im stagnierenden Lebensmittelmarkt wachsende Produktgruppen dar. FF sollen zusätzlich zu ihrem ernährungsphysiologischen Wert die Gesundheit, die physische Leistungsfähigkeit oder den Gemütszustand positiv beeinflussen bzw. Krankheitsrisiken senken (Synonym: Nutraceuticals, Designer Food, Health Food, Pharma Food etc.). Sie werden als zusammengesetzte Lebensmittel mit der normalen Kost verzehrt, können natürliche Lebensmittel sein oder Lebensmittel, zu denen ein Bestandteil hinzugefügt oder auch abgetrennt wurde. Ebenso zählen dazu Lebensmittel, in denen die natürliche Struktur einer oder mehrerer Komponenten modifiziert oder deren Bioverfügbarkeit verändert wurde.

NEM erweitern die Ernährung um ernährungsphysiologisch günstige Substanzen. Das Angebot ist umfangreich, unüberschaubar (Tab. 1) und vielfach unseriös [1–4]. Die Grenzen der Legalität bezüglich Wirkungsweise werden oft überschritten. Insbesondere bei NEM ist die Rechtslage mitunter auch unklar. Sie gelten als Verzehrsprodukte und sind als solche im Lebensmittelgesetz (1975; BGBl. Nr. 86/1975) geregelt. Sie enthalten bestimmte Nahrungsbestandteile wie Vitamine, Mineralstoffe oder dergleichen in konzentrierter Form und werden üblicherweise in arzneilicher Form (Tabletten, Pulver, Kapseln) angeboten. Sie unterliegen aber im Unterschied zu den Arzneimitteln nur einer Anmeldepflicht beim zuständigen Bundesministerium, das innerhalb eines Zeitraumes von drei Monaten das Inverkehrbringen untersagen muß, wenn das Produkt den lebensmittelrechtlichen Vorschriften nicht entspricht. Verzehrsprodukte unterliegen darüber hinaus den Vorschriften der Lebensmittelkennzeichnungsverordnung 1993 (BGBl. Nr. 72/1993), der zufolge die Verpackung Angaben über Inhalt, Hersteller, Mindesthaltbarkeitsdatum, Lagerungsbedingungen, Zutaten und Verbrauchsfristen aufweisen muß. Das Lebensmittelrecht sieht keine

Regelung des Vertriebswegs für Verzehrsprodukte vor. Grundsätzlich ist der Vertrieb über Supermärkte, Drogerien, Reformhäuser und Apotheken möglich.

Für Functional Food gelten die gleichen gesetzlichen Anforderungen wie für herkömmliche Lebensmittel (Lebensmittelgesetz 1975). Je nach Zuordnung zu den Kategorien „Lebensmittel“, „diätetisches Lebensmittel“, „Verzehrsprodukt“ oder „Novel Food“ können Anmelde- oder Zulassungsvoraussetzungen einzuhalten sein. Die Kennzeichnung muß der Lebensmittelkennzeichnungsverordnung (LMKV) entsprechen.

Für beide Gruppen sind krankheitsbezogene Angaben verboten. Das in Österreich vorherrschende generelle Verbot der gesundheitsbezogenen Angaben ist laut EuGH nicht mit dem EG-Recht vereinbar. Laut EU-Etikettierungsrichtlinie gilt ein allgemeines Verbot der Irreführung und ein spezielles Verbot krankheitsbezogener Angaben. Gesundheitsbezogene Werbung soll auf Ebene der Europäischen Union durch eine harmonisierte Regelung gelöst werden.

Tabelle 1: Potentielle Substanzen für Functional Food und Nahrungsergänzungsmittel [nach 4]

Substanzgruppe	Beispiele
Vitamine, Provitamine	Vitamin A, C, E, B ₁ , B ₆ , B ₁₂ , Folsäure, Biotin, Niacin, Carotin
Mineralstoffe	Kalzium, Magnesium, Eisen, Zink, Selen
Vitamine	Koenzym Q ₁₀ , Inositol
Fettsäuren und Phospholipide	Omega-3-Fettsäuren, Omega-6-Fettsäuren, Lecithin
Aminosäuren und -derivate	L-Lysin, L-Cystein, L-Carnitin
Peptide und Proteine	Glutathion, Gelatine
Kohlenhydrate	Inulin, Oligofruktose
Sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe	Phytoöstrogene, Phytosterine, Polyphenole, Glukosinolate, Saponine, Lycopin
Makromolekulare Naturstoffe	Kieselerde
Pflanzenextrakte, Produkte tierischen Ursprungs (auch chemisch modifiziert)	Obst- und Gemüsekonzentrate, Haifischknorpel, Chitosan
Sonstiges	Bierhefe, Gelee Royale, Algen, probiotische Bakterienkulturen

Aus dem ¹Institut für Sozialmedizin der Universität Wien sowie aus der ²Medizinischen Universitätsklinik und der ³Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Sterilitätsbehandlung, Graz

Korrespondenzadresse: Univ.-Doz. Dr. Ingrid Kiefer, Institut für Sozialmedizin der Universität Wien, Rooseveltplatz 3, A-1090 Wien; E-Mail: ingrid.kiefer@univie.ac.at

Potentielle Benefits bezüglich Herz-Kreislauf-Erkrankungen werden vor allem durch die vermehrte Zufuhr von Antioxidanzien, Ballaststoffen, Fischölen und speziellen sekundären Pflanzeninhaltsstoffen, wie Phytosterine und Phytoöstrogene, erwartet. Wissenschaftlich evaluiert sind vor allem die Omega-3-Fettsäuren, Folsäure und die Phytosterine.

■ Omega-3-Fettsäuren

Fett nimmt als Strukturbaustein und als Energiespeicher sowie Resorptionsvermittler und notwendiger Transporter fettlöslicher Vitamine unzählige Funktionen in unserem Körper ein. Ein physiologisch normaler Lipidstoffwechsel ist dabei abhängig von einem komplexen Angebot an Neutralfetten und komplexeren Verbindungen, ihrer ungestörten Resorption sowie dem geordneten Ablauf intermediärer Stoffwechselvorgänge, von Speicherung, Elimination und Verbrauch.

Die einzelnen Fettsäuren gliedern sich in essentielle und nichtessentielle. Essentielle mehrfach ungesättigte Fettsäuren werden wiederum in zwei Klassen eingeteilt: Omega-6-Fettsäuren (z. B. Linolsäure, Arachidonsäure) sind vorwiegend in Ölen pflanzlicher Herkunft zu finden, Omega-3-Fettsäuren (insbesondere Eikosapentaensäure und Dokosaheptaensäure) hingegen vorwiegend in Meeresfischen. Sie werden im Phytoplankton des Meeres produziert und von phytoplanktonfressenden Fischen mit der Nahrung aufgenommen. Solche Fische reichern diese Fettsäuren also in ihrem Fett an.

Meeresfische unterscheiden sich in bemerkenswerter Weise in Fettgehalt und Fettsäuremuster, vom Kabeljau mit

sehr wenig (max. 1 g/100 g) bis zu Hering, Makrele und Lachs mit relativ viel Fett (14–18 g/100 g). Eskimos ernähren sich von relativ großen Mengen fetten, zumeist rohen Fisches. Gerade ungesättigte Fettsäuren sollten kalt gegessen bzw. zumindest sehr schonend erhitzt werden, da sonst der Erfolg in Nachteile umschlagen könnte. Die Verfügbarkeit von Frischfisch ist bei uns noch immer relativ gering, andererseits sind die bei uns gebräuchlichen Garformen und Zubereitungen wie Braten und die Hinzugabe von Saucen nicht geeignet, optimiert Fettsäuren hoher Qualität zuzuführen. Das sieht man bereits im Vergleich der Eskimos mit den Dänen, die ja selbst viel Fisch essen (Tab. 2).

Das Paradoxon der fettreichen Nahrung der Inuit (Eskimos), bei denen trotz überdurchschnittlich hohem Fettanteil in der Nahrung eine erstaunlich niedrige Inzidenz koronarer Todesfälle auftritt [5], wies schon früh den Weg zu einer differenzierten Betrachtung der Fettsäurezufuhr. Die Erklärung für dieses Paradoxon ist lange bekannt – ist doch der Anteil an langkettigen Omega-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren in der Eskimonahrung sehr hoch [6]. Mit der Nahrung zugeführte Fette sind also nicht *a priori* und pauschal als schädlich zu sehen.

Eikosapentaensäure (EPA) und Dokosaheptaensäure (DHA) wurden nunmehr auch in ihrer pharmakologischen Wirkung umfassend geprüft und stehen heute auch schon in Form von pharmazeutischen Produkten zur Verfügung.

Epidemiologisch sehr interessant sind die typischen Erkrankungsformen, die einen deutlichen Hinweis auf die Wertigkeit der Fischöle geben (Tab. 3).

Die Gabe von gereinigtem Fischöl vermeidet, die Gesamtfettmenge zu stark zu erhöhen, und garantiert gleichzeitig, daß eine Hochwertigkeit der Fette gegeben ist, die in „freier Natur“ ohnehin nicht oder nur schwer erreichbar wäre. Einen wesentlichen Beitrag, die Therapie mit hochkonzentrierten EPA/DHA zur Sekundärprävention des Myokardinfarkts zu etablieren, hat die GISSI-Prevenzione-Untersuchung geleistet [7]. In dieser an mehr als 11.000 Patienten nach rezenter Myokardinfarkt durchgeführten Langzeituntersuchung wurden randomisiert fast 6000 Patienten für etwa dreieinhalb Jahre mit 1 g täglich eines hochkonzentrierten EPA/DHA-Gemisches behandelt. Das wesentliche Ergebnis der Studie war, daß das EPA/DHA-Gemisch, nicht jedoch das vergleichsweise mitgeführte Vitamin E das Mortalitätsrisiko um 20 % und das relative Risiko kardiovaskulärer Mortalität um etwa 30 % senkte. Analysen der Einzelkomponenten des primären Endpunktes zeigten, daß der Vorteil der EPA/DHA-Behandlung vor allem in einer Reduktion des plötzlichen Herztodes (um 45 %) lag. In der GISSI-Prevenzione-Studie konnten mit Fischölkapseln 5,7 Leben pro 1000 Patienten und Jahr gerettet werden – zu bedenken ist, daß in der GISSI-P-Studie auch Statine gegeben wurden, und die mortalitätssenkende Wirkung des Fischöles daher als ein „Add-on-Effekt“, d. h. als ein Zusatzbonus, zu verstehen ist.

Der Vorteil einer Fischölsupplementierung liegt in der Verhinderung von Todesfällen durch plötzlichen Herztod. In der GISSI-Studie wurden durch hochkonzentrierte Omega-3-Fettsäuren 4,4 Todesfälle pro 1000 Patienten und Jahr verhindert, in der 4S-Studie waren es durch Simvastatin 2,2 Todesfälle und in der LIPID-Studie durch Pravastatin 1,1.

Langkettige, mehrfach ungesättigte Fettsäuren haben ausgeprägte Wirkungen auf die Elektrophysiologie des Herzmus-

Tabelle 2: Fette in der Ernährung von Grönland-Eskimos und dänischen Kontrollen

Fett Energie %	Eskimos	Dänen
Gesättigt (S)	23	53
Monoene	58	34
Polyene		
18:2n-6	5	10
18:3n-3	0,6	2,0
20:5n-3	4,6	0,5
22:5n-3	2,6	0
22:6n-3	5,9	0,3
P/S-Ratio	0,84	0,24
N-3	14	3
N-6	5	10
Cholesterin	0,79	0,42

Tabelle 3: Erkrankungshäufigkeiten bei Eskimos und skandinavischen Kontrollen

	Eskimos	Skandinavien
Apoplexie	2	1
AMI	1	10
Psoriasis	1	20
Diabetes	Selten	Selten
Bronchiales Asthma	1	25
Thyreotoxikose	Selten	Selten
Multiple Sklerose	0	0
Epilepsie	2	1
Polyarthritis chron.	Niedrig	Niedrig

kels, sie wirken ausgesprochen antiarrhythmisch [8]. Den Omega-3-Fettsäuren werden generell einheitlich antiarrhythmische Wirkungen zugeschrieben, während die Arachidonsäure *in vitro* arrhythmogen wirken kann und daher auch Linolsäure, welche in Arachidonsäure übergeführt werden kann, mit Vorsicht zu betrachten ist (vgl. Tab. 2) [9].

EPA und DHA dürften nach Einbau in Membranphospholipide ihre stabilisierende Wirkung sowohl über die Reduktion der Konzentration der Kalziumionen im Zytosol als auch über eine Wirkung auf die Natriumionenkanäle entfalten, wie eine Studie von Kang et al. [8] ergab. Im Unterschied zu den Klasse-I-Antiarrhythmika führen EPA und DHA jedoch nicht zu einer Erhöhung der Natriumkanäle, also zu jenem Phänomen, welches für die Toxizität dieser Antiarrhythmika-Klasse verantwortlich gemacht wurde [8]. In einem Hundemodell für den plötzlichen Herztod hatten Omega-3-Fettsäuren eine deutliche, hochsignifikante protektive Wirkung auf die Verhinderung des plötzlichen Herztodes [10]. Auch bei Post-MI-Patienten konnte mit EPA und DHA eine deutliche Reduktion von ventrikulären prämaternen Komplexen (VPCs) erzielt werden [11] (Abb. 1).

Das Einsatzgebiet von EPA/DHA sollte jedoch infolge der Studienergebnisse der GISSI über Lipidpatienten hinausgehend alle Patienten nach Myokardinfarkt umfassen.

Die GISSI-P-Studie belegt eindeutig den „Add-on-Nutzen“ einer Therapie mit Omega-3-Fettsäuren bei KHK-Patienten. Der Nutzen hinsichtlich einer Mortalitätssenkung tritt rasch ein. Omega-3-Fettsäuren sind mit jedem Statin kombinierbar.

■ Phytoöstrogene

Der Wunsch vieler Frauen nach Therapie ihrer menopausalen Symptome mit „natürlichen“ Mitteln hat zu einer zunehmenden Verbreitung von pflanzlichen Stoffen in der Therapie des klimakterischen Syndroms geführt. Phytohormone sind jedoch hinsichtlich ihrer klinischen Wirkungen, Nebenwirkungen und langfristigen Effekte wenig systemisch untersucht worden. Hitzewallungen, Osteoporose, Mammakarzinom und kardiovaskuläre Erkrankungen betreffen 70–85 % aller westlichen, aber weniger als 5–10 % aller asiatischen Frauen in der Menopause [12]. Diese Tatsache wird mit der hohen Aufnahme von Isoflavonen aus Soja in Zusammenhang gebracht.

Die wichtigsten biochemischen Klassen sind Isoflavone, Lignane und Coumestane. Die Hauptvertreter der Isoflavone sind Genistein und Daidzein, die der Lignane Enterolacton und Enterodiol [13]. Durch die intestinale Mikroflora werden die Phytoöstrogene, die als Zuckerverbindungen vorliegen, durch spezielle Glukosidasen aufgespalten, anschließend im Dünndarm resorbiert und in der Leber verstoffwechselt. Aus Untersuchungen ergaben sich, abhängig vom Rezeptorstatus, dem Serumöstradiolspiegel und der aufgenommenen Menge an Phytoöstrogenen, sowohl östrogene als auch antiöstrogene Wirkungen. Phytoöstrogene können an beiden humanen Östrogenrezeptoren (ER) binden – stärker an ER-beta als an ER-alpha – und dort agonistisch oder antagonistisch wirken [14]. Ihre Wirkung am Rezeptor entspricht 0,1 % jener der körpereigenen Östrogene. Im humanen Serum kann die Phytoöstrogenkonzentration 10- bis 1000fach höher sein als die der endogen gebildeten Östrogene. Phytoöstrogene können entweder direkt wirken, indem sie als Liganden mit dem

Östrogenrezeptor in Wechselwirkung treten, oder sie wirken indirekt und modulieren, indem sie in die Bioverfügbarkeit und den Metabolismus der körpereigenen Sexualhormone eingreifen [15].

Zu den wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren gehören Serumcholesterin, Hypertonie, Nikotin und Übergewicht. Wird das Gesamtcholesterin um 1 % in einer Population gesenkt, so geht dies mit einer um 2–3 % niedrigeren koronaren Mortalität einher [16]. Studien mit Hormonpräparaten konnten eine Senkung des LDL-Cholesterins bei postmenopausalen Frauen zeigen. Phytoöstrogene führen zu einem ähnlichen Ergebnis. Die Metaanalyse von 37 Studien ergab eine signifikante Senkung von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyzeriden unter Sojaproteinaufnahme [17]. Offensichtlich ist es nicht allein die lipidsenkende Wirkung der Phytoöstrogene, sondern auch der hemmende Einfluß auf die Proliferation endothelialer Gefäßzellen, Hemmung des PDGF (platelet-derived growth factor) und der Plättchenaggregation durch eine verminderte Tyrosinphosphorylierung, auf den eine protektive kardiovaskuläre Wirkung zurückzuführen ist [18].

Noch sind viele Fragen zum Einsatz von Phytoöstrogenen offen. Auch wenn eine endgültige Bewertung dieser Pflanzenstoffe noch aussteht, werden sie nach dem derzeitigen Wissensstand eher als nützlich denn als gesundheitsschädlich eingestuft. Jedoch fehlen noch ausreichende prospektive Untersuchungen über die richtige Dosierung und mögliche Nebeneffekte von supplementierten Phytoöstrogenen.

■ Phytosterine

In der Behandlung der Hyperlipidämien nimmt die Ernährungstherapie eine zentrale Rolle ein. Ziel ist eine Reduktion der Gesamtfettaufnahme auf 25–35 % [19], eine Modifizierung der Fettzufuhr in Richtung einfach und mehrfach ungesättigter Fettsäuren und eine Einschränkung der täglichen Cholesterinaufnahme auf unter 300 mg/d bzw. auf unter 200 mg/d bei KHK-Patienten. Eine Reduktion des Serumcholesterinspiegels um ca. 10 % ist nur durch eine eingehende Instruktion und konsequente Einhaltung der diätetischen Richtlinien erreichbar [20].

Seit 1950 ist der cholesterinsenkende Effekt der Phytosterine [21] bekannt. Sie werden zu den sekundären Pflanzenstoffen gezählt, Phytochemicals, die keinen Nährstoffcharakter im

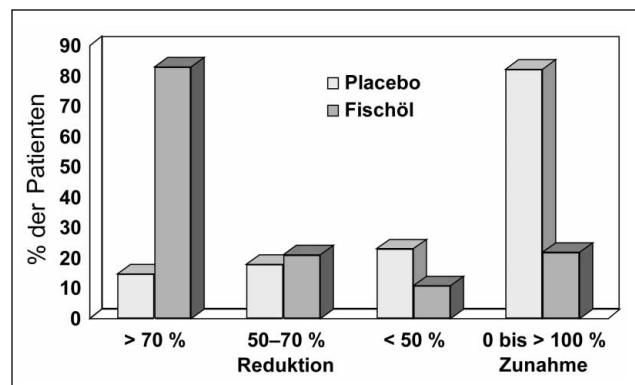


Abbildung 1: Antiarrhythmische Wirkung von Fischöl; %-Einfluß auf ventrikulär prämaturne Komplexe vor und nach 16 Wochen Therapie (nach [11])

engeren Sinne haben, sondern unter anderem Geschmacks- und Duftstoffe, natürliche Farbstoffe und pflanzeigene Enzyme sind. In den letzten Jahren erhielten sie einen Bedeutungswandel von einem nichtnutritiven Inhaltsstoff hin zur bioaktiven Substanz [22].

Phytosterine sind essentielle Bestandteile von pflanzlichen Zellmembranen. Sie bestehen aus einem C-28- oder C-29-Kohlenstoffgerüst und unterscheiden sich vom tierischen Cholesterin (C-27) durch eine zusätzliche Methyl- oder Ethyl-Seitengruppe. Über 40 Phytosterine konnten bereits identifiziert werden, wovon β -Sitosterin (C-29; 65 % der Nahrungsphytosterine), Stigmasterin (C-29) und Campesterin (C-28) die häufigsten sind.

Phytostanole (z. B. 5-Stigmastanol) sind gesättigte Abkömmlinge der Sterine. Sie kommen in der Nahrung in wesentlich geringeren Mengen als Sterine vor, können auch durch Hydrierung von Sterinen entstehen und wirken vergleichbar wie Phytosterine [23, 24]. Oft wird der Begriff „Phytosterine“ als Oberbegriff für ungesättigte Sterine und gesättigte Stanole verwendet [25, 26].

Phytosterine ähneln chemisch dem Cholesterin. Sie hemmen im Darm kompetitiv die Cholesterinaufnahme, sowohl des endogenen als auch des Nahrungscholesterins. Dadurch kommt es trotz gesteigerter Synthese in der Leber und anderen Geweben zu einer Senkung des Plasmacholesterins [25]. Phytosterine haben zwar ebenso wie das Cholesterin ein atherogenes Potential, jedoch kommt es aufgrund der geringen Absorption nicht zum Tragen [27].

Neben der cholesterinsenkenden Wirkung konnte in epidemiologischen und experimentellen Studien auch ein antikanzero gener Effekt nachgewiesen werden. Phytosterine sollen vor allem bei Kolon-, Brust- und Prostatakarzinom protektiv wirken [28]. Studien an Nagetieren zeigten eine signifikant verminderte Inzidenz von chemisch induziertem Dickdarmkrebs durch β -Sitosterin [29]. Man vermutet, daß der antikanzerogene Effekt nicht auf der Beeinflussung der Entgiftungsenzyme beruht, sondern durch den Einfluß auf sekundäre Stoffwechselprodukte (sekundäre Gallensäuren, Cholesterinabbau produkte) bewirkt wird. Phytosterine binden im Darm primäre Gallensäuren, wodurch die Bildung sekundärer Gallensäuren, die die Zellproliferation im Dickdarm steigern, verringert wird [30].

Eine neue Klasse von Margarinen und anderen Produkten auf Fettbasis (Salatdressing, Mayonnaise), angereichert mit pflanzlichen Sterinen und Stanolen, ergänzt seit einiger Zeit das bisherige Lebensmittelangebot in Europa und den USA [31]. Phytostanolesterprodukte sind in Finnland bereits seit 1995, unmittelbar nach der Publikation der „North Karelia Stanol Ester Study“ [32], erhältlich. In der EU wurde phytosterinhaltige Margarine als Novel-Food zugelassen und ist seit September 2000 in Österreich erhältlich. Die Verwendung von Stanolen/Sterinen wird vom „National Cholesterol Education Program Expert Panel“ ausdrücklich zur Senkung des LDL-Cholesterins empfohlen [19]. Am wirksamsten sind Dosen im Bereich von ≈ 2 g/d. Aus klinischen Studien geht hervor, daß Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel durch Einsatz von Phytosterinen um 7–20 % gesenkt werden können. Auf den HDL-Cholesterin- und Triglyzeridspiegel haben sie nur geringen Einfluß. Die cholesterinsenkende Wirkung von Phytosterinen läßt sich sowohl bei erhöhten Lipidwerten als auch bei solchen im Normbereich nachweisen. Auch bei Ein-

nahme von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern und anderen Lipidsenkern wirken Phytosterine cholesterinsenkend, vielleicht sogar mit gesteigerter Wirkung [31]. Die Plasmaspiegel fettlöslicher (Pro-)Vitamine, mit Ausnahme jener des α - und β -Carotins und des Lycopins, werden nicht wesentlich beeinträchtigt [24].

Derzeit konzentrieren sich die Empfehlungen ausschließlich auf Erwachsene mit Hypercholesterinämie zur Senkung des Gesamt- und LDL-Cholesterins und auf den Einsatz der Stanole/Sterine in der Sekundärprävention nach einem atherosklerotischen Ereignis.

■ Folsäure

Folsäure spielt in der Prävention einer Reihe von Erkrankungen eine Rolle. So führt eine zu geringe Folsäurezufuhr zu erhöhtem Risiko von Neuralrohrdefekten, eine hohe Folsäurezufuhr ist mit einem reduziertem Darmkrebsrisiko assoziiert und niedrige Folsäureplasmaspiegel mit erhöhtem Homocysteinspiegel haben einen wesentlichen Anteil an KHK- und Schlaganfallrisiko.

Homocystein ist ein Intermediärprodukt im Stoffwechsel schwefelhaltiger Aminosäuren. Bei der Reaktion von Methionin mit ATP fällt nach Methylierung Homocystein an. Methionin wird mit der Nahrung, vor allem durch Fleisch, Wurst und Käse, zugeführt. Normalerweise wird das Homocystein durch Enzyme zu Methionin remethyliert oder zu Cystein und Glutathion verstoffwechselt. Beide Enzyme benötigen als Koenzyme die Vitamine B_6 und B_{12} und als Methylgruppendonor Folsäure. Homocysteinämien (HÄ) bei Vitamin B_{12} oder Folsäuremangel sind nicht nur vasotoxisch, sondern auch neurotoxisch [33–35].

Die seltene homozygote Homocysteinurie und schwere HÄ (bis 400 $\mu\text{mol/l}$) kommt bei 1 von 200.000 Neugeborenen (frühzeitige KHK und thromboembolische Komplikationen) vor, die heterozygote Form (20–40 $\mu\text{mol/l}$) trifft man etwa bei 1 % der Bevölkerung [36–39].

Normale Nüchternplasma-Homocysteinspiegel (nach 12-stündigem Fasten) bewegen sich zwischen 5 und 15 mmol/l . Mäßig erhöhte Homocysteinspiegel bewegen sich zwischen 10 und 30 mmol/l , intermediär erhöhte Homocysteinspiegel zwischen 31 und 100 mmol/l , eine schwere Hyperhomocysteinämie liegt bei über 100 mmol/l vor [36, 40].

Es gibt ausreichende epidemiologische Evidenz, daß bereits eine milde HÄ einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt. Eine Erhöhung des Homocysteinspiegels um 5 mmol/l entspricht einer Erhöhung des Cholesterinspiegels um 20 mg/dl bezogen auf das Atheroskleroserisiko. Patienten mit atherosklerosebedingten vaskulären Erkrankungen haben in 30–90 % der Fälle eine HÄ. Eine HÄ ist mit einem erhöhten KHK-Risiko verbunden, ebenso mit einem erhöhten Risiko für ein akutes Koronarsyndrom und Myokardinfarkt. 30–40 % der PAVK-Patienten haben eine HÄ, die Schlaganfallinzidenz ist höher, eine mäßige HÄ ist ein Risikofaktor für rezidivierende venöse Thrombosen und Thromboembolien; schließlich findet sich eine erhöhte Mortalität bei DM-II-Patienten [41]. Homocystein fördert die Entstehung der Atherosklerose auf verschiedene Weise, wobei aber noch nicht klar ist, ob Homocystein selbst, seine Metaboliten oder Kofaktoren die Ursache sind [38].

Verschiedene Ursachen für die Entstehung einer Hyperhomocysteinämie werden diskutiert [42] (Tab. 4). Neben den bereits erwähnten Enzymdefiziten stehen erhöhte Homocysteinwerte auch in inverser Korrelation zum Vitaminstatus der Folsäure, der Vitamine B₆ und B₁₂ [43]. Durch multivariate Analysen konnte gezeigt werden, daß die Faktoren Geschlecht, Alter, Folsäureaufnahme, Rauchverhalten und Kaffeeconsum die größten Determinanten der Gesamthomocysteinkonzentration sind [44].

Aus Bevölkerungssicht ist der milden Hyperhomocysteinämie aufgrund der höheren Prävalenz und der über lange Zeit völligen Asymptomatik größere Beachtung zu schenken, als der mehr symptomatischen Homocysteinurie [45]. Für Österreich gibt es keine repräsentativen epidemiologischen Daten. Schätzungen zufolge weisen 5–7 % der Bevölkerung erhöhte Homocysteinspiegel auf [41].

Von besonderem Interesse bei HÄ sind ernährungsbedingte Vitamindefizite der Homocystein-Metabolismus-Kofaktoren Folsäure, Vitamin B₆ und Vitamin B₁₂. Diese Defizite scheinen in den meisten Bevölkerungsschichten besonders prävalent zu sein und werden als eine der häufigsten Ursachen für eine milde HÄ gesehen [42]. Unzureichende Plasmakonzentration eines oder aller drei Vitamine ist für bis zu zwei Drittel aller Fälle von HÄ mitverantwortlich [46]. In Österreich liegt die durchschnittliche tägliche Folsäureaufnahme bei erwachsenen Frauen bei einem Mittelwert von 376 µg und bei Männern bei 421 µg. Die Vitamin B₆-Aufnahme liegt bei den Frauen bei durchschnittlich 1,5 mg und bei den Männern bei 1,9 mg, die Zufuhr von Vitamin B₁₂ bei 4,4 µg bei Frauen und bei 6,7 µg bei Männern. Nur 40 % der Kinder und Jugendlichen weisen eine optimale Serumkonzentration auf. Eine Untersuchung älterer Menschen in Österreich hat sogar ergeben, daß nur bei 14 % der Probanden die Konzentrationen der Vitamine B₆, B₁₂ und Folsäure in wünschenswerten Bereichen liegen [47].

Bei Gesunden und bei CVD-Patienten kann der Homocysteinspiegel durch Folsäure bis zu 25 % (bis zu 50 %) gesenkt werden, durch Vitamin B₁₂ um weitere 7 %, durch Vitamin B₆ kommt es zu keiner zusätzlichen Senkung. Der Effekt der Senkung des Homocysteinspiegels auf thromboembolische Ereignisse und CVD ist noch nicht durch randomisierte klinische Studien (RCT) ausreichend belegt. Bei frühzeitiger KHK mit HÄ wird durch Therapie mit 1 mg/Tag Folsäure (bis zu 5 mg/Tag), 10 mg/Tag Vitamin B₆ und 4 mg/Tag Vitamin B₁₂ innerhalb von 2–6 Wochen ein Rückgang des Homocysteinspiegels beobachtet (Zielwert liegt bei unter 9 µmol/l) [41]. Zu bedenken ist, daß hohe Folsäuredosen auch eine B₁₂-Mangel-induzierte makrozytäre Anämie beheben können, wobei die neurologischen Defizite des B₁₂-Mangels jedoch fortschreiten. Ein Vitamin B₁₂-Mangel sollte daher vor Behandlungsbeginn einer nicht ausdiagnostizierten Megaloblastenanämie mit Folsäure ausgeschlossen werden, um eine Verschleierung des tatsächlichen B₁₂-Mangels zu vermeiden [48, 49].

Bis neue Ergebnisse von randomisierten klinischen Studien vorliegen, lautet die Empfehlung 400 µg Folsäure/Tag (2fache RDA-„recommended daily allowance“; empfohlene Zufuhr zur Prävention von Defizitsyndromen, zur Prävention chronischer Krankheit jedoch oft zuwenig) für Personen mit mittlerem CVD-Risiko, Vitamin B₆ 3 µg/Tag (150 % der RDA), Vitamin B₁₂ 9 µg/Tag (150 % der RDA) [41]. Folsäure redu-

ziert bekanntlich auch das Risiko von Neuralrohrdefekten. Die optimale Dosis für die Prävention wird bei 400 µg Folsäure/Tag für alle Frauen im gebärfähigen Alter [50] angesehen und eine Supplementierung von 800 µg/Tag für Frauen vor der Empfängnis empfohlen [41].

Ziel muß künftig sein, das Homocysteinbewußtsein sowohl in der Bevölkerung als auch bei den Ärzten zu erhöhen.

■ Fazit

Der größte Teil der Fettstoffwechselstörungen ist behandelbar. Dabei spielen medikamentöse Behandlung, Lebensstiländerung und Ernährungsumstellung eine große Rolle. Doch selbst durch professionelle Ernährungstherapie ist es äußerst selten möglich, einen erhöhten Cholesterinspiegel ausreichend zu senken. Functional Food und Nahrungsergänzungsmittel können diätetische Maßnahmen unterstützen, sollten aber mit einer generellen Lebensstiländerung (Ernährungs- und Bewegungsverhalten, Nichtrauchen etc.) gekoppelt sein.

Eine Reduktion der kardiovaskulären Risikofaktoren ist mittlerweile durch Studien für die Gabe von Omega-3-Fettsäuren, Phytosterinen und Folsäuresupplementierung belegt. Ihr Wirkungsbereich liegt weit über der mit der Nahrung aufnehmbaren Menge. Aus diesem Grund eignen sich diese Substanzen besonders für eine Anreicherung von Lebensmitteln und für Nahrungsergänzungsmittel.

Nachweislich positiv ist auch die Gabe von Phytoöstrogenen, wobei aber hier die genaue Zufuhrmenge noch nicht bekannt ist.

In der Sekundärprävention liegen Empfehlungen für Omega-3-Fettsäuren, Phytosterinen und Folsäure vor, in der Primärprävention hängt der langfristige Erfolg von FF und NEM von einem wissenschaftlichen Nachweis der gesundheitsfördernden Wirkung durch Humanstudien ab. Jedes FF und NEM soll auch wissenschaftlich evaluiert werden [51]. Aus diesem Grund ist es auch zukünftig unerlässlich, klare gesetzliche Grundlagen zu schaffen. Die Sicherheit einer angemessenen Zufuhrmenge muß klar definiert sein, damit mögliche gesundheitsbezogene Aussagen nicht irreführend sind [52].

Tabelle 4: Mögliche Ursachen einer Homocysteinämie

- Enzymdefekte und -mutationen
- Kobalaminmutationen
- Mangel an Folsäure, Vitamin B₆ oder Vitamin B₁₂
- Erhöhter Methioninkonsum
- Höheres Alter
- Männliches Geschlecht
- Rauchen
- Körperliche Inaktivität
- Postmenopause
- Kaffeeconsum
- Chronische Erkrankungen wie SLE, maligne Tumoren, verminderte Nierenfunktion, Diabetes mellitus, schwere Psoriasis, Hypothyreoidismus, Transplantation
- Medikamente: Antikonvulsiva, Folsäure-, Vitamin B₆-, Vitamin B₁₂-Antagonisten, einige Lipidsenker, Thiazide, Cyclosporine
- Chronischer Alkoholkonsum,
- Mangelernährung
- Magen-Darm-Erkrankungen

Literatur

- Roberfroid MB. What is beneficial for health? The concept of functional food. *Food Chem Toxicol* 1999; 37: 1039–41.
- Diplock A, Aggett P, Ashwell M, Bornett F, Fern E, Roberfroid M. Scientific Concepts of Functional Food in Europe: Consensus Document. *Br J Nutr* 1999; 81 (Suppl 2): 1–27.
- Stehle H. Functional Food – Definition und Einordnung. In: Kluthe R (Hrsg). *Ernährungsmedizin in der Praxis*. PERIMED-spitta, Med. Verl.-Ges, Balingen, 2000; 1–7.
- Hahn A, Wolters M. Nahrungsergänzungsmittel – Eine Bestandsaufnahme. *Erno* 2000; 1: 167–75.
- Kromann N, Green A. Epidemiological studies in the Upernavik District, Greenland. Incidence of some chronic diseases 1950–1974. *Acta Med Scand* 1980; 208: 401–6.
- Bang HO, Dyerberg J, Hjoorne N. The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med Scand* 1976; 200: 69–73.
- Investigators GP. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447–55.
- Kang JX, Leaf A. Antiarrhythmic effects of polyunsaturated fatty acids. *Circulation* 1996; 94: 1774–80.
- McLennan PL. Relative effects of dietary saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids on cardiac arrhythmias in rats. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 207–12.
- Billman GE, Kang JX, Leaf A. Prevention of sudden cardiac death by dietary pure v-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Circulation* 1999; 99: 2452–7.
- Sellmayer A, Witzgall H, Lorenz RL, Weber PC. Effects of dietary fish oil on ventricular premature complexes. *Am J Cardiol* 1995; 76: 974–7.
- Adlercreutz H, Gorbach S, Goldin B. Dietary phyto-estrogens and the menopause in Japan. *Lancet* 1992; 339: 1233.
- Tham DM, Gardner CD, Haskell WL. Potential health benefits of dietary phyto-estrogens: a review of the clinical, epidemiological, and mechanistic evidence. *J Clin Endocrinol Metabol* 1998; 83: 2223–35.
- Peach K, Wepp P, Kuiper GG. Differential ligand activation of estrogen receptors ER-alpha and ER-beta at AP1 sites. *Science* 1997; 277: 1508–10.
- Adlercreutz H. Phytoestrogens and cancer. *Lancet Oncology* 2002; 3: 364–73.
- Clarkson T, Anthony M. Phytoestrogens and coronary heart disease. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998; 12: 589–604.
- Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med* 1995; 333: 276–82.
- Lissin LW, Cooke JP. Phytoestrogens and cardiovascular health. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1403–10.
- NCEP. Executive summary of the third report of the National Cholesterol education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high cholesterol in adults (adult treatment panel III). *J Am Med Ass* 2001; 285: 2486–96.
- Truswell AS. Review of dietary intervention studies: effect on coronary events and on total mortality. *Aus N Z J Med* 1994; 24: 98–106.
- Pollak OJ. Reduction of blood cholesterol in man. *Circulation* 1953; 7: 702–6.
- Gylling H, Radhakrishnan R, Miettinen TA. Reduction of serum cholesterol in postmenopausal women with myocardial infarction and cholesterol malabsorption induced by dietary sitostanol ester margarine. *Circulation* 1997; 96: 4226–31.
- Jones PJ, Raeini-Sarjy M, Ntanos FY, Vanstone CA, Feng JY, Parsons WE. Modulation of plasma lipid levels and cholesterol kinetics by phytosterol versus phytostanol esters. *J Lipid Res* 2000; 41: 697–705.
- Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *Br Med J* 2000; 320: 861–64.
- Watzl B, Reckemmer G. Phytosterine. Charakteristik, Vorkommen, Aufnahme, Stoffwechsel, Wirkungen. *Ernährungs-Umschau* 2001; 48: 161–4.
- Von Bergmann K, Lütjohann D. Review of the absorption and safety of plant sterols. In: Nguyen TT (ed). *A postgraduate medicine special report: New developments in the dietary management of high cholesterol*. McGraw-Hill, Minneapolis, 1998.
- Fröhlich RH, Kunze M, Kiefer I. Krebspräventive Bedeutung natürlicher, nichtnutritiver Lebensmittelinhaltsstoffe. *Acta Med Austriaca* 1997; 24: 108–13.
- Awad AB, Fink CS. Phytosterol as anti-cancer dietary components: evidence and mechanism of action. *J Nutr* 2000; 130: 2127–30.
- Raicht RF, Cohen BI, Fazzini EP, Sarwal AN, Takahashi M. Protective effect of plant sterols against chemically induced colon tumors in rats. *Cancer Res* 1980; 40: 403–5.
- Watzl B, Leitzmann C. Bioaktive Substanzen in Lebensmitteln. Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1995.
- Liechtenstein AH, Deckelbaum RJ. Stanol/Sterol ester-containing foods and blood cholesterol levels. *Circulation* 2001; 103: 1177–9.
- Miettinen TA, Puska O, Gylling H, Vanhanen H, Vartiainen E. Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population. *N Engl J Med* 1995; 333: 1308–12.
- Van den Berg M, Boers GHJ. Homocystinuria: what about mild hyperhomocysteinemia? *Postgrad Med J* 1996; 72: 513–8.
- McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111–28.
- Elmadfa I, Leitzmann C. Ernährung des Menschen. Verlag Eugen Ulmer, Stuttgart, 1998.
- Graeme JH, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999; 354: 407–13.
- Mager A, Lalezari S, Shohat T, Birnbaum Y, Adler Y, Magal N, Shohat M. Methylene-tetrahydrofolate reductase genotypes and early onset coronary artery disease. *Circulation* 1999; 100: 2406–10.
- Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 1042–50.
- Kritz H, Sinzinger H. Homocysteinstoffwechsel und Atherosklerose. *Promed* 1998; 2: 31–3.
- Andreotti F, Burzotta F, Manzoli A, Robinson K. Homocysteine and risk of cardiovascular disease. *J Thromb Thrombolysis* 2000; 9: 13–21.
- Fletcher R, Fairfield KM. Vitamin supplementation in disease prevention. www.uptodate.com.
- Eikelboom JW, Lonn E, Genest J Jr, Hankey G, Yusuf S. Homocyst(e)line and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999; 131: 363–75.
- Fanapour PC, Yug B, Kochar MS. Homocysteinemia: an additional cardiovascular risk factor. *WMJ* 1999; 98: 51–4.
- Nygard O, Refsum H, Ueland PM, Vollset SE. Major lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 263–70.
- Schifferdecker B, Røilov K. Mierna hyperhomocysteinemia rizikov faktor vzniku kardiovaskul mych ochoren a geneticky podmieneni faktory jej vzniku. *Atherosclerosis* 1999; 1: 17–22.
- Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg ICH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *J Am Med Ass* 1993; 270: 2693–8.
- Elmadfa I, Burger P, König J, Derndorfer E, Kiefer I, Kunze M, Leimüller G, Manafi M, Mecl H, Papathanasiou V, Rust P, Vojir F, Wagner K-H, Zartl B. Österreichischer Ernährungsbericht 1998. Institut für Ernährungswissenschaften der Universität Wien (Hrsg), Wien, 1998.
- Parfitt K. Martindale. The complete drug reference. Pharmaceutical Press, London, 1999.
- Kircher T, Sinzinger H. Hyperhomocysteinämie und Atherosklerose. *J Kardiologie* 1999; 6: 364–8.
- U.S. Preventive Services Task Force. Guide to clinical preventive services. 2nd ed. Williams Wilkins, Baltimore, 1996.
- American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: functional food. *J Am Diet Assoc* 1999; 99: 1278–85.
- Ovesen L. Regulatory aspects of functional food. *Eur J Cancer Prev* 1997; 6: 480–2.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung