

Untersuchungen zum Einfluß einfach ungesättigter Fettsäuren auf LDL-Oxidation und –atherogenität („Rapsöl-Studie“)

**Dr. Ursel Wahrburg
Dipl. Oec. troph. Mario Kratz
Institut für Arterioskleroseforschung an der Universität Münster**

ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen einer streng kontrollierten Ernährungsstudie wurde der Einfluß von Raps-, Oliven- und Sonnenblumenöl auf den Fettstoffwechsel und die Oxidationsempfindlichkeit von Lipoproteinen geringer Dichte (LDL) untersucht. Dabei zeigte sich, daß sich im Vergleich mit einer deutschen Durchschnittskost alle drei Öle sehr vorteilhaft auf die Blutfettwerte auswirken. Differenzierter zu betrachten sind die Wirkungen im Hinblick auf oxidative Prozesse: Während Raps- und Olivenöl die LDL unempfindlicher gegen Oxidation machen, führt eine Sonnenblumenöl reiche Kost zu erhöhter LDL-Oxidationsempfindlichkeit. Damit weisen Öle, die reich an einfach ungesättigten Fettsäuren sind, im Hinblick auf Arteriosklerose einen deutlichen Vorteil gegenüber Ölen auf, die einen hohen Anteil an mehrfach ungesättigten Fettsäuren haben.

SUMMARY

Investigations on the effects of dietary monounsaturated fatty acids on LDL-oxidation and atherogenicity („rapeseed oil study“)

In a strictly controlled dietary study, the impact of rapeseed-, olive-, and sunfloweroil on Lipoprotein metabolism and susceptibility of low-density-lipoprotein (LDL) to oxidation has been investigated. It was shown that compared to a typical western diet the three oils had beneficial effects on blood cholesterol levels. With regard to oxidative processes the Rapeseed- and Oliveoil-rich Diets protected LDL from oxidative modifications, while the Sunfloweroil-based diet rendered LDL more susceptible to oxidation. With these results it can be concluded, that oils rich in monounsaturated fatty acids are more beneficial with regard to arteriosclerosis than oils rich in polyunsaturated fatty acids.

1. Einleitung und wissenschaftlicher Hintergrund

Oxidative Veränderungen der Lipoproteine geringer Dichte (low-density-lipoproteins (LDL)) werden als ein Initialvorgang bei der Entstehung der Arteriosklerose angesehen (Esterbauer 1992, Esterbauer et al 1992, Steinberg 1991, Steinberg et al 1989). Da diese sog. LDL-Oxidation durch Ernährungsfaktoren, insbesondere die Fettsäurezusammensetzung und den Gehalt an Antioxidantien in der Kost, beeinflusst werden kann (Reaven 1996), sollte mit dem Forschungsvorhaben untersucht werden, ob LDL-Partikel, die nach einer monoensäurereichen Kost gebildet werden, widerstandsfähiger gegenüber oxidativen Angriffen sind als LDL nach polyensäurereicher Kost. Darüber hinaus sollte die Frage beantwortet werden, ob die Monoensäuren einen aktiven ‚antioxidativen‘ Effekt im Hinblick auf die LDL-Oxidation ausüben oder ob ihre Wirkung indirekt, d.h. nur durch die Reduzierung der Polyensäurezufuhr bedingt ist.

Zu diesem Zweck wurde eine streng kontrollierte Ernährungsstudie mit jungen, gesunden Probanden durchgeführt. Dabei wurden die Auswirkungen monoensäure- bzw. polyensäurereicher Versuchsdiäten untersucht, die aus entweder mit Rapsöl, Sonnenblumenöl oder Olivenöl angereicherten natürlichen Lebensmitteln bestanden. Zu diesem Zweck wurden die während der Studie mehrfach entnommenen Blutproben einer umfangreichen Laboranalytik zugeführt, bei der die verschiedenen Meßgrößen der LDL-Oxidation sowie zahlreiche weitere Parameter bestimmt wurden.

Die Studie wurde geplant, durchgeführt und ausgewertet von der Arbeitsgruppe ‚Klinische Diätetik‘ des Instituts für Arterioskleroseforschung an der Universität Münster (Projektleitung: Dr. Ursel Wahrburg) in Zusammenarbeit mit dem Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universität Münster.

2. Vorbereitung der Studie

2.1 Zustimmung der Ethikkommission

Zur Durchführung einer wissenschaftlichen Humanstudie ist in jedem Fall die Zustimmung einer Ethikkommission erforderlich. Ein entsprechender Antrag wurde bei der Ethikkommission der Universität Münster eingereicht, welche mit Schreiben vom 09. August 1997 ihre Zustimmung zu dem Forschungsvorhaben erteilte.

2.2 Vorarbeiten zur Lipidanalytik

Es wurden umfangreiche Vorarbeiten im Hinblick auf die Etablierung der Methode zur Messung der verschiedenen Parameter der LDL-Oxidation durchgeführt. So verbrachte ein wissenschaftlicher Mitarbeiter der Arbeitsgruppe „Klinische Diätetik“, um die notwendigen Methoden exakt zu erlernen, einen mehrwöchigen Forschungsaufenthalt am Institut für Biochemie der Universität Graz (ehemals Prof. Dr. Esterbauer), an welchem die heute international anerkannten Standardmethoden zur Messung der LDL-Oxidation entwickelt wurden (Puhl et al 1994). Anschließend wurden im hiesigen Labor die Analysenmethoden etabliert und durch diverse Modifizierungen in Abhängigkeit von den spezifischen Fragestellungen der Studie adaptiert. Weiterhin wurde die eigens für die Analytik der Rapsöl-Studie eingestellte medizinisch-technische Assistentin in die Methoden eingearbeitet.

Durch einen neu angeschafften Rotor für eine Ultrazentrifuge ist es möglich, die LDL-Partikel mit einer Zentrifugationszeit von nur 2 Stunden aus dem Plasma zu gewinnen. Herkömmliche Verfahren benötigen hierfür 48 Stunden, was dazu führt, daß bereits während der Isolierungszeit Prozesse der LDL-Oxidation einsetzen können, was zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen würde. Die kurze Zentrifugationszeit ist also eine sehr wichtige Voraussetzung für zuverlässige Ergebnisse.

2.3 Diätbezogene Vorarbeiten

Zielsetzungsgemäß wurde zunächst die Nährstoffzusammensetzung der Versuchsdiäten sowie der Diät für die ‚wash-in‘-Periode definiert. Letztere wurde der eigentlichen Diätphase vorgeschaltet, um eine einheitliche Ernährungsausgangssituation für alle Probanden zu erreichen. Die ‚wash-in‘-Diät entsprach in ihrer Fettzusammensetzung in etwa der deutschen Durchschnittskost, d.h. sie war relativ reich an gesättigten

Fettsäuren. Entscheidend bei der Nährstoffzusammensetzung der Versuchsdiäten war es, lediglich den Gehalt der einfach bzw. mehrfach ungesättigten Fettsäuren zu verändern, alle übrigen Nährstoffe jedoch gleich zu halten, um auf diese Weise mögliche Einflüsse durch andere Nährstoffe (z.B. Antioxidantien, Cholesterin, Ballaststoffe) auszuschalten. Dementsprechend wurde die in Tab. 2.1 dargestellte Nährstoffzusammensetzung festgelegt.

Das Prinzip der Diätgestaltung bestand in einer fettarmen Basiskost, die für alle Probanden identisch war und die durch Öle bzw. ölangereicherte Lebensmittel ergänzt wurde. Lediglich die Öle wurden in den drei Diätgruppen ausgetauscht. Die Tatsache, daß der größte Teil des Gesamtfetts in Form von Öl aufgenommen wurde, bedeutete bei dem genannten hohen Fettgehalt der Kost, daß täglich große Mengen an Öl von den Probanden zu verzehren waren. Diese Mengen konnten im Rahmen einer geschmacklich attraktiven Versuchskost nicht ausschließlich in „reiner Form“ verabreicht werden, vielmehr mußten die Öle in verschiedene Lebensmittel eingearbeitet werden. Daher wurden eigens für die Studie verschiedene Spezial-Lebensmittel entwickelt, u.a. kamen Spezial-Margarinesorten (mit Raps-, Sonnenblumen- oder Olivenöl), ein spezielles ölhaltiges Brot, Kuchen und spezielle Brötchen zum Einsatz. Darüber hinaus wurden fast alle Speisen und Gerichte mit den verschiedenen Ölen angereichert (z.B. Soßen, Desserts).

Tab. 2.1: Geplante Nährstoffzusammensetzung der Studiendiäten

Tab. 2.1: Calculated composition of the study diets

	Wash-in (SAFA)	Rapsöl:	Olivenöl:	Sonnenblumenöl:
Kohlenhydrate:	47,6 %	49,4 %	49,2 %	49,4 %
Protein:	16,0 %	13,5 %	13,5 %	13,5 %
Fett:	36,5 %	37,1 %	37,3 %	37,1 %
SAFA:	18,4 %	8,6 %	10,2 %	9,6 %
MUFA:	10,8 %	18,5 %	22,8 %	8,4 %
PUFA (ω -6):	4,9 %	6,3 %	2,8 %	17,8 %
PUFA (ω -3):	0,4 %	2,5 %	0,4 %	0,3 %
Cholesterin (mg/1000 kcal)	67	67,0	68,3	66,8
Ballaststoffe (g/1000 kcal)	14,8	12,7	12,8	12,7
Vitamin E (mg/1000 kcal)	7,2	18,4	18,4	18,7

SAFA = gesättigte Fettsäuren; MUFA = einfach ungesättigte Fettsäuren; PUFA = mehrfach ungesättigte Fettsäuren.

Basierend auf diesen Grundlagen wurden die vier Diäten mit dem PC-Diätprogramm *ebis* kalkuliert, d.h. die täglich zu verzehrenden Lebensmittel, verteilt auf drei Mahlzeiten pro Tag, wurden so ausgewählt, daß die festgelegten Nährstoffrelationen erreicht wurden. Damit die Probanden während der Studie ihr Körpergewicht unverändert aufrechterhielten, wurden sie entsprechend ihrem individuellen Energiebedarf gepflegt. Die Diäten mußten daher für verschiedene Energiezufuhrgruppen berechnet werden. Für jede Diätgruppe gab es 10 Energiezufuhrgruppen, von 1800 kcal pro Tag bis 3600 kcal pro Tag.

Basierend auf dieser Diätkalkulation wurden die täglich benötigten Lebensmittel-mengen errechnet und daraufhin die Einkaufskalkulation vorgenommen, die die Voraussetzung für die spätere tägliche Lebensmittelbeschaffung darstellte.

Des Weiteren waren Lebensmittelverteilungspläne zu erstellen, die genau auswiesen, welche Lebensmittel in welchen Mengen die Probanden der verschiedenen Diät- und Energiezufuhrgruppen zu jeder Mahlzeit erhielten. Diese standardisierten Verteilungspläne waren eine entscheidende Voraussetzung für die reibungslose und korrekte Lebensmittelverteilung durch das Studienpersonal während der Studienphase.

Von den im Screening-Verfahren zur Teilnahme ausgewählten Probanden (s. Pkt. 2.4) wurde nach entsprechender Anleitung jeweils ein dreitägiges Ernährungsprotokoll geführt, welches anschließend, ebenfalls mit Hilfe des PC-Programms *ebis*, ausgewertet wurde. Dieses Protokoll diente zunächst der Ermittlung der durchschnittlichen täglichen Energiezufuhr der Probanden und damit ihrer Einteilung in die entsprechende Energiezufuhrgruppe. Außerdem sollen damit in einem weiteren Auswertungsschritt die Ernährungsgewohnheiten der Probanden vor Studienbeginn analysiert werden.

2.4 Probandenauswahl und logistische Vorarbeiten

Die Studie wurde durchgeführt mit Studierenden des Bildungszentrums der Bundesfinanzverwaltung in Münster Gievenbeck. Sie wurden durch schriftliches Informationsmaterial und eine Informationsveranstaltung von der Durchführung der Studie informiert und bei Interesse zu einem Screening eingeladen. Das Screening umfaßte eine Blutentnahme, Messung von Körpergewicht und -länge sowie eine Anamnese und ermöglichte damit die Überprüfung, ob die vorgegebenen Ein- und Ausschluß-

kriterien für eine Teilnahme erfüllt wurden. An dem Screening nahmen 142 Personen teil.

Einschlußkriterien waren:

- Normalgewicht (,body-mass'-Index unter 27 kg/m^2)
- Serumcholesterin $< 300 \text{ mg/dl}$
- Serumtriglyceride $< 300 \text{ mg/dl}$

Ausschlußkriterien waren:

- Rauchen
- Diabetes mellitus
- Schwerwiegende Erkrankungen
- Malabsorptionssyndrome (z.B. Zöliakie, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa)
- Drogen-, Alkoholabusus
- Einnahme von Supplementen (z.B. Vitamin E, Vitamin C, Selen, Carotinoide)

Die für eine Teilnahme in Frage kommenden Probanden wurden über Ziele, Durchführung und Risiken der Studie detailliert informiert und erklärten schriftlich ihre Zustimmung zur Teilnahme. Da erfahrungsgemäß nicht alle Teilnehmer in der Lage sind, die strengen Bedingungen einer kontrollierten Ernährungsstudie durchzuhalten, war davon auszugehen, daß einige Probanden vorzeitig ausscheiden würden. Aus diesem Grunde wurden zunächst 70 Teilnehmer ausgewählt, um das Ziel, nämlich auswertbare Ergebnisse von 60 Probanden zu erhalten, zu erreichen.

Neben der Probandenauswahl war eine Reihe logistischer Vorbereitungsarbeiten zu erledigen, u.a. Kontaktaufnahme zu den verschiedenen Lebensmittelhändlern, die während der Studie die Lebensmittel liefern sollten; Beschaffung der Studienöle, Analyse ihrer Fettsäurezusammensetzung, Anfertigung der Spezialmargarine; Beschaffung sämtlicher während der Studie benötigten Verpackungsmaterialien, vor allem für die Wochenendverpflegung; Anfertigung von Etiketten mit dem Aufdruck von Diät- und Energiezufuhrgruppe; Erstellung eines Studienprotokollheftes, welches von den Teilnehmern während der Studie zu führen war; Organisation der Blutentnahmen.

3. Durchführung der Studie

3.1 Verköstigung während der Studie

Die Feldphase der Studie erstreckte sich vom 07. Oktober 1997 bis 19. November 1997. Während dieses Zeitraumes wurden die Probanden gemäß den oben geschilderten Vorgaben kontrolliert gepflegt. Sie erhielten drei Mahlzeiten pro Tag, wobei Frühstück und Abendessen die Kaltverpflegung bildeten, während als Mittagessen eine warme Mahlzeit gegeben wurde. Sämtliche Lebensmittel mußten für jeden einzelnen Probanden entsprechend seiner Energiezufuhrgruppe abgewogen und auf ein entsprechend gekennzeichnetes Tablett verteilt werden. Bei der Mittagsmahlzeit mußte beachtet werden, daß immer drei ölangereicherte Soßen oder Desserts (mit Raps-, Sonnenblumen- oder Olivenöl) zuzubereiten und den drei Studiengruppen zuzuordnen waren. Für das Wochenende (Freitagabend, Samstag, Sonntag) wurde die gesamte Kost vorbereitet, d.h. so weit wie möglich vorgekocht, verpackt und den Probanden mitgegeben. Dazu erhielten sie genaue Anleitungen zur abschließenden Zubereitung der warmen Mahlzeiten.

In den ersten zwei Wochen erhielten alle Probanden die sog. ‚wash-in‘-Diät. Da die Studie im Paralleldesign durchgeführt wurde, erfolgte nach dieser Wash-In-Periode eine randomisierte Aufteilung der Probanden auf die drei Diätgruppen, von denen jeweils eine die auf Rapsöl basierende Diät, eine die Sonnenblumenöldiät und die dritte die Olivenöldiät über einen Zeitraum von vier Wochen erhielt.

Die Versuchskost war sehr abwechslungsreich gestaltet und entsprach im Hinblick auf ihren Gehalt an Vitaminen und Mineralstoffen den Empfehlungen für die Nährstoffzufuhr der Deutschen Gesellschaft für Ernährung. Als Beispiel seien je ein Frühstück und ein Abendessen eines Probanden mit einer Energiezufuhr von 2400 kcal aufgeführt:

Frühstück: 1 Vollkornbrötchen; 2 Scheiben Spezial-Ölbrot; 12 g Spezialmargarine; 25 g Marmelade; 50 g Kräuterquark; 1 Scheibe fettarme Wurst (17 g); 100 g Banane; 150 g Orange;

Abendessen: 2 Scheiben Spezial-Ölbrot; 12 g Spezialmargarine; 1 Scheibe fettarmer Schnittkäse (30 g); 1 Scheibe Lachsschinken (17 g); 60 g Tomate; 160 g Gurke.

Nach Belieben durften Teile des Frühstücks und Abendessens auch als Zwischenmahlzeit am selben Tag verzehrt werden.

Der nachfolgende Wochenspeiseplan gibt einen Eindruck von der Gestaltung der Mittagsmahlzeiten:

- Montag:* Kartoffeln mit bunter Gemüseplatte, Kräutersoße; Rote Grütze mit Vanillesoße
- Dienstag:* Kasseler mit Sauerkraut und Kartoffelpüree; Apfel
- Mittwoch:* Vollkornreis mit Gemüsehaube, saure-Sahne-Soße; Ananasquark
- Donnerstag:* Grüne Bandnudeln mit Tomatensoße; Salat mit Essig-Öl-Dressing; Schokocreme-Dessert
- Freitag:* Kabeljaufilet mit Möhren-Lauch-Gemüse, Kräutersoße; Creme Malmö
- Samstag:* Kartoffel-Gemüse-Auflauf mit Käsesoße; Orange
- Sonntag:* Schweinebraten in Rotweinsauce; Bandnudeln; Bohnensalat; Apfel

Um die Compliance zu erhöhen, wurde den Probanden noch ein gewisser Spielraum bei der Kostgestaltung gegeben. So durften 10% der jeweiligen Energiezufuhr durch sog. „frei wählbare Lebensmittel“ gedeckt werden. Erlaubt waren aber lediglich fettfreie Produkte. Die Probanden erhielten eine Liste mit den erlaubten Lebensmitteln, vor allem Getränke, Obst, Gemüse, fettfreie Süßigkeiten, aus der sie sich täglich die erlaubte Kalorienmenge beliebig zusammenstellen konnten. Bei einem Probanden mit 2400 kcal/Tag waren täglich zusätzlich zu den verteilten Lebensmitteln z.B. 1 Glas Bier (0,2 l), 20 Gummibärchen und 1 Clementine erlaubt. Die verzehrten frei wählbaren Lebensmittel, die bei der Nährstoffkalkulation im Kohlenhydratanteil der Diät berücksichtigt wurden, wurden von den Probanden in das Protokollheft eingetragen, das während der gesamten Studiendauer zu führen war. Dort wurde auch verzeichnet, wenn die zugeteilten Lebensmittel nicht vollständig oder wenn gegebenenfalls nicht erlaubte Lebensmittel verzehrt wurden.

Die Probanden wurden während der gesamten Studie sehr intensiv vom Studienpersonal betreut, welches ständig vor Ort anwesend war und bei Fragen oder Problemen Unterstützung bieten konnte, so daß die Compliance der Teilnehmer außerordentlich gut war.

Im Studienverlauf wurden die Probanden zweimal wöchentlich gewogen. Bei Gewichtsschwankungen von mehr als 0,5 kg erfolgte eine entsprechende Anpassung der Energiezufuhr. Auf diese Weise konnte das Gewicht der Teilnehmer während der Studie weitestgehend unverändert aufrechterhalten werden.

Aus gesundheitlichen, persönlichen oder sonstigen Gründen schieden im Studienverlauf 12 Probanden aus, so daß die Studie mit 58 Teilnehmern (31 Männern und 27 Frauen) abgeschlossen werden konnte. In der Rapsölgruppe waren 18 Teilnehmer (10

Männer, 8 Frauen), in der Sonnenblumengruppe 20 (je 10 Männer und Frauen) und in der Olivenölgruppe 20 Teilnehmer (11 Männer und 9 Frauen).

3.2 Gewinnung von Plasma- und Serumproben

Den Probanden wurde von Ärzten des Instituts für Arterioskleroseforschung und des Instituts für Klinische Chemie der Universität Münster an 4 unterschiedlichen Terminen (=Visit) nach mindestens 12-stündiger Nahrungskarenz venöse Blutproben entnommen:

1. Blutabnahme : zu Beginn der Studie (Woche 0)
2. Blutabnahme : nach der ‚wash-in‘-Periode (Woche 2)
3. Blutabnahme : nach 2 Wochen der eigentlichen Diätphase (Woche 4)
4. Blutabnahme : am Ende der Studie (Woche 6).

Bei jeder Blutentnahme waren 12 Monovetten abzunehmen, um die umfangreiche vorgesehene Laboranalytik zu ermöglichen.

Die gewonnenen Proben wurden unverzüglich aufbereitet (Gewinnung von Serum bzw. Plasma) und anschließend größtenteils bei -80 °C tiefgefroren, um die Analysen zu einem späteren Zeitpunkt in Serie vornehmen zu können.

4. Ergebnisse

4.1 Compliance

Ein entscheidender Faktor bei der Durchführung einer Ernährungsstudie ist die Compliance, d.h. das Ausmaß, in dem die Probanden die vorgegebene Kost einhalten. Um dieses Ausmaß zu ermitteln, wurde nach Beendigung der Studie mit Hilfe der von den Probanden geführten Protokollhefte die Nährstoffzusammensetzung der tatsächlich verzehrten Lebensmittel ermittelt (Tab. 4.1).

Dadurch, daß es den Probanden erfahrungsgemäß schwerfällt, den sehr strikten Anweisungen hundertprozentig nachzukommen, kann es rel. schnell zu einer geringfügig von der geplanten Diät abweichenden Nährstoffzusammensetzung kommen. Dies war bei uns insbesondere im Bereich „frei wählbare Lebensmittel“ der Fall (siehe Abschnitt 3.1), so daß die tatsächlich verzehrte Kost einen etwas unter den Soll-Werten liegenden Kohlenhydratanteil und damit auch einen etwas höheren Protein- und Fettanteil aufwies. Dieser Umstand wird jedoch dadurch ausgeglichen, daß sich in allen drei Diätgruppen nahezu identische Verschiebungen ergeben haben und sich somit die Diäten wie vorgesehen lediglich in ihrer Fettsäurezusammensetzung unterscheiden.

Tab. 4.1: Nährstoffzusammensetzung der Studiendiäten

Tab. 4.1: Dietary composition of the study diets

	Wash-in (SAFA)	Rapsöl:	Olivenöl:	Sonnenblumenöl:
Kohlenhydrate:	45,1 %	47,3 %	46,8 %	47,6 %
Protein:	16,9 %	14,3 %	14,4 %	14,2 %
Fett:	38,0 %	38,4 %	38,8 %	38,2 %
SAFA:	19,1 %	9,1 %	10,7 %	10,0 %
MUFA:	11,3 %	19,1 %	23,3 %	8,7 %
PUFA (ω -6):	5,2 %	6,5 %	3,0 %	18,2 %
PUFA (ω -3):	0,4 %	2,5 %	0,4 %	0,3 %
Cholesterin (mg/1000 kcal)	69,7	69,8	73,2	69,0
Ballaststoffe (g/1000 kcal)	15,6	12,9	12,9	12,7
Vitamin E (mg/1000 kcal)	7,9	18,9	19,1	19,1

SAFA = gesättigte Fettsäuren; MUFA = einfach ungesättigte Fettsäuren; PUFA = mehrfach ungesättigte Fettsäuren.

4.2 Auswirkungen der Studiendiäten auf den Lipidstoffwechsel

Tabelle 4.2 zeigt die Auswirkungen der ‚wash-in‘-Phase und der drei Studiendiäten auf den Gesamtcholesterinspiegel. Die statistische Auswertung (U-Test) der Daten ergab, daß die Abnahme des Serumcholesterins in allen drei Diätgruppen hochsignifikant war ($p < 0.001$), wobei die lipidsenkende Wirkung der PUFA-reichen Sonnenblumenöldiät stärker ausgeprägt war als die der Olivenölgruppe ($p < 0.01$).

Tab. 4.2: Auswirkungen der Studiendiäten auf das Gesamtcholesterin (mg/dl), Mittelwerte \pm Standardabweichung

Tab. 4.2: Effects of study diets on total cholesterol (mg/dl), mean \pm SD

	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4
Rapsölgruppe	185,3 \pm 30,8	176,3 \pm 30,1	150,6 \pm 23,4	151,0 \pm 25,9 [†]
Olivenölgruppe	188,1 \pm 32,4	180,0 \pm 28,0	158,9 \pm 29,9	163,0 \pm 28,8 [†]
Sonnenblumenölgruppe	193,5 \pm 34,6	191,7 \pm 33,8	160,2 \pm 22,8	160,1 \pm 26,9 [†]

Vergleich Visit 2-Visit 4: [†] $p < 0.001$

Tab. 4.3: Auswirkungen der Studiendiäten auf das LDL-Cholesterin (mg/dl), Mittelwerte \pm Standardabweichung

Tab. 4.3: Effects of the study diets on LDL cholesterol (mg/dl), mean \pm SD

	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4
Rapsölgruppe	112,1 \pm 28,2	97,3 \pm 30,2	76,4 \pm 24,5	80,0 \pm 25,2 [†]
Olivenölgruppe	111,9 \pm 36,7	101,4 \pm 32,3	85,1 \pm 32,9	89,7 \pm 31,0 [#]
Sonnenblumenölgruppe	121,6 \pm 29,8	112,2 \pm 29,0	87,0 \pm 20,0	90,0 \pm 21,3 [†]

Vergleich Visit 2-Visit 4: [†] $p < 0.001$, [#] $p < 0.01$

Tab. 4.4: Auswirkungen der Studiendiäten auf das HDL-Cholesterin (mg/dl), Mittelwerte \pm Standardabweichung

Tab. 4.4: Effects of the study diets on HDL cholesterol (mg/dl), mean \pm SD

	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4
Rapsölgruppe	56,0 \pm 21,9	63,8 \pm 20,8	61,4 \pm 20,3	56,2 \pm 18,7 [#]
Olivenölgruppe	57,8 \pm 19,9	63,1 \pm 19,8	57,7 \pm 17,3	57,7 \pm 15,3 [†]
Sonnenblumenölgruppe	56,4 \pm 14,3	65,0 \pm 15,0	59,8 \pm 15,0	56,6 \pm 14,7 [†]

Vergleich Visit 2-Visit 4: [†] $p < 0.001$, [#] $p < 0.01$

Tab. 4.5: Auswirkungen der Studiendiäten auf die Serumtriglyceride (in mg/dl), Mittelwerte \pm Standardabweichung

Tab. 4.5: Effects of the study diets on serum triglycerides (mg/dl), mean \pm SD

	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4
Rapsölgruppe	86,0 \pm 33,9	76,1 \pm 27,1	63,5 \pm 19,9	73,8 \pm 28,6
Olivenölgruppe	92,2 \pm 50,6	78,0 \pm 30,9	80,4 \pm 35,2	77,8 \pm 24,5
Sonnenblumenölgruppe	77,9 \pm 25,2	72,8 \pm 31,1	67,2 \pm 31,4	67,3 \pm 25,1

Da zur Beurteilung der Cholesterinwerte im Hinblick auf das Arteriosklerose-Risiko die Aufteilung des Gesamtcholesterins auf die beiden Fraktionen LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin entscheidend ist, wurden auch diese Parameter bestimmt (Tab. 4.3 und 4.4). Dabei wird deutlich, daß der Großteil der Cholesterinsenkung auf die Verringerung des ‚schlechten‘ LDLs zurückzuführen ist, während der Spiegel des ‚guten‘ HDLs im Verhältnis weniger deutlich abnimmt. Im Intergruppenvergleich zeigte sich, daß auch in diesen beiden Fällen die cholesterinsenkenden Eigenschaften der sonnenblumenöl-dominierten Diät stärker ausgeprägt waren als die der Olivenöldiät (je $p < 0.05$).

Im Hinblick auf den Serumtriglyceridspiegel werden MUFAs, ω -6-PUFAs und auch die rel. kurzkettige ω -3-Fettsäure α -Linolensäure (welche ca. 8-9% der Fettsäuren in Rapsöl ausmacht) als weitgehend neutral angesehen; entsprechend zeigten unsere Studiendiäten im Hinblick auf diesen Parameter keine Wirkung (Tab. 4.5).

4.3 Auswirkungen der Studiendiäten auf die LDL-Oxidation

Zur Messung der Oxidationsempfindlichkeit der LDL-Partikel wurde ein international anerkanntes Verfahren, der sog. ‚konjugierte-Diene-Assay‘, verwendet. Bei dieser Methode setzt man die schonend aus dem Blut isolierten LDL einem oxidativen Reiz aus und mißt photometrisch die Bildung sog. konjugierter Diene, einem Zwischenprodukt bei der Oxidation von Fetten. Aus diesen Meßergebnissen lassen sich drei weitgehend voneinander unabhängige Parameter berechnen, die eine Beurteilung der Oxidationsempfindlichkeit des jeweils getesteten LDLs erlauben (Abb. 4.1). Der erste dieser Parameter ist die sog. ‚Lag Time‘. Sie gibt den Zeitraum zwischen Zugabe des Prooxidants und dem Beginn nennenswerter Oxidation wieder. Eine lange Lag Time bedeutet, daß das LDL dem oxidativen Reiz lange Widerstand leisten kann, ohne großen Schaden zu nehmen. Der zweite Parameter ist die ‚Propagationsrate‘. Diese ist ein Maß für die maximale Geschwindigkeit der Oxidation. Hohe Werte bedeuten hier, daß die chemische Struktur und Zusammensetzung des getesteten LDLs zu einer rasch fortschreitenden Oxidation führt. Als dritten Parameter berechnet man

die Zunahme an konjugierten Dienen. Dieser Parameter gibt, etwas vereinfacht, das Ausmaß der Oxidation wieder.

Parameter der LDL-Oxidationsempfindlichkeit

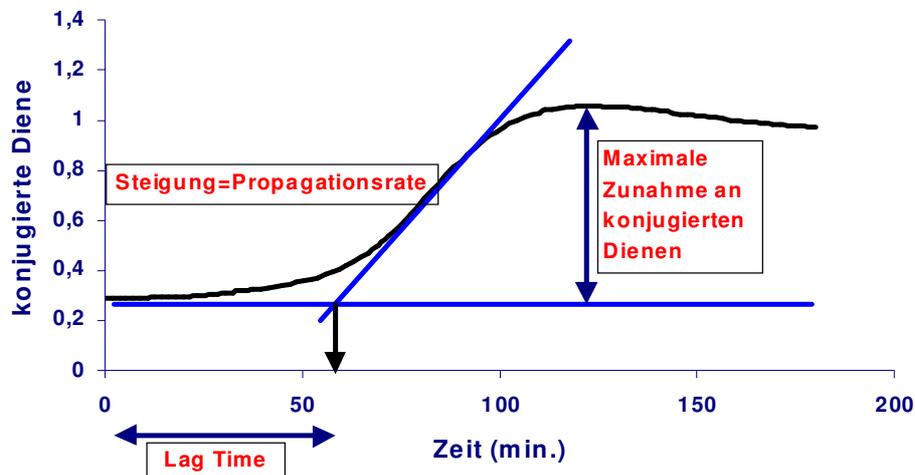


Abb. 4.1: Übersicht über die Ermittlung der LDL-Oxidationsparameter

Fig. 4.1: Susceptibility of LDL to oxidation: Determination of parameters

Tab. 4.6: Auswirkungen der Studiendiäten auf die LAG TIME (min), Mittelwerte \pm Standardabweichung

Tab. 4.6: Effects of the study diets on LAG TIME (min), mean \pm SD

	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4
Rapsölgruppe	63,76 \pm 8,45	61,46 \pm 8,91	68,94 \pm 9,76	68,21 \pm 7,60#
Olivenölgruppe	61,85 \pm 7,69	60,38 \pm 6,00	70,88 \pm 8,39	72,61 \pm 7,16†
Sonnenblumenölgruppe	61,90 \pm 10,92	61,81 \pm 11,21	59,68 \pm 9,45	60,42 \pm 10,09

Vergleich Visit 2-Visit 4: † p<0.001, # p<0.01

Der Einfluß der drei Studiendiäten auf die Lag Time ist Tab. 4.6 zu entnehmen. Es wird deutlich, daß die MUFA-reichen Diäten (Raps- und Olivenöl) die Lag Time deutlich verlängern, während sich die PUFA-reiche Diät in dieser Hinsicht neutral verhält (signifikanter Unterschied zwischen Oliven- bzw. Raps- und Sonnenblumenöl mit p<0.001 bzw. p<0.01). Dabei ist die als positiv zu beurteilende Lag-Time-verlängernde Wirkung des Olivenöls noch etwas stärker ausgeprägt als die des Rapsöles (p<0.05).

Tab. 4.7: Auswirkungen der Studiendiäten auf die PROPAGATIONSRATE (nmol konjugierte Diene/min*mg LDL), Mittelwerte \pm Standardabweichung

*Tab. 4.7: Effects of the study diets on the rate of propagation (nmol conjugated dienes/min*mg LDL), mean \pm SD*

	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4
Rapsölgruppe	2,05 \pm 0,28	2,22 \pm 0,37	2,06 \pm 0,27	2,11 \pm 0,41#
Olivenölgruppe	1,99 \pm 0,28	2,15 \pm 0,18	1,79 \pm 0,17	1,76 \pm 0,19†
Sonnenblumenölgruppe	2,09 \pm 0,27	2,25 \pm 0,33	2,81 \pm 0,44	2,84 \pm 0,44†

Vergleich Visit 2-Visit 4: † p<0.001, # p<0.05

Genau umgekehrt verhält es sich im Hinblick auf die beiden anderen Parameter. So erhöht eine PUFA-reiche Kost die Propagationsrate, während die MUFA-reichen Diäten die maximale Geschwindigkeit der Oxidation verringern (Tab. 4.7). Wiederum wirken sich also die Rapsöl- und Olivenöldiät vorteilhaft auf diesen Parameter aus, erstere in einem etwas geringeren Maße, da das Vorranschreiten der oxidativen Prozesse durch diese Öle gehemmt wird, während die Sonnenblumenöldiät zu einer schneller ablaufenden Oxidationsreaktion führt. Der statistische Intergruppenvergleich zeigt hochsignifikante Unterschiede zwischen allen drei beteiligten Diätgruppen (p<0.001).

Ein ähnliches Bild zeigt sich, wenn man die max. Zunahme an konjugierten Dienen in Tab. 4.8 betrachtet: Die Sonnenblumenöldiät führt zu vermehrter, die Olivenöldiät zu verminderter Bildung von konjugierten Dienen, während sich Rapsöl im Hinblick auf diesen Parameter neutral verhält. Wiederrum sind die Wirkungen der einzelnen Öle voneinander hochsignifikant verschieden (jeweils p<0.001).

Tab. 4.8: Auswirkungen der Studiendiäten auf die MAX. ZUNAHME AN KONJUGIERTEN DIENEN (nmol konjugierte Diene/mg LDL), Mittelwerte \pm Standardabweichung

Tab. 4.8: Effects of the study diets on the maximum amount of conjugated dienes (nmol conjugated dienes/mg LDL), mean \pm SD

	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4
Rapsölgruppe	95,26 \pm 8,74	99,10 \pm 9,69	101,22 \pm 9,61	102,38 \pm 10,82
Olivenölgruppe	92,71 \pm 8,49	96,68 \pm 6,44	85,71 \pm 4,96	84,17 \pm 6,80†
Sonnenblumenölgruppe	96,46 \pm 7,62	102,06 \pm 7,55	119,09 \pm 10,53	119,64 \pm 11,82†

Vergleich Visit 2-Visit 4: † p<0.001

5. Diskussion

Arteriosklerotische Gefäßveränderungen können zu Herzinfarkt und Schlaganfall führen, den Haupttodesursachen in den westlichen Industrienationen. Deshalb ist es von größter gesundheitspolitischer Bedeutung, die Entstehung dieser Erkrankungen zu erforschen sowie präventive und therapeutische Maßnahmen weiterzuentwickeln und zu verbessern.

Einen Schwerpunkt der Arterioskleroseforschung der letzten Jahrzehnte bildete das LDL-Cholesterin. Schon früh erkannte man, daß Herzinfarktpatienten oft hohe Serum-Konzentrationen an LDL-Cholesterin aufweisen. Mangelnd davon aus, daß eben das LDL-Cholesterin entscheidend zu den schädlichen, verstopfenden Ablagerungen in den Gefäßwänden beiträgt, ohne jedoch die genauen Mechanismen zu kennen. Die Entdeckung der sog. LDL-Oxidation vor einigen Jahren trug nennenswert dazu bei, diesen Zusammenhang zu erklären. Nach derzeitiger Vorstellung führt erst die Oxidation der Lipoproteine dazu, daß diese atherogen werden, d.h. ihr Cholesterin in der Arterienwand ablagern. Entsprechend geht das wissenschaftliche Bemühen dahin, zum einen Maßnahmen zur Senkung des LDL-Cholesterinspiegels und zum anderen zur Senkung der LDL-Oxidationsempfindlichkeit zu finden.

Schon lange ist bekannt, daß der LDL-Cholesterinspiegel durch bestimmte Ernährungsfaktoren günstig beeinflusst werden kann (Übersicht: Gardner and Kraemer 1995). Als die hauptsächlich negativen Faktoren in der Ernährung werden SAFAs angesehen. So konnten auch wir in unserer Studie bestätigen, daß sich ein Austausch von SAFAs gegen ungesättigte Fettsäuren positiv auf den Lipidstoffwechsel auswirkt, nämlich zu einer Senkung des Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegels und in einer Verbesserung des Gesamt-Cholesterin/HDL- bzw. LDL/HDL-Verhältnisses führt.

Ein interessanter Punkt jedoch ist, daß man in derzeitigen Empfehlungen zur Nährstoffzufuhr allgemein zu einer Reduzierung des Fettanteils in der Nahrung rät, u.a. mit der Begründung, daß dadurch der Lipidstoffwechsel günstig beeinflusst werde. Diese Empfehlung scheint aufgrund der Ergebnisse unserer Studie zumindest im Hinblick auf den Lipidstoffwechsel nicht gerechtfertigt, da wir selbst bei Personen mit normalen Blutfettwerten mit einer fettreichen Kost die Gesamt- und LDL-Cholesterinkonzentrationen im Blut deutlich haben senken können. Dies spricht da-

für, daß weniger die Quantität als vielmehr die Qualität des verzehrten Nahrungsfettes ausschlaggebend ist.

Das Hauptaugenmerk bei dieser Studie lag aber auf den Untersuchungen im Hinblick auf die LDL-Oxidation. Wie die Ergebnisse zeigen, führt ein hoher Gehalt an MUFAs in der Kost zu einer gegenüber PUFA-reichen Diäten deutlich herabgesetzten Oxidationsempfindlichkeit der LDL-Partikel. Während dieses Ergebnis aufgrund der chemischen Struktur der verschiedenen Fettsäuren erwartet werden konnte, war die Beobachtung überraschend, daß dies auch im Vergleich mit einer SAFA-reichen Ernährung zutrifft. SAFAs weisen keine Doppelbindungen auf und sind deshalb unter den Fettsäuren die im Hinblick auf oxidative Prozesse natürlicherweise stabilsten Vertreter. Wie unsere Ergebnisse zeigen, scheint sich dies im Hinblick auf die Empfindlichkeit der LDL nicht auszuwirken, vermutlich deshalb, weil die Fettsäurezusammensetzung der Nahrung und der LDL-Partikel nicht miteinander übereinstimmen, sondern beim ‚Zusammenbau‘ der LDL-Vorläufer VLDL (‚very-low-density-lipoprotein‘) in der Leber selektiv einige Fettsäuren anderen vorgezogen werden. So ist der durchschnittliche Linolsäuregehalt der LDL sehr viel höher als der der Nahrung. Eine mögliche Erklärung für die sehr günstigen Einflüsse der MUFA-reichen Öle auf diese Prozesse ist, daß unter dieser Ernährung der Anteil der sehr oxidationsempfindlichen Linolsäure (C18:2) zugunsten der deutlich oxidationsunempfindlicheren, aber strukturähnlichen Ölsäure (C18:1) verringert wird, während die eigentlich im Hinblick auf oxidative Prozesse noch günstigeren SAFA nicht in bedeutsamem Umfang in die Lipoproteine eingebaut werden. Diese Vermutung muß erst noch durch die Analyse der LDL-Fettsäurezusammensetzung bestätigt werden, welche momentan noch nicht abgeschlossen ist.

Zum vorraussichtlichen Nutzen läßt sich zusammenfassend sagen, daß MUFA-reiche Öle wie Raps- und/oder Olivenöl ebenso wie PUFA-reiche Öle günstige Effekte auf die Blutfettkonzentrationen ausüben, daß sie aber im Vergleich zu diesen die Empfindlichkeit von LDL gegenüber oxidativen Prozessen deutlich herabsetzen. Dies muß als wesentlicher Vorteil gegenüber PUFA-reichen Ölen wie Sonnenblumen- oder Sojaöl angesehen werden. Des weiteren sind hinsichtlich des Rapsöls, bedingt durch seinen recht hohen Gehalt an α -Linolensäure, weitere bisher unerkannte protektive Eigenschaften, z.B. im Gerinnungssystem, denkbar. Diesbezügliche Untersuchungen werden momentan am Institut durchgeführt; mit Ergebnissen ist in Kürze zu rechnen.

Sobald die Analyse der LDL-Zusammensetzung (Vit. E-Gehalt und Fettsäurezusammensetzung) abgeschlossen ist, sollen die hier vorliegenden Ergebnisse der Studie einer wissenschaftlichen Zeitschrift zur Veröffentlichung angeboten werden.

6. Literatur

Esterbauer, H., 1992: Lipid peroxidation and its role in atherosclerosis. *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Disease* 2: 55-57.

Esterbauer, H., Gebicki, J., Puhl, H. and Jürgens, G., 1992: The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radical Biology & Medicine* 13: 341-390.

Gardner, C.D. and Kramer, H.C., 1995: Monounsaturated versus polyunsaturated dietary fat and serum lipids. A meta analysis. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 15: 1917-1927.

Puhl, H., Waeg, G. and Esterbauer, H., 1994: Methods to determine oxidation of low-density-lipoproteins. *Methods in Enzymology* 233: 425-441

Reaven, P., 1996: The role of dietary fat in LDL oxidation and atherosclerosis. *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Disease* 6: 57-64

Steinberg, D., 1991: Lipoprotein modification and atherogenesis. *Atherosclerosis Reviews* 23: 115-121

Steinberg, D., Parthasarathy, S., Carew, T.E., Khoo, J.C. and Witztum, J.L., 1989: Beyond cholesterol: modifications of low-density-lipoprotein that increase its atherogenicity. *New England Journal of Medicine* 320 (14): 915-924