

Jahrgang 13

Nr. 9/10

28. Mai 1991

Cholesterin und Herzinfarkt: I. Zusammenhänge – Wirkung der Diät (E. Gysling)..... 33

Der Zusammenhang zwischen hohem Cholesterinspiegel und koronarer Herzkrankheit gilt heute als gut dokumentiert. In mehreren Studien hat eine medikamentöse Cholesterinsenkung zur Verminderung der Herzinfarkte geführt. Eine Änderung der Ernährungsgewohnheiten der ganzen Bevölkerung könnte theoretisch dasselbe erreichen. Einzelne Bestandteile der Nahrungsmittel (Cholesterin, gesättigte Fettsäuren) sind als ungünstig, andere (ungesättigte Fettsäuren, Nahrungsfasern u.a.) als vorteilhaft bezeichnet worden. Tatsächlich ist aber bisher weder ein positiver noch ein negativer Einfluss dieser Nahrungsbestandteile überzeugend nachgewiesen. Das beste Resultat einer reinen Diätintervention ist mit einer «Fischdiät» erreicht worden. Mit Fischöl werden die Cholesterinwerte aber kaum gesenkt. Sicher soll eine übermässige Kalorien- und Fettzufuhr eingeschränkt werden. Differenziertere Empfehlungen für die ganze Bevölkerung, die z.B. eine Modifikation der Zusammensetzung der Nahrungsfette beinhalten, entbehren einer genügenden Grundlage.

Übersicht

Cholesterin und Herzinfarkt

I. Zusammenhänge - Wirkung der Diät

E. Gysling

Manuskript durchgesehen von F. Gutzwiller, U. Keller, W. Riesen & J. Schmidt

Im vergangenen Jahrzehnt sind mehrere Studien veröffentlicht worden, die den schon seit langem postulierten Zusammenhang zwischen Lipiden und koronarer Herzkrankheit bestätigen und genauer dokumentieren. Es sind insbesondere die beiden Studien mit Colestyramin (Quantalan®)¹ und mit Gemfibrozil (Gevilon®)², welche nachgewiesen haben, dass eine Senkung des Plasma-Gesamtcholesterins zu einer Abnahme der Herzinfarktinzidenz führt.

«Cholesterin» ist zu einem der wichtigsten Themen der medizinischen Fachliteratur geworden; die einschlägigen Arbeiten sind heute fast unüberblickbar. In diesem Zusammenhang haben auch verschiedene nationale und supranationale Gremien Empfehlungen zur Prävention der koronaren Herzkrankheit veröffentlicht. Mehr als andere medizinische Themen hat die Lipidsenkung sodann zu Kontroversen geführt, die nicht immer nur mit rationalen

Argumenten geführt werden. Dies beruht zweifellos auf der Tatsache, dass nicht nur Interessen der pharmazeutischen Industrie, sondern auch handfeste finanzielle Vor- und Nachteile für Nahrungsmittelhersteller – insbesondere für die Agrarwirtschaft und die Margarineproduzenten – auf dem Spiel stehen.

Wichtige Aspekte des Themenkreises «Lipidsenkung» sollen in mehreren pharma-kritik-Nummern besprochen werden. Die vorliegende Nummer befasst sich in erster Linie mit den *Grundlagen* und mit dem Einfluss der *Diät*. Eine weitere, bald folgende Nummer wird dem Thema der *medikamentösen Lipidsenkung* gewidmet sein. Es bleiben dann noch eine ganze Reihe von Fragen, die ebenfalls der kritischen Analyse bedürfen. Zum Beispiel Fragen zur Zuverlässigkeit der Lipidbestimmungen, zur Festlegung «therapiebedürftiger» Werte, zur individuellen Abklärung und zur Erfassung anderer Risikofaktoren werden Gegenstand einer späteren pharma-kritik-Übersicht sein.

Der Zusammenhang zwischen erhöhtem Cholesterin und Herzinfarkt

Länder, in denen der mittlere *Gesamtcholesterin-Wert* im Plasma hoch liegt, weisen auch eine hohe Herzinfarkt-Inzidenz auf; dies trifft z.B. für Finnland zu. Das Gegenteil gilt für Länder mit niedrigen Gesamtcholesterinspiegeln: so treten in Japan auffällig wenig Herzinfarkte auf, obwohl dort sehr viele Männer rauchen. Gemäss verschiedenen Untersuchungen steigt das Risiko, an einem Herzinfarkt zu erkranken, mit steigendem Cholesterinspiegel an.^{3,4}

Obwohl sich keine eigentlichen Normwerte definieren lassen, wird deshalb heute empfohlen, Gesamtcholesterinspiegel von 5,2 mmol/l (200 mg%) oder weniger anzustreben.⁵

Sind zusätzliche Risikofaktoren (Rauchen, Hypertonie, Diabetes, Übergewicht) oder eine vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankung vorhanden, so ist das Risiko noch weit höher.⁶

Der Zusammenhang zwischen Plasma-Cholesterin und atheromatösen Gefässveränderungen ergibt sich ausserdem aus pathologisch-anatomischen Befunden, aus Tierversuchen und der Rolle von Cholesterin bei bestimmten Erbkrankheiten.⁷ Untersuchungen des Lipidstoffwechsels, insbesondere zur Funktion des Rezeptors für Lipoproteine niedriger Dichte («Low-Density Lipoproteins» = LDL), haben zum Verständnis der pathophysiologischen Vorgänge beigetragen.⁸

So wird heute kaum mehr bezweifelt, dass ein hoher Cholesterinspiegel und insbesondere abnorm hohe LDL-Cholesterinwerte an der Entstehung der koronaren Herzkrankheit beteiligt sind.

Die Tabelle 1 orientiert kurz über die wichtigsten Plasmalipidwerte.

Tabelle 1: Plasmalipide: Bedeutung und empfohlene Werte^{5,9}

Messgrösse	Empfohlene Werte	Bedeutung/ Bemerkungen
Gesamt-Cholesterin	< 5,2 mmol/l	Risikofaktor
«Low-Density-Lipoprotein»-Cholesterin (LDL-Cholesterin)	< 3,5 mmol/l	Risikofaktor
«High-Density-Lipoprotein»-Cholesterin (HDL-Cholesterin)	> 0,9 mmol/l	Schutzfaktor
Gesamt-Triglyzeride	< 2,3 mmol/l	Siehe Text
Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-Quotient	< 5	Risikofaktor

Ungelöste Fragen

Gut nachgewiesen ist der Zusammenhang zwischen hohem LDL-Cholesterin und Herzinfarkt bisher aber lediglich für Männer im mittleren Lebensalter. Zudem erkranken auch Personen *ohne* Hypercholesterinämie an Herzinfarkt; 30 bis 50% der Infarktpatienten weisen Gesamtcholesterinwerte auf, die nach den heutigen Vorstellungen als normal gelten.

Grundsätzlich ist zwar anzunehmen, dass auch *Männer über 60 Jahre* von einer Senkung ihrer Cholesterinwerte

profitieren sollten;¹⁰ dies ist aber bisher nicht exakt nachgewiesen. *Frauen* erkranken vor der Menopause selten an einem Herzinfarkt, offenbar dank verhältnismässig niedrigen LDL-Cholesterinspiegeln. Nach der Menopause konnte aber ebenfalls eine Beziehung zwischen hohen Cholesterinwerten und Herzinfarkt gefunden werden.³

In diesem Zusammenhang verdienen die Lipoproteine hoher Dichte («High-Density Lipoproteins» = HDL) besondere Beachtung: je höher der *HDL-Cholesterinwert* liegt, desto *geringer* ist das Risiko einer Erkrankung an Herzinfarkt.

Tatsächlich glauben heute viele Experten, als Einzelwert hätte ein niedriges HDL-Cholesterin mehr prognostische Aussagekraft als andere Lipidgrössen.

Dies hat in einer ganzen Reihe von Untersuchungen dokumentiert werden können;^{3,6,11} eine britische Studie ergab allerdings ein abweichendes Resultat.¹² Zur Erklärung der protektiven Wirkung von HDL-Cholesterin liegen verschiedene Hypothesen vor. Sollte es gelingen, einen direkten Einfluss von HDL auf atherogene Mechanismen nachzuweisen, so wäre ein wesentlicher Fortschritt erreicht. Bisher ist aber noch nicht gesichert, dass sich eine (isolierte) therapeutische Beeinflussung niedriger HDL-Cholesterinwerte günstig auswirken würde. Immerhin ist anzumerken, dass in den Studien, in denen die koronare Morbidität vorteilhaft beeinflusst wurde, neben der LDL-Cholesterin-Senkung praktisch immer auch eine Erhöhung der HDL-Cholesterin-Werte beobachtet wurde.

Noch weniger eindeutig ist die Rolle der *Triglyzeride* definiert. Viele Experten bezeichnen zwar heute einen hohen Triglyzeridspiegel als unabhängigen Risikofaktor; bisher haben sich aber keine grösseren Studien spezifisch des Problems der Hypertriglyzeridämie angenommen.

Präventive Wirkung der Lipidsenkung

Primärprävention

Die bereits erwähnten grossen Interventionsstudien mit Colestyramin¹ und Gemfibrozil² sind nach Meinung vieler Experten der beste Beweis dafür, dass sich die koronare Morbidität mittels Senkung des Plasma-Cholesterins reduzieren lässt. In diesen beiden Studien wurde bei Männern mit erhöhten Cholesterinwerten, aber *ohne manifeste koronare Erkrankung*, durchschnittlich auf ein Prozent Cholesterinsenkung eine zwei- bis vierprozentige Verminderung der koronaren Ereignisse gefunden. Es gibt noch mehrere andere Untersuchungen zur Primärprävention des Herzinfarkts, doch ist keine davon so aussagekräftig wie diese beiden Studien. So lassen z.B. Studien, in denen eine *multifaktorielle* Prävention versucht wurde, keine sicheren Schlüsse auf die Bedeutung der Lipidsenkung zu.

Sekundärprävention

Von grosser Bedeutung ist selbstverständlich auch die Möglichkeit, bei manifester koronarer Herzkrankheit, insbesondere nach einem Herzinfarkt weitere koronare Ereignisse (Infarkt, plötzlicher Herztod) zu verhüten. In einer neueren Metanalyse wurden die Resultate von acht Studien zusammengefasst; in fünf dieser Studien erhielten die Patienten lipidsenkende Medikamente, in drei Studien wurde nur eine Diät verordnet.

Gemäss dieser Metanalyse kann angenommen werden, dass eine Cholesterinsenkung um 10% eine 15%ige Reduktion der Infarktrezidive ergibt.¹³

Betrachtet man die berücksichtigten Studien allerdings im einzelnen, so erkennt man, dass die koronare *Morbidität* nur in vier der acht Studien signifikant gesenkt wurde. Problematisch erscheint auch, dass in vier Studien Clofibrat (Regelan®) verwendet wurde; Clofibrat hat bekanntlich in einer Primärpräventionsstudie zu einer erhöhten Mortalität geführt.

Auch konnte nur *eine* einzige dieser Sekundärpräventionsstudien eine signifikante Senkung der *Mortalität* nachweisen; zudem war in dieser Studie, bei welcher Clofibrat und Nicotinsäure verabreicht wurde, der Nutzen mit der Senkung der Triglyzeride (und nicht des Cholesterins) korreliert.¹⁴ Eine signifikant reduzierte Mortalität ergab sich auch für die Nicotinsäure-Gruppe des «Coronary Drug Projects», allerdings erst in einer Evaluation, die neun Jahre *nach* Studienabschluss erfolgte.¹⁵

Neue Studien haben zeigen können, dass eine lipidsenkende Therapie (mit rigoroser Diät oder mit Medikamenten) schon innerhalb weniger Jahre eine *radiologisch* fassbare Reduktion der koronaren Läsionen erbringen kann.¹⁶⁻¹⁸ Ob und wie weit eine solche Besserung auch eine Reduktion von Morbidität und Mortalität bewirkt, ist bisher aber noch unbestimmt.

Bevölkerungsstrategie und individuelle Prävention

Es ist heute selbstverständlich, dass bei Personen mit koronarer Herzkrankheit oder solchen, die Risikofaktoren wie eine Hypertonie oder einen Diabetes aufweisen, auch ein Plasma-Gesamtcholesterin bestimmt wird. Ebenso selbstverständlich soll ein erhöhter Wert kontrolliert und gegebenenfalls durch weitere Lipidwerte ergänzt werden. Erst wenn gesichert ist, dass ein Individuum ungünstige Lipidwerte aufweist, soll über die Notwendigkeit einer Therapie entschieden werden.

In den USA wird aber heute empfohlen, dass möglichst jede erwachsene Person «ihr» Cholesterin kennen sollte. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit eines universellen «Screening» und, konsequenterweise, auch einer Behandlung jeder einzelnen Person, die erhöhte Gesamt- oder LDL-Cholesterinwerte aufweist. Dies würde in den USA

ungefähr auf eine von vier Personen zutreffen. Da aber längst nicht alle diese Personen mit Hypercholesterinämie später krank werden, ist ein «gerettetes» Lebensjahr bei dieser Form der individuellen Prävention ausserordentlich teuer.

Eine andere, wesentlich kostengünstigere Möglichkeit, der koronaren Herzkrankheit vorzubeugen, kann als Bevölkerungsstrategie bezeichnet werden.

Diese hat zum Ziel, die Prävalenz von Risikofaktoren in der Bevölkerung zu reduzieren. So sollen insbesondere die im Mittel zu hohen Cholesterinwerte durch eine Beeinflussung der Ernährungsgewohnheiten der ganzen Bevölkerung reduziert werden. Wenn es gelingt, auf diese Weise die durchschnittlichen Cholesterinspiegel auch nur um 5% zu senken, so sollte sich daraus – in Analogie zu den medikamentösen Primärpräventionsstudien – eine Reduktion der Herzinfarkte um wenigstens 10% ergeben. Um über den Sinn einer Bevölkerungsstrategie entscheiden zu können, muss einerseits die Situation in der Schweiz kurz erläutert werden, andererseits der Nutzen diätetischer Massnahmen kritisch geprüft werden.

Die Situation in der Schweiz

Gemäss der MONICA-Stichprobe Waadt/Freiburg aus den Jahren 1984/85 weist auch die Schweizer Bevölkerung durchschnittlich ein *ungünstiges Lipidprofil* auf: Bei einem mittleren Gesamtcholesterinspiegel von rund 6,05 mmol/l hatten selbst Männer und Frauen mit «günstigem» Ernährungsverhalten Durchschnittswerte von 6,01 bzw. 5,85 mmol/l. Männer hatten mit 5,62 auch einen Gesamtcholesterin/HDL-Quotienten, der deutlich über dem erwünschten Wert von 5 lag.¹⁹

Die Schweiz gehört aber zu den Ländern mit einer verhältnismässig geringen koronaren Sterblichkeit.

Andere Länder mit ähnlichen durchschnittlichen Cholesterinwerten, z.B. Grossbritannien, haben eine rund doppelt so hohe koronare Mortalität. Besonders vorteilhaft erscheint die Situation für die Schweizer Frauen: nur in wenigen industrialisierten Ländern (Frankreich, Japan) sind Frauen einem noch geringeren Herzinfarktrisiko ausgesetzt. In der Schweiz sollen durch Herzinfarkt jährlich bei Männern etwa 20'000, bei Frauen etwa 3'500 Lebensjahre vorzeitig verloren gehen.⁵ Vergleichsweise dürften allerdings durch Verkehrsunfälle jährlich wesentlich mehr Lebensjahre verloren gehen.

Die Diskrepanz zwischen ungünstigen Lipidwerten und relativ geringer koronarer Mortalität ist nicht einfach zu deuten. Sie relativiert, mindestens für die Schweiz, die Zusammenhänge. Bei dieser Ausgangslage ist es besonders wichtig, den Nutzen einer Bevölkerungsstrategie (d.h. einer Modifikation der Ernährungsgewohnheiten) genau zu prüfen.

Tabelle 2: Wichtige gesättigte und ungesättigte Fettsäuren^{21,22}

Bezeichnung*	Ernährungsphysiologisch bedeutsame Fettsäuren**	Vorkommen z.B. in
Gesättigte	Myristinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure	tierischen, weniger auch in pflanzlichen Fetten
Einfach-ungesättigte n-9	Ölsäure, Eicosatriensäure	tierischen und pflanzlichen Fetten
Mehrfach-ungesättigte n-6	Linolsäure, Arachidonsäure	vielen pflanzlichen Ölen
n-3	Linolensäure, Eicosapentaensäure , Docosahexaensäure	einzelnen pflanzlichen Ölen, im «Fischöl»

* Die Fettsäuren werden gekennzeichnet durch die Zahl ihrer Kohlenstoff-Atome (z.B. C20), die Anzahl der Doppelbindungen (z.B. :5) und die Stellung der ersten Doppelbindung (vom Methylende der Fettsäure gerechnet: z.B. n-3). Statt «n» wird auch «**Ω**» verwendet.

** Die durch Fettdruck hervorgehobenen Fettsäuren sind die wichtigsten Ausgangssubstanzen für die biologisch wichtigen Eicosanoide (Prostaglandine usw.).

Lipidsenkung durch Diät

Mit einer Änderung der Ernährungsgewohnheiten soll die Lipidkonstellation gefährdeter Individuen *oder* der ganzen Bevölkerung «verbessert» werden.

Im Grunde genommen geht es aber darum, das koronare Risiko zu senken oder, noch besser, Morbidität und Mortalität insgesamt günstig zu beeinflussen.

In der Behandlung von Individuen, die hohe Gesamtcholesterin-Werte aufweisen, stellt die Diät ein Grundelement dar, dessen Wirkung überprüft wird und das allenfalls durch andere (insbesondere medikamentöse) Massnahmen ergänzt wird. Bei der individuellen Therapie ist somit gewährleistet, dass auf eine optimale Beeinflussung geachtet wird.

Anders bei der Bevölkerungsstrategie: es ist weder möglich noch sinnvoll, ständig bei der ganzen Bevölkerung Lipidwerte zu überprüfen. Der Nutzen der empfohlenen Diätmassnahmen sollte über jeden Zweifel erhaben sein. Es ist somit unerlässlich, die verschiedenen Prinzipien der heute empfohlenen Diätintervention genauer zu analysieren.

Fett- und Kalorienzufuhr

Nach Ansicht vieler Experten ist ein *Übermass an Kalorien und Fett* ganz wesentlich an der Entstehung der koronaren Herzkrankheit beteiligt.²⁰ Es gibt zudem eine Reihe von Argumenten dafür, dass die Fettzufuhr auf höchstens 30% der gesamten Kalorien beschränkt werden sollte.

Eine verhältnismässig fettarme Diät führt zu einer Abnahme der LDL-Cholesterinwerte und kann zu einer Abnahme allfälligen Übergewichts beitragen.

Soll nur der Fettanteil, nicht aber die Kalorienmenge reduziert werden, so müssen statt Fett vermehrt Kohlenhydrate zugeführt werden. Gegen dieses Vorgehen ist wenig einzuwenden; es ist allerdings möglich, dass so nicht nur die LDL-, sondern auch die HDL-Cholesterinwerte abnehmen. Als Alternative kommt in Frage, nur den Anteil an gesättigten Fettsäuren zu reduzieren und dafür z.B. mehrfach-ungesättigte Fettsäuren zu substituieren (siehe unten).

Über die in unserer Nahrung wichtigen Fettsäuren orientieren die Tabellen 2 und 3. In den folgenden Abschnitten wird die relative Bedeutung verschiedener Nahrungsbestandteile genauer untersucht.

Cholesterin

Die Empfehlung, cholesterinreiche Lebensmittel sparsam zu verwenden, wird oft als eines der wichtigsten Elemente der bevölkerungsbezogenen Prävention bezeichnet. Der Zusammenhang zwischen dem Cholesteringehalt der Nahrung und atheromatösen Gefässeränderungen ist mindestens im Tierversuch verhältnismässig gut dokumentiert.

Verschiedene Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass ein Teil der Menschen eine erhöhte Cholesterinzufuhr durch eine verminderte körpereigene Synthese von Cholesterin kompensiert. Personen, die auf eine fett- und cholesterinarme Diät mit einer deutlichen Abnahme ihrer Plasmacholesterinwerte reagieren (bzw. unter erhöhter Cholesterinzufuhr auch höhere Cholesterinspiegel haben), stellen offenbar die Minderheit dar.²³ Daraus ergibt sich die Frage, ob sich beim Gros der Bevölkerung eine verminderte Fett- und Cholesterinzufuhr überhaupt

nennenswert auf die Plasmaspiegel auswirkt. Denkbar ist jedoch, dass der Cholesteringehalt der Nahrung in erster Linie die *Atherogenität der postprandialen Lipoproteine* beeinflusst,²⁰ ohne notwendigerweise eine signifikante Veränderung der Plasmaspiegel hervorzurufen.

In diesem Zusammenhang interessiert das Resultat einer prospektiven Kohortenstudie bei 1824 Männern mittleren Alters, die während 25 Jahren beobachtet wurden: in der Gruppe mit dem höchsten Cholesterinkonsum war die kardiovaskuläre Mortalität um rund 50% höher als in der Gruppe mit dem niedrigsten Cholesterinkonsum. Ein Zusammenhang mit den Cholesterinspiegeln im Plasma konnte aber *nicht* festgestellt werden.²⁴

Interventionsstudien, in denen *nur* der Cholesteringehalt der Nahrung modifiziert wurde, sind nicht durchgeführt worden. In den vorliegenden Diätstudien wurde nicht nur eine Reduktion des Cholesteringehalts, sondern eine weitergehende Modifikation des Fettgehaltes der Ernährung angestrebt (siehe unten).

Somit ist die Annahme, eine Cholesterinrestriktion an sich hätte eine koronarpräventive Wirkung, zwar einleuchtend, jedoch nicht nachgewiesen. Zudem kann Cholesterin als Nahrungsbestandteil nicht isoliert betrachtet werden.

Cholesterinhaltige Nahrungsmittel enthalten zahlreiche andere Bestandteile, deren gesundheitliche Auswirkungen nicht vernachlässigt werden dürfen. Zuverlässige Informationen über den Gesamtnutzen oder -schaden der verschiedenen cholesterinhaltigen Nahrungsmittel liegen aber nicht vor.²⁵

Gesättigte Fettsäuren

Die Annahme, gesättigte Fettsäuren führten allgemein zu einer Zunahme der LDL-Cholesterinspiegel und zu atheromatösen Gefäßveränderungen, beruht in erster Linie auf Tierexperimenten. Aufgrund dieser Befunde hat man empfohlen, die Zufuhr gesättigter Fettsäuren auf 10% der Nahrungskalorien zu beschränken. Heute weiss man jedoch, dass einzelne gesättigte Fettsäuren, insbesondere *die Stearinsäure und Fettsäuren mit mittellangen Ketten, kaum zum Anstieg der Cholesterinwerte führen.*

Die meisten bisher publizierten Studien, die wesentlich auf einer *Diätintervention* beruhten, haben neben einer Restriktion des Cholesteringehaltes auch eine summarische Beschränkung der gesättigten Fettsäuren beinhaltet.

Nur *in einer einzigen Studie* (der «Oslo Diet and Antismoking»-Studie) konnte eine signifikante Verminderung des koronaren Erkrankungsrisikos nachgewiesen werden.

Die Rolle der gesättigten Fettsäuren muss differenzierter beurteilt werden. Einzelne Experten sehen heute das

Tabelle 3: Fettsäuregehalt verschiedener Fette und Öle (nach²²)

Überwiegend **gesättigte Fettsäuren** enthalten:

Milch - Fleisch von am Land lebenden Tieren - Leber - Eigelb - Kakaobutter - Kokosöl - Palmöl

Überwiegend **einfach-ungesättigte Fettsäuren** enthalten:

Olivenöl - Hühnerfett - Erdnussöl

Überwiegend **n-6-Fettsäuren** enthalten:

Distelöl - Maiskeimöl - Sonnenblumenöl

Überwiegend **n-3-Fettsäuren** enthalten:

Leinöl - «Fischöl»

Sowohl **n-6- als auch n-3-Fettsäuren** enthalten:

Hauptrisiko bei Fetten, die von am Land lebenden Säugetieren stammen.²⁵

In diesem Zusammenhang ist auch von Bedeutung, dass solche Fette (oder andere Fleischbestandteile) wahrscheinlich das Risiko erhöhen, an einem Kolonkarzinom zu erkranken.²⁶

Ungesättigte Fettsäuren

Mehrfach-ungesättigte Fettsäuren wie die Linolsäure werden heute aktiv als Bestandteile einer «gesunden» Ernährung propagiert; entsprechende Nahrungsmittel sind oft auch mit dem Hinweis auf den «günstigen Einfluss auf den Blutfettgehalt» versehen. Arbeiten aus den 60er Jahren hatten gezeigt, dass der Ersatz von gesättigten Fettsäuren durch mehrfach-ungesättigte Fettsäuren zu einer stärkeren Abnahme der Cholesterinspiegel führte als wenn statt gesättigten Fetten einfach-ungesättigte Fettsäuren, Kohlenhydrate oder Proteine gegeben wurden. Dieses Konzept ist allerdings in den letzten Jahren in Frage gestellt worden.

In mehreren Untersuchungen fand sich, dass die einfach-ungesättigte Ölsäure (z.B. im Olivenöl) zu einer ebenso starken Reduktion des LDL-Cholesterins führte wie die mehrfach-ungesättigte Linolsäure (die z.B. im Sonnenblumenöl besonders reichlich vorkommt).^{27,28}

Dies ist auch deshalb von Bedeutung, da immer wieder die Frage nach möglichen unerwünschten Wirkungen der Linolsäure (z.B. nach einer karzinogenen Wirkung hoher Dosen) gestellt wird. Jedenfalls wird geraten, nicht mehr

als 10% der Gesamtkalorien in Form von (n-6)-Fettsäuren (Definitionen siehe Tabelle 2) zu sich zu nehmen.

Trans-Isomere von ungesättigten Fettsäuren

Bei der Herstellung von Margarine werden Doppelbindungen an ungesättigten Fettsäuren mit einem Wasserstoffatom substituiert, um aus flüssigen Ölen feste Fette zu machen. Dabei entstehen grössere Mengen Trans-Isomere von einfach- oder mehrfach-ungesättigten Fettsäuren, die sonst in der Natur nur in kleinen Mengen vorkommen. Der Fettanteil der Margarine kann bis zu 35% solcher Trans-Isomere enthalten.

Es ist nicht klar, welche Bedeutung diesen Fettsäuren zukommt.

In einer Studie haben sie jedenfalls ähnlich wie gesättigte Fettsäuren zum Anstieg der LDL-Cholesterinspiegel, zusätzlich aber noch zu einer Abnahme des HDL-Cholesterins geführt.²⁹

Fischöl: n-3-Fettsäuren

Nachdem verschiedene epidemiologische Studien gezeigt hatten, dass Personen mit hohem Fischkonsum weniger an koronarer Herzkrankheit leiden, wurde in den letzten Jahren der gesundheitliche Nutzen von «Fischöl» intensiv untersucht. Fische enthalten langkettige, mehrfach-ungesättigte n-3-Fettsäuren, insbesondere Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure. Diesen Fettsäuren kommen plättchenhemmende, gefässerweiternde und entzündungshemmende Eigenschaften zu.

Die n-3-Fettsäuren senken die Plasma-Triglyzeride dosisabhängig. Die Cholesterinwerte werden meistens nicht stark beeinflusst; ein Anstieg oder eine leichte Abnahme des LDL-Cholesterins ist möglich.³⁰

Von besonderem Interesse ist eine Sekundärpräventionsstudie, in der neben anderen Diätmodifikationen auch der Einfluss von fetten Fischmahlzeiten geprüft wurde: 1015 Männer erhielten nach einem Herzinfarkt den Rat, jede Woche mindestens zweimal fetten Fisch zu essen (oder, wenn Fischmahlzeiten abgelehnt wurden, regelmässig Fischölkapseln einzunehmen). Als Kontrolle dienten zwei ähnlich grosse Gruppen, denen geraten wurde, ihren Fettkonsum einzuschränken bzw. täglich mindestens 18 g Getreidefasern zu sich zu nehmen.

Im Zeitraum von nur zwei Jahren hatten die «fischessenden» Männer im Vergleich mit den anderen Gruppen insgesamt eine signifikant verminderte Mortalität.³¹

Dieses Resultat ist umso bemerkenswerter, als im allgemeinen angenommen wird, Interventionen würden kaum innerhalb von wenigen Jahren zu signifikanten Veränderungen der Mortalität führen.

Obwohl auch die plättchenhemmende und eine mässige blutdrucksenkende Wirkung der n-3-Fettsäuren recht gut dokumentiert ist, beurteilen die meisten Experten den

Nutzen des Fischöls immer noch mit Zurückhaltung. Sicher passt die Wirkung der n-3-Fettsäuren nicht in das Konzept, dass die Cholesterinsenkung das wichtigste Element der koronaren Prävention wäre.

Kleie und andere Nahrungsfasern

Mindestens die Hälfte der Nahrungsfasern in Früchten, Hafer und Hülsefrüchten ist wasserlöslich; Weizenkleie ist dagegen weitgehend unlöslich. Wasserlösliche Fasern können zu einer Senkung der Cholesterinspiegel führen; der für diesen Effekt verantwortliche Mechanismus ist nicht genau bekannt.

Die lipidsenkende Wirkung von Haferkleie ist in mehreren Studien dokumentiert worden: so konnte z.B. gezeigt werden, dass die tägliche Einnahme von 56 bis 84 g Haferkleie im Vergleich mit Stärkemehl innerhalb von 6 Wochen zu einer signifikanten Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterinwerten führt.³² Nicht in dieser, aber in anderen Studien wurde allerdings auch eine Senkung der HDL-Cholesterinspiegel beobachtet.

Schliesslich ist eine Crossover-Studie zu erwähnen, in der sich kein nennenswerter Unterschied zwischen einer faserreichen Diät (mit Haferkleie) und einer mit geringem Fasergehalt fand. Die Autoren dieser Studie vermuten, die cholesterinsenkende Wirkung beider Diäten beruhe auf einem reduzierten Fettkonsum.³³

Allen Studien mit Nahrungsfasern ist gemeinsam, dass sie von verhältnismässig kurzer Dauer waren und in keinem Fall einen Einfluss auf die koronare Morbidität oder Mortalität nachgewiesen haben.

Knoblauch

Der in der Volksmedizin so beliebte Knoblauch ist möglicherweise nicht ganz wirkungslos. Dies ist jedenfalls das Resultat einer Doppelblindstudie, in der Knoblauchtabletten mit Placebo verglichen wurden: sowohl Gesamtcholesterin- als auch Triglyzeridwerte wurden in der mit Knoblauch behandelten Gruppe signifikant (um 12 bis 17%) gesenkt.³⁴ Ein Einfluss auf koronare Ereignisse ist aber auch hier nicht nachgewiesen.

Alkohol

Epidemiologische Untersuchungen lassen annehmen, dass Personen mit mässigem Alkoholkonsum *weniger* an Herzinfarkt erkranken als abstinente. Die «schützende» Wirkung des Alkohols beruht vermutlich auf der Tatsache, dass die HDL-Cholesterinwerte bei mässig Alkohol trinkenden Menschen höher sind.³⁵ Dass Alkoholkonsum mit höheren HDL-Cholesterinwerten assoziiert ist, konnte übrigens auch in der Westschweiz gefunden werden (19). Andererseits ist auch heute nicht klar, *wie* ein hoher HDL-Cholesterinspiegel gegen den Herzinfarkt schützen sollte; möglicherweise handelt es sich lediglich um einen

«Marker» und die Schutzwirkung beruht auf anderen Mechanismen. Auch ist zu bedenken, dass mit steigendem Alkoholkonsum die HDL-Cholesterinwerte wieder absinken und die Triglyzeridspiegel ansteigen.

Sicher ist jedenfalls, dass ein hoher Alkoholkonsum mit einer erhöhten Mortalität verbunden ist.

So besteht nach heutigem Wissen keine Grundlage für eine Empfehlung, Alkohol zu konsumieren.³⁵

Schlussfolgerungen

Je höher die Gesamtcholesterin- oder LDL-Cholesterinwerte, desto höher das Risiko, an einem Herzinfarkt zu erkranken: diese Aussage wird heute allgemein anerkannt. Mehrere Studien haben auch einen Nutzen lipidsenkender Medikamente in der Primär- und Sekundärprävention des Herzinfarkts gezeigt.

Es sind aber immer noch sehr viele Fragen offen. Die wichtigste lautet wohl: Ist mit lipidsenkenden Massnahmen auch eine Senkung der Mortalität insgesamt zu erreichen? Auch die Bedeutung von HDL-Cholesterin und Triglyzeriden ist noch nicht definitiv festgelegt.

Eine Bevölkerungsstrategie, die mit einer Änderung der Ernährungsgewohnheiten auf eine Senkung atherogener Plasmalipide abzielt, erscheint grundsätzlich sinnvoll. Leider muss unser Wissen über Diäteinflüsse – die notwendige Basis für eine Bevölkerungsstrategie – als völlig ungenügend bezeichnet werden. Es liegt *keine* Studie vor, in der mit einer lipidsenkenden Diät allein eine signifikante Verbesserung der koronaren Erkrankungshäufigkeit erreicht wurde. Viele Experten haben diesen Mangel erkannt und unterstreichen die Notwendigkeit neuer Studien.

So ist es zwar aus allgemein-medizinischen Gründen gerechtfertigt, zu einer Einschränkung der Kalorien- und Fettzufuhr zu raten. Übergewicht und ein Defizit an körperlicher Aktivität sind nicht nur für die Entstehung der koronaren Herzkrankheit, sondern für mehrere andere «Zivilisationskrankheiten» mitverantwortlich. Differenziertere Empfehlungen für die ganze Bevölkerung, die z.B. eine Modifikation der Zusammensetzung unserer Nahrungsfette beinhalten, entbehren jedoch einer genügenden wissenschaftlichen Grundlage. Welche Nahrung «gesund» und welche «nicht gesund» ist, lässt sich aus den verschiedensten Gründen nicht leicht festlegen. In diesem Sinne sollte auch das Cholesterin-Informationsprogramm der Schweizerischen Stiftung für Kardiologie, das in den Einzelheiten recht fragwürdige Empfehlungen enthält, neu überdacht werden.

Kommentare

Auch die Arbeitsgruppe Lipide der Schweizerischen Stiftung für Kardiologie hat ja festgehalten, dass es für einen erwachsenen Schweizer sinnvoll sei, gelegentlich seinen Cholesterinwert zu kennen. Darunter sind aber nicht systematische, spezifisch organisierte Screening-Programme zu verstehen, sondern das sogenannte «Incidental Screening». Das heisst: bei einem aus einem anderen Grund stattfindenden Arztbesuch wird bei einer erwachsenen Person, die noch nie eine Bestimmung des Gesamtcholesterins hatte, eine solche vorgenommen. Dadurch sollte auch das Kosten-Nutzenverhältnis um einiges günstiger zu liegen kommen. Gleichwohl bleibt abzuklären, ob durch das von der Hypertonieforschung her bekannte «Labelling» ohne therapeutische Konsequenzen eben doch Nachteile zu erwarten sind.

Die bei ähnlichen Lipidwerten bestehenden Unterschiede der koronaren Mortalität zwischen verschiedenen Ländern sind in der Tat frappant. Zurzeit sind mehrere Studien in diesem Bereich im Gange. Eine interessante Hypothese postuliert einen Zusammenhang mit der (je nach Land) unterschiedlichen Zufuhr von antioxidativen Vitaminen.

Erstes Gebot einer Ernährungsumstellung ist es, die (in der Schweiz zu hohe) Gesamtenergiezufuhr stark zu reduzieren; dabei soll auch die Fettzufuhr reduziert werden. Alles andere ist dann von sekundärer Bedeutung.

F. Gutzwiller

Diese fundierte und detaillierte Übersicht fasst Bekanntes und Akzeptiertes, aber auch Umstrittenes zum Thema «Lipide und koronare Herzkrankheit» zusammen.

Es werden die wichtigsten Ernährungsfaktoren, die die Serumlipide beeinflussen, besprochen. Obwohl nicht im Sinne einer «Pharma»-Kritik wird mit Recht die kritische Frage gestellt, ob es wissenschaftlich bewiesen sei, dass eine Ernährungsumstellung das Risiko einer koronaren Herzkrankheit verringert. Dieser Schluss muss aus zahlreichen indirekten Beweisen aus der Klinik, aus dem Labor und aus der Epidemiologie gezogen werden; eine prospektive beweiskräftige Studie ist bisher nicht veröffentlicht worden – sie wäre wahrscheinlich gar nicht durchführbar, weil einzelne Ernährungsfaktoren in einer frei lebenden Population nicht exakt umstellbar und erfassbar sind.

Der Autor zieht allerdings einige kritische Schlussfolgerungen, die im Raume stehen bleiben. Es wird zum ersten festgestellt, dass nicht gezeigt worden sei, dass eine Lipidsenkung die Gesamtmortalität vermindert. Die Verminderung der Gesamtmortalität ist in Ländern mit einer hohen Lebenserwartung als primäres Behandlungsziel in Frage zu stellen. Viel-

mehr sehen viele Ärzte die Aufgabe einer lipidsenkenden Therapie, vorzeitige Todesfälle infolge koronarer Herzkrankheit zu vermeiden.

Zweitens wird zwar eine allgemeine Empfehlung zu kalorien- und fettreduzierter Ernährung aus «allgemein-medizinischen Gründen» weitergegeben, aber das Cholesterin-Informationsprogramm der SSK, das ähnlich lautende Empfehlungen herausgegeben hat, wird kritisiert. Es ist richtig, dass die Ernährungsbroschüre des Cholesterin-Informationsprogramms im einzelnen problematisch ist; «empfehlenswert» oder «weniger empfehlenswert» bezieht sich natürlich nur auf «übliche» Mengen der erwähnten Nahrungsmittel. Als Verbesserung für die jetzt vorliegende qualitative Broschüre des Cholesterin-Informationsprogramms wird bald eine detailliertere quantitative Ernährungsbroschüre für Patienten mit erheblicher Hypercholesterinämie erschienen.

U. Keller

Bei der in dieser Übersicht zitierten Metanalyse der Studien zur Sekundärprophylaxe des Herzinfarktes¹³ sind Studien «vergessen» worden, die den Autoren offenbar nicht ins Konzept passten. Die diätetische Cholesterinsenkung in einer zusätzlichen Studie führte zu einer signifikanten Mortalitätszunahme.³⁶ Eine weitere Studie mit Niacin zeigte nach 5 Jahren keine Infarkt-Reduktion.³⁷ In der Praxis entscheidend wäre auch eine Mitberücksichtigung der nicht-kardialen Morbidität und Mortalität, was aber diese Metanalyse unterlässt.

Eine andere Metanalyse, die sich auf Diät-Studien beschränkte, zeigte eine statistisch knapp signifikante Infarkt-Reduktion, eine unveränderte Herztesrate und einen nicht-signifikanten Anstieg der nicht-kardialen Mortalität.³⁸

Ob eine diätetische Cholesterinsenkung gesamthaft von Vorteil ist, bleibt deshalb eine offene Frage oder eine Frage, die man aufgrund vorliegender Studien eher mit «Nein» beantworten muss.

J.Schmidt

Literatur

- 1 Lipid Research Clinics Program. JAMA 1984; 251: 371-4
- 2 Frick H et al. N Engl J Med 1987; 317: 1237-45
- 3 Castelli WP et al. JAMA 1986; 256: 2835-8
- 4 Martin MJ et al. Lancet 1986; 2: 933-6
- 5 Gutzwiller F et al. Schweiz Ärztezeitung 1989; 70: 1279-92
- 6 Pekkanen J et al. N Engl J Med 1990; 322: 1700-7
- 7 Rifkind BM in Stokes J, Mancini M (eds), Hypercholesterolemia - Clinical and Therapeutic Implications. 1988; New York, Raven Press, 59-70
- 8 Brown MS, Goldstein JL. Science 1986; 232: 34-47
- 9 Assmann G. Dtsch Ärztebl 1990; 87: 1358-82
- 10 Gordon DJ, Rifkind BM. Am J Cardiol 1989; 63: 48H-52H
- 11 Gordon DJ, Rifkind BM. N Engl J Med 1989; 321: 1311-6
- 12 Pocock SJ et al. Br Med J 1986; 292: 515-9
- 13 Roussouw JE et al. N Engl J Med 1990; 323: 1112-9
- 14 Carlson LA, Rosenhamer G. Acta Med Scand 1988; 223: 405-18
- 15 Canner PL et al. J Am Coll Cardiol 1986; 8: 1245-55
- 16 Ornish D et al. Lancet 1990; 336: 129-33
- 17 Cashin-Hemphill L et al. JAMA 1990; 264: 3013-7
- 18 Brown G et al. N Engl J Med 1990; 323: 1289-98
- 19 Marti B et al. Schweiz Med Wochenschr 1990; 120: 1976-88
- 20 Grundy SM. JAMA 1990; 264: 3053-9
- 21 Tschopp TB, Muggli R. Schweiz Med Wochenschr 1990; 120: 372-8
- 22 Nordoy A, Dyerberg J. J Intern Med 1989; 225 (Suppl 1): 1-3
- 23 Clifton PM et al. Arteriosclerosis 1990; 10: 394-401
- 24 Shekelle RB, Stamler J. Lancet 1989; 1: 1177-9
- 25 Willett W, Sacks FM. N Engl J Med 1991; 324: 121-3
- 26 Willett WC et al. N Engl J Med 1990; 323: 1664-72
- 27 Mensink RP, Katan MB. N Engl J Med 1989; 321: 436-41
- 28 Dreon DM et al. JAMA 1990; 263: 2462-6
- 29 Mensink RP, Katan MB. N Engl J Med 1990; 323: 439-45
- 30 Illingworth DR et al. J Intern Med 1989; 225 (Suppl 1): 91-7
- 31 Burr ML et al. Lancet 1989; 2: 757-61
- 32 Davidson MH et al. JAMA 1991; 265: 1833-9
- 33 Swain JF et al. N Engl J Med 1990; 322: 147-52
- 34 Mader FH. Arzneim Forsch 1990; 40: 1111-6
- 35 Steinberg D et al. Ann Intern Med 1991; 114: 967-76
- 36 Woodhill JM et al. Adv Exp Med Biol 1978; 109: 317-30
- 37 Detre KM, Shaw L. Circulation 1974; 50: 998-1005
- 38 Yusuf S, Furberg CD. in: Olsson AG et al., eds., Atherosclerosis. New York, Churchill Livingstone 1987

Mitarbeiter dieser Ausgabe:

Prof. Dr. F. Gutzwiller, Institut für Sozial- und Präventivmedizin der Universität, Sumatrastrasse 30, CH-8006 Zürich
Prof. Dr. U. Keller, Abteilung Endokrinologie & Stoffwechsel, Departement für Innere Medizin, Kantonsspital, CH-4031 Basel
Prof. Dr. W. Riesen, Institut für Klinische Chemie und Hämatologie, Kantonsspital, CH-9007 St.Gallen

Fragen zur Pharmakotherapie?

Vielleicht können wir Ihnen helfen. Unser Informationszentrum beantwortet Ihre Fragen vertraulich, speditiv und kostenlos.

info-pharma, Blumenaustrasse 7, 9500 Wil
Telefon 073 - 238-111 – Telefax 073 - 238-121

Telefon-Sprechstunden:

Montag 9-12, Mittwoch 14-17 und Freitag 9-12 Uhr.

Ihr freiwilliger Beitrag auf Postcheckkonto 90-36-1 hilft uns, diese Dienstleistung auszubauen.

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktion: Marianne Beutler, Hans Gammeter, Peter Ritzmann
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen,
Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 82.- (Studenten Fr. 41.-),
Zweijahresabonnement Fr. 142.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil, Telefon (073) 22 18 18
© 1991 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.