

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg

Fakultät Life Sciences

Studiengang Ökotrophologie

**Einfluss der Ernährung auf den  
reversen Cholesterintransport von High-Density-Lipoproteinen  
Mechanismen und empirische Belege für die Wirksamkeit aus kontrollierten Studien**

**Bachelorarbeit**

**Tag der Abgabe:**

28.08.2019

Betreuender Prüfer:

Prof. Dr. Jürgen Lorenz

**Vorgelegt von:**

Janina Köhler

Zweite Prüferin:

Prof. Dr. Sibylle Adam

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis, Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Physiologische Grundlagen des Lipid- und Cholesterinstoffwechsels.....</b>	<b>8</b>
2.1 Cholesterin: Funktionen und Verteilung im Organismus .....	8
2.2 Aufbau und chemische Eigenschaften .....	9
2.3 Biosynthese .....	9
2.4 Nahrungscholesterin .....	10
2.5 Fettverdauung und Absorption .....	12
2.6 Lipoproteine .....	13
2.7 Stoffwechsel- und Transportwege .....	16
2.7.1 Der exogene Stoffwechselweg.....	17
2.7.2 Der endogene Stoffwechselweg .....	17
2.7.3 HDL-Metabolismus und reverser Cholesterintransport.....	20
<b>3. Atherosklerose .....</b>	<b>23</b>
3.1 Pathogenese .....	23
3.1.1 Schritte der Atherogenese.....	24
3.1.2 Cholesterin-Metabolismus in Makrophagen und Schaumzellenbildung .....	26
3.1.3 Die Bedeutung von microRNAs .....	27
3.2 LDL-Cholesterin und Störungen des HDL-Stoffwechsels als Risikofaktoren .....	28
3.3 Protektive Mechanismen des RCT und HDL-Funktionalität .....	30
3.4 Therapie und Prävention .....	34
3.4.1 Ernährung und Lebensstil.....	34
3.4.2 Medikamente .....	36
<b>4. Methodik.....</b>	<b>37</b>
<b>5. Ergebnisse .....</b>	<b>39</b>
5.1 PICOR-Tabellen .....	39
5.2 Sekundäre Pflanzenstoffe und Antioxidantien .....	48
5.3 Fette, Öle und Nüsse .....	50
5.4 Sonstige Lebensmittel und Inhaltsstoffe.....	51
5.5 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	51
<b>6. Diskussion .....</b>	<b>54</b>
6.1 Stärken und Schwächen der Methoden.....	54
6.2 Bewertung der Ergebnisse und praktische Bedeutung.....	56
<b>7. Fazit und Ausblick.....</b>	<b>60</b>
<b>Zusammenfassung und Abstract.....</b>	<b>63</b>
<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>64</b>
<b>Eidesstaatliche Erklärung.....</b>	<b>71</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Chemische Struktur des Cholesterin in freier und veresterter Form .....	9
Abbildung 2: Schritte der Cholesterin-Biosynthese .....	10
Abbildung 3: Mechanismen der Cholesterinabsorption .....	13
Abbildung 4: Aufbau und Zusammensetzung der Lipoproteine.....	14
Abbildung 5: Überblick Hauptwege des Lipidstoffwechsels .....	16
Abbildung 6.: Der endogene Stoffwechselweg .....	17
Abbildung 7: Schritte des LDL-Rezeptor-Pathways .....	19
Abbildung 8: Übersicht der Cholesterin-Transportwege im Lipoproteinstoffwechsel.....	21
Abbildung 9: Entstehung von Plaques in verschiedenen Stadien der Atherosklerose.....	24
Abbildung 10: Cholesterin-Metabolismus in Makrophagen .....	26
Abbildung 11: microRNAs der Cholesterinhomöostase und Makrophagen-Aktivierung.....	27
Abbildung 12: Assoziation niedriger HDL-C-Konzentrationen mit dem KHK-Risiko .....	28
Abbildung 13: Cholesterin-Efflux und HDL-Biogenese .....	31
Abbildung 14: Fließdiagramm PubMed-Recherche .....	38
Abbildung 15: Ergebnisse der Studien – Verbesserung des Cholesterin-Efflux durch die Ernährung.....	52
Abbildung 16: : Effekt protektiver Ernährungsfaktoren auf die HDL-Funktionalität am Beispiel der VOHF-Studie – Ergebnisse und Wechselbeziehungen der einzelnen Komponenten .....	53

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammensetzung der Lipoproteine im Plasma.....	15
Tabelle 2: Einfluss von Lebensstilmodifikationen auf HDL-C .....	35
Tabelle 3: PICOR: Einfluss von sekundären Pflanzenstoffen auf HDL-Funktionen und den Cholesterin-Efflux .....	40
Tabelle 4: PICOR: Einfluss von Nüssen, Fetten und Ölen auf HDL-Funktionen und den Cholesterin-Efflux .....	45
Tabelle 5: PICOR: Einfluss sonstiger Ernährungsfaktoren auf HDL-Funktionen und den Cholesterin-Efflux .....	47

## Abkürzungsverzeichnis

ABCA1	ATP binding cassette transporter A1
ABCG1	ATP binding cassette transporter G1
Apo	Apolipoprotein
CEC	Cholesterol Efflux Capacity
CETP	Cholesterinestertransferprotein
CHD/KHK	Coronary Heart Disease/Koronare Herzkrankheit
CVD	Cardiovascular Disease (Kardiovaskuläre Erkrankung)
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
EAS	European Atherosclerosis Society
ER	Endoplasmatisches Retikulum
ESC	European Society of Cardiology
FVOO	Functional Virgin Olive Oil
FVOOT	Functional Virgin Olive Oil mit Thymian-Phenolen
HDL	High-density Lipoprotein
HDL-C	HDL-Cholesterin
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-Coenzym A
IMT	Intima Media Thickness
LCAT	Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase
LDL	Low-density Lipoprotein
LDL-C	LDL-Cholesterin
LDL-R	LDL-Rezeptor
LPL	Lipoproteinlipase
miRNAs	microRNAs
mRNA	messenger-RNA
MUFA	monounsaturated fatty acid (einfach ungesättigte Fettsäure)
NPC1L1	Niemann-Pick-C1-like protein1
VOO	Virgin Olive Oil
PCs	Phenolic Compounds
PON1	paraoxonase 1
PUFA	polyunsaturated fatty acid (mehrfach ungesättigte Fettsäure)
RCT	Reverser Cholesterintransport
SAA	Serum Amyloid A
SFA	saturated fatty acid (gesättigte Fettsäure)
SR-B1	scavenger receptor class B type 1
TG	Triacylglycerine
TMD	Traditionelle mediterrane Diät

### **Anmerkungen:**

- Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit auf die geschlechterspezifische Differenzierung verzichtet. Die gewählte Form bezieht sich auf Personen beiderlei Geschlechts und soll keine Benachteiligung der Frauen und Männer darstellen.
- Die Begriffe Cholesterin und Cholesterol werden synonym verwendet, genauso wie die Begriffe Apoprotein und Apolipoprotein sowie Triglyceride und Triacylglycerine.
- Englische Fachbegriffe, die im internationalen Kontext geläufig sind, werden bewusst nicht übersetzt.

## 1. Einleitung

Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie die Atherosklerose gehören zu den führenden Volkskrankheiten. Sie sind mit ca. 17 Millionen Sterbefällen pro Jahr die weltweit häufigste Todesursache und machen demnach etwa 31 Prozent aller globalen Sterbefälle aus (WHO, 2017). In Deutschland verstarben allein im Jahr 2016 ca. 338.700 Menschen an solchen Erkrankungen; das sind etwa 37 % aller Sterbefälle (Statistisches Bundesamt, 2018).

Atherosklerose entwickelt sich über Jahre hinweg und zeichnet sich durch herdförmige Fettablagerungen (Plaques) in den Gefäßwänden aus. Neben verschiedenen Risikofaktoren (z.B. ungesunde Ernährung, Rauchen, Bewegungsmangel, Adipositas, Diabetes mellitus etc.), können vor allem Störungen des Lipid- und Cholesterinstoffwechsels als Ursache für die Entstehung von Atherosklerose und deren Folgeerkrankungen angesehen werden (Vaupel, Schaible & Mutschler, 2015, S. 296).

Lebensstilbezogene und medikamentöse Maßnahmen zielen i.d.R. auf eine Senkung des LDL-C (low-density lipoprotein-Cholesterin)-Plasmaspiegels sowie eine Steigerung des HDL (high-density lipoprotein)-C-Spiegels ab (Catapano et al., 2016). Bereits die Framingham Heart Study führte zu der Annahme, dass HDL vor koronarer Herzkrankheit schützen können (Gordon et al., 1977). Im Gegensatz zu hohen LDL-C-Plasmakonzentrationen, die mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert sind, korreliert HDL-C invers mit dem Risiko (Gordon et al., 1989; Assmann et al., 1996).

Aktuellen Studien zufolge scheint aber nicht nur die Quantität von HDL im Blut, sondern vor allem die Qualität und Funktionalität des Lipoproteins entscheidend für die atheroprotektive Wirkung zu sein (Sacks & Jensen, 2018). So werden dem HDL diverse biologische Funktionen im reversen Cholesterintransport (RCT) zugeschrieben. Der RCT ist ein Mechanismus zum Rücktransport überschüssigen Cholesterins aus der Peripherie (z.B. Makrophagen in der Gefäßwand) zur Leber. Das Transportprotein HDL ist dabei der wichtigste Akteur. Durch die Interaktion mit anderen Membran-, Transport- und Rezeptormolekülen bewirkt HDL einen Efflux von Cholesterin aus Makrophagen und Schaumzellen und wirkt so Atherosklerose entgegen (Parhofer, 2012).

Neben der Kapazität, Cholesterin aus Makrophagen aufzunehmen, besitzt HDL u.a. antioxidative, antiinflammatorische und vasoprotektive Eigenschaften (Millar, Duclos, & Blesso, 2017).

Aus diesem Grund konzentrieren sich neuere Therapieansätze inzwischen vermehrt auf die Beeinflussung des reversen Cholesterintransports und der HDL-Funktionalität (März et al., 2017).

Allerdings bestehen in Bezug auf die komplexen Mechanismen des RCT nach wie vor Verständnislücken, was die Entwicklung zielgerichteter pharmazeutischer Wirkstoffe erschwert. So mussten beispielsweise mehrere Studien zu sogenannten *CETP-Hemmern* aufgrund mangelnder Wirksamkeit oder Mortalitätszunahme abgebrochen werden (Overbeck, 2017).

Die Ernährung stellt eine potenzielle Alternative dar, um Lipidprofile zu regulieren, den HDL-Status und andere Komponenten des RCT zu verbessern sowie den Cholesterin-Efflux zu steigern. Bestimmte Ernährungsformen, Lebensmittel und Nutrazeutika könnten somit ergänzend in der Prävention und Therapie atherosklerotischer Erkrankungen eingesetzt werden (Farrer, 2018). Diskutiert werden Lebensmittel, Diäten und Ernährungswirkstoffe, denen allgemein eine gesundheitsfördernde Wirkung in Bezug auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Fettstoffwechselstörungen zugesprochen wird. Dazu zählen u.a. ungesättigte Fettsäuren, die mediterrane Kost sowie sekundäre Pflanzenstoffe. Genauer sind das Polyphenole, Carotinoide und Phytosterole (Deutsche Gesellschaft für Ernährung, 2014; Körber, 2018, S. 400–402).

Ziel dieser Arbeit ist, auf der Grundlage strukturierter Literaturrecherche und evidenzbasierter Medizin die Wirksamkeit der Ernährung auf den reversen Cholesterintransport sowie auf die Funktionalität von HDL zu untersuchen und zu evaluieren. Der Literaturüberblick beschränkt sich dabei auf randomisierte kontrollierte Studien.

Ausgehend von den Ergebnissen soll die Arbeit weiterführend beantworten, inwiefern bestimmte Ernährungsformen bzw. nutritive Stoffe als eine Alternative zu Medikamenten angesehen werden können. Zudem stellt sich die Frage, ob die Ernährung eventuell sogar eine Rückbildung atherosklerotischer Plaques bewirken kann.

Die Arbeit gliedert sich in sieben Teile: In Kapitel 2 werden zunächst die theoretischen Grundlagen, Prozesse sowie beteiligten Enzyme und Faktoren des Cholesterin- und Lipoproteinstoffwechsels dargestellt und erläutert. Darüber hinaus wird in Kapitel 3 thematisiert, wie Atherosklerose entsteht und welche Rolle der reverse Cholesterintransport dabei spielt. Auch Zusammenhänge mit der Ernährung werden hergestellt. Der darauf folgende Abschnitt (Kapitel 4) dokumentiert die Methodik und zeigt die Vorgehensweise bei der Literaturrecherche, bei der Auswahl der Studien sowie bei der wissenschaftlichen Untersuchung und Bewertung der Studienergebnisse. In Kapitel 5 werden die Ergebnisse vorgestellt. PICOR-Tabellen stellen eine Übersicht der verwendeten Studien dar. Im Anschluss erfolgt in Kapitel 6 eine Diskussion der Ergebnisse und deren Einordnung in den ernährungsmedizinischen Kontext. Es wird sich mit der Forschungsfrage auseinandergesetzt, inwiefern Ernährungsfaktoren den reversen Cholesterintransport und -Efflux beeinflussen und eine vasoprotektive Wirkung entfalten können – auch im Hinblick auf die Prävention und Behandlung von Atherosklerose. Die Arbeit schließt mit einem Fazit und kurzen Ausblick für zukünftige Forschungen.

## 2. Physiologische Grundlagen des Lipid- und Cholesterinstoffwechsels

Der Cholesterinstoffwechsel steht in Wechselbeziehung mit zahlreichen metabolischen Prozessen im Organismus. Der Fokus der folgenden Kapitel liegt auf dem Cholesterin sowie dessen Funktionen und Stoffwechselwegen. Diese sind eng mit dem Metabolismus der verschiedenen Lipoproteine verknüpft, da sie die Transportsubstanz für Cholesterin bilden. Zusätzlich werden Regulationsmechanismen zur Aufrechterhaltung der Cholesterinhomöostase aufgezeigt. Störungen des Gleichgewichts fördern die Entstehung von Atherosklerose, die in Kapitel 3 näher beleuchtet wird.

### 2.1 Cholesterin: Funktionen und Verteilung im Organismus

Cholesterin (engl. Cholesterol) ist eine fettähnliche Substanz und gehört zu der Gruppe der Steroide; genauer zu den Sterinen. Es wird ausschließlich in tierischen Organismen synthetisiert. Im Pflanzenreich findet man sogenannte Phytosterine, die der Cholesterinstruktur ähneln, aber nicht dessen Wirkung entfalten. Cholesterin wird hauptsächlich in der Leber gebildet und mithilfe von Lipoproteinen zu den Zielorganen und -geweben transportiert. Als wichtiger Bestandteil von Zellmembranen lagert es sich zwischen die Fettsäuren der Membranlipide. Zudem bildet es den Ausgangspunkt und Grundbaustein für die Biosynthese von (Vaupel & Biesalski, 2018, S. 130; 140):

- **Steroidhormonen** (z.B. Mineralkortikoide, Glukokortikoide, Cortison sowie die Sexualhormone Androgen, Progesteron und Östrogen)
- **Vitamin D<sub>3</sub>**
- **Gallensäuren** (für die Lipidverdauung essentiell)

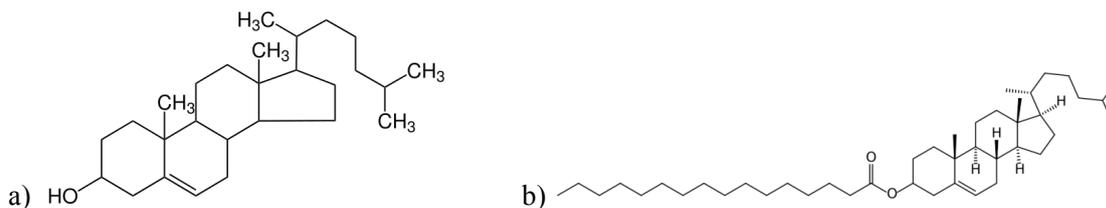
Durch die Aufnahme von Nahrungscholesterin oder die endogene Neusynthese aus Acetyl-CoA häufen periphere Zellen Cholesterin an. Ein paar von ihnen besitzen Mechanismen, überschüssiges Cholesterin zu katabolisieren. Steroidhormon produzierende Zellen können Cholesterin in Glukokortikoide, Östrogen, Testosteron, etc. überführen. Intestinale Zellen, Sebozyten und Keratinozyten können es in das Darmlumen oder an die Hautoberfläche absondern und dadurch eliminieren. Die meisten Zellen sind jedoch auf den reversen Cholesterintransport angewiesen, damit der zelluläre Cholesteringehalt abnimmt. Dabei wird überschüssiges Cholesterin mithilfe von Lipoproteinen aus der Peripherie zurück zur Leber transportiert, wo es zu Gallensäure umgewandelt und anschließend ausgeschieden oder für die Fettverdauung wiederverwertet wird (Feingold & Grunfeld, 2018).

Unter Steady-state-Bedingungen scheidet der Körper täglich etwa 1200 mg Sterole aus.

Dementsprechend nimmt er über die Nahrung ca. 300 mg auf und synthetisiert selbst 900 mg neu (Kostner et al., 2007, S. 28).

## 2.2 Aufbau und chemische Eigenschaften

Cholesterin ist ein C<sub>27</sub>-Steroid und gehört zu der Untergruppe der Sterine. Der chemische Aufbau entspricht einem Steran-Ringsystem, d.h. einem Molekülgerüst aus drei Sechseringen und einem fünfgliedrigen Ring. Cholesterin ist chemisch gesehen ein polyzyklischer, ungesättigter Alkohol und muss daher genau genommen als Cholester-ol bezeichnet werden (Holtmeier, 2013, S. 13 f.). Im Organismus liegt Cholesterin entweder in freier Form (etwa 30 %) oder in einer Veresterung mit Fettsäuren (etwa 70%) vor (siehe Abbildung 1). Für die Umwandlung von Cholesterin in Cholesterinester ist im Blut das Enzym Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT) zuständig. In den Zellen des extrahepatischen Gewebes werden die Cholesterinester durch die Acetyl-CoA-Cholesterol-Acyltransferase (ACAT) synthetisiert (Richter & Schwandt, 2001, S. 137). Cholesterin ist der Ausgangspunkt der Steroidhormon-Synthese. Steroide sind Derivate des Cholesterins und weisen das gleiche charakteristische Ring-Gerüst auf. Je nach Art und Anzahl der funktionellen Gruppen (Hydroxy- und Oxo-Gruppen), Alkyl-Ketten und C=C-Doppelbindungen entstehen unterschiedliche Steroid-Hormone: z.B. Cortisol, Corticosteron, Aldosteron, Testosteron, Progesteron und Östrogen (Mortimer & Müller, 2015, S. 567).



**Abbildung 1: Chemische Struktur a) freies Cholesterin:** Polyzyklischer, ungesättigter Alkohol mit einem Gerüst aus 27 Kohlenstoffatomen **b) Cholesterin in veresteter Form:** Verknüpfung mit Fettsäuren (<https://www.differencebetween.com/difference-between-cholesterol-and-vs-cholesteryl-ester/>)

## 2.3 Biosynthese

Cholesterin ist ein essentieller Bestandteil von Zellen und übernimmt zahlreiche Funktionen und Aufgaben im menschlichen Organismus. Aus diesem Grund sind viele Zellen (z.B. Enterozyten, Zellen der Nebennierenrinde und Haut) in der Lage, Cholesterin selbst herzustellen. Hauptsächlich erfolgt die Biosynthese jedoch in den Hepatozyten der Leber mit Acetyl-CoA als Ausgangsstoff. Dabei werden täglich etwa 11-13 mg Cholesterin/kg Körpergewicht produziert. Insgesamt entspricht die Menge ungefähr 900 mg Cholesterin, welches über die Galle in das Darmlumen abgegeben wird (Vaupel & Biesalski, 2018, S. 140).

Die Synthese ist einem zirkadianen Rhythmus angepasst. Um 12 Uhr ist sie am geringsten, um 24 Uhr maximal (Kostner & März, 2001, S. 24).

Zahlreiche Enzyme sind an der Synthese beteiligt. Eine Schlüsselrolle mit regulatorischer Funktion nimmt die 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase) ein. Die wichtigsten Reaktionen sind in Abbildung 2 dargestellt. Sie lassen sich grob in drei Schritte gliedern (Vaupel et al., 2015, S. 372):

1. Bildung von HMG-CoA aus aktivierter Essigsäure (Acetyl-CoA)
2. Reduktion von HMG-CoA zu Mevalonat
3. Umwandlung in Cholesterin über verschiedene Zwischenstufen und Squalen

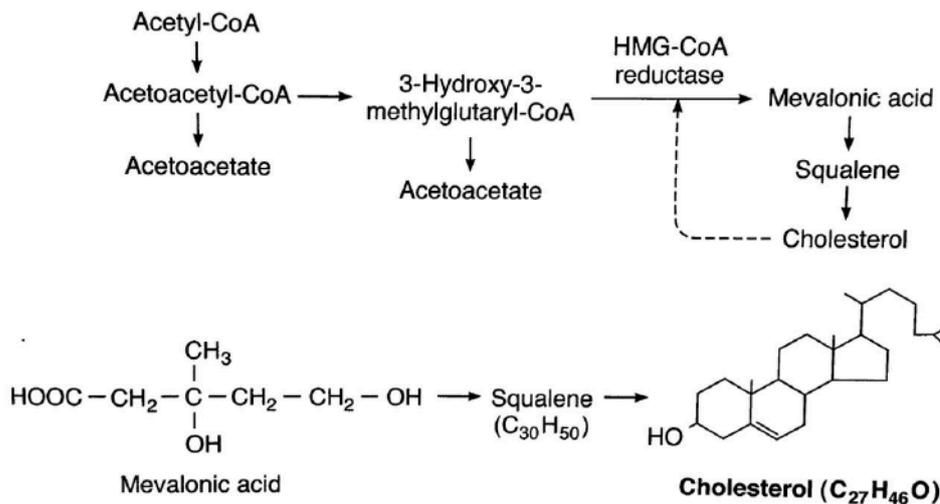


Abbildung 2: Schritte der Cholesterin-Biosynthese (Barrett & Ganong, 2010, S. 27).

Die Biosynthese bringt als Ergebnis nicht nur Cholesterin hervor, sondern auch verschiedene Zwischenprodukte, welche die Zelle nutzen kann. Im Mevalonatstoffwechsel entstehen Intermediate, die beispielsweise Bausteine des Ubichinons und Dolichols bilden oder auch in t-RNAs und Häm A zu finden sind (Kostner & März, 2001, S. 24).

## 2.4 Nahrungscholesterin

Auch über die Nahrung können Menschen Cholesterin aufnehmen. Laut ausgewählter Verzehrsstudien in Deutschland (u.a. Nationale Verzehrsstudie I+II, Sächsische Verzehrsstudie, EPIC-Studie) liegt die mittlere tägliche Cholesterinzufuhr bei Frauen zwischen 256 mg und 485 mg. Bei Männern sind es zwischen 335 mg und 584 mg (Deutsche Gesellschaft für Ernährung, 2015, S. 7 f.). In der EPIC-Studie (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) wurde außerdem untersucht, über welche Lebensmittel Menschen Cholesterin und weitere Fettkomponenten aufnehmen. In Deutschland (EPIC-Heidelberg und Potsdam) sind vor allem die Lebensmittelgruppen Fleisch und Fleischerzeugnisse, Milchprodukte, Eier und Eiprodukte sowie Butter und Kuchen zu nennen (Linseisen et al., 2009).

Cholesterin kommt ausschließlich in tierischen Lebensmitteln vor. Der Gehalt ist unterschiedlich hoch, wie folgende Beispiele zeigen (Gehalt pro 100 g Lebensmittel): Hühnerei 550 mg, Rinderle-

ber 265 mg, Rindfleisch 120 mg, Geflügel 80 mg, Butter 240 mg, Vollmilch 10 mg, Schnittkäse (45% F.i.Tr.) 110 mg, Kabeljau 50 mg (Kasper & Burghardt, 2009, S. 26).

Das Gegenstück zum Cholesterin im Pflanzenreich sind die Phytosterole (auch Phytosterine genannt), welche zu den sekundären Pflanzenstoffen gehören. Sie kommen in Pflanzenfetten wie Sonnenblumen-, Maiskeim-, Soja- und Rapsöl vor (Kasper & Burghardt, 2009, S. 29).

Des Weiteren werden sie in sogenannten „Functional Foods“ eingesetzt, wie z.B. in speziellen Margarinesorten. Phytosterolen wird eine cholesterinsenkende Wirkung zugeschrieben, indem sie die Aufnahme von Cholesterin aus dem Intestinum hemmen. Die Wirkung von Phytosterolen ist wissenschaftlich jedoch noch nicht ausreichend gesichert (Mathias, 2015, S. 35).

Eine erhöhte exogene Cholesterinzufuhr führt i.d.R. zu einer verminderten Eigensynthese, wodurch die Cholesterin-Homöostase aufrechterhalten wird. Der Feedback-Mechanismus besteht in der Inhibition des Synthese-Enzyms HMG-CoA-Reduktase. Umgekehrt steigt die endogene Synthese bei einer geringen Aufnahme von Nahrungscholesterin. Der Regulationsmechanismus wird durch die Aufnahme der Chylomikronen-Remnants durch den ApoE-Rezeptor bzw. die Aufnahme von LDL ausgelöst. Folglich lässt sich die Cholesterinkonzentration im Serum auch durch eine starke Reduktion des Nahrungscholesterins nur mäßig beeinflussen (10-15%). Eine Ausnahme bilden „Cholesterin-sensitive“ Personen (Vaupel & Biesalski, 2018, S. 140).

Jahrelang war man der Auffassung, dass Nahrungscholesterin zu ungünstigen Cholesterinspiegeln im Blut führe und sich dadurch das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse erhöhe. Aus diesem Grund sind in der Literatur häufig Richtwerte zur maximalen täglichen Aufnahmemenge zu finden. Diese liegt für gesunde erwachsene Individuen bei etwa 300 mg/Tag (Vaupel & Biesalski, 2018, S. 140). Ebenso empfiehlt z.B. die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), max. 3 Eier pro Woche zu verzehren (DGE „Ernährungskreis“, o. J.). Forscher und Experten scheinen sich zunehmend von derartigen Empfehlungen zu entfernen, wobei das Thema nach wie vor kontrovers diskutiert wird. Eine Meta-Studie zum Thema *Dietary cholesterol and cardiovascular disease* kam zu gemischten und uneindeutigen Ergebnissen (Berger et al., 2015). Die American Heart Association hat ihre Empfehlungen zur maximalen Cholesterinzufuhr von 300 mg/d inzwischen aus ihren Leitlinien gestrichen (Clayton, Fusco & Kern, 2017). Es ist jedoch anzumerken, dass cholesterinreiche Lebensmittel häufig auch reich an gesättigten Fettsäuren sind, welche wiederum mit dem kardiovaskulären Risiko assoziiert sind. Es scheint also eher die Qualität der Nahrungsfette entscheidend zu sein, als das darin enthaltene Cholesterin (Soliman, 2018). Hinzu kommen zahlreiche andere Ernährungsfaktoren, welche die Cholesterinkonzentrationen im Serum beeinflussen können. Dazu zählen neben gesättigten Fettsäuren z.B. auch Transfettsäuren, lösliche Ballaststoffe und die totale Cholesterinaufnahme (Grundy, 2016).

## 2.5 Fettverdauung und Absorption

Fette stellen für die Verdauung ein besonderes Problem dar, weil sie schlecht wasserlöslich sind. Die Fettverdauung fängt im Magen an, wo bereits 10-30% der Nahrungsfette (bestehend aus ca. 90% Triacylglycerinen sowie Cholesterin, Cholesterinestern, Phospholipiden und fettlöslichen Vitaminen) gespalten werden. Durch die Magenperistaltik werden die Nahrungslipide mechanisch in kleine Tröpfchen zerlegt. Eine säurestabile Lipase aus den Zungendrüsen und den Hauptzellen des Magens beginnt mit der Spaltung. (Faller & Schünke, 2016, S. 489).

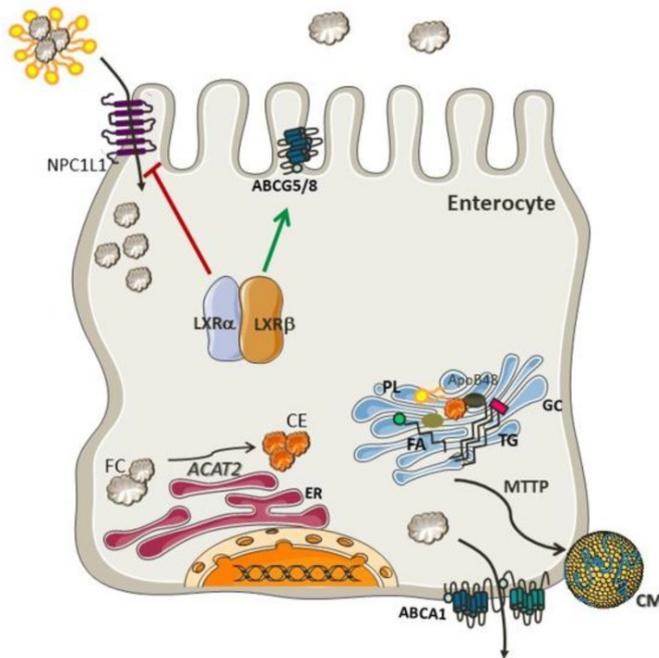
Im Zwölffingerdarm (Duodenum) wird die Fettverdauung effektiv fortgesetzt. Damit lipidspaltende Enzyme der Bauchspeicheldrüse wirken können, müssen die Fette zunächst weiter emulgiert werden. Eine besondere Rolle kommt hierbei der Gallenflüssigkeit zu; sie wird von der Leber sezerniert und enthält Gallensäuren, welche die Fette emulgieren, indem sie feine Fetttröpfchen ummanteln. Dadurch vergrößert sich das Oberflächen-Volumenverhältnis, sodass die Fettmoleküle für die lipidspaltenden Enzyme besser zugänglich werden. Pankreaslipasen, Cholesterolesterasen und Phospholipasen spalten die Fettpartikel per Hydrolyse. Durch Wechselwirkung mit den Gallensalzen formieren sich die Lipolyseprodukte spontan zu Mizellen. Unter Mizellen versteht man winzige Fettkügelchen mit einer hydrophilen Verpackung und einem Durchmesser von 3-10 nm. Diese wandern nun zur Bürstensaummembran des Epithels, wo sie in die Enterozyten aufgenommen werden (Vaupel & Biesalski, 2018, S. 140).

Kurz- und mittelkettige freie Fettsäuren können nach der Absorption direkt an das Blut der Pfortader überführt werden, während langkettige Fettsäuren zunächst erneut zu Triacylglycerolen und Cholesterin re-verestert werden. Mit einer Eiweißhülle versehen, gelangen sie als Chylomikronen in die Lymphe und von dort aus in den Blutkreislauf (Walzog & Fandrey, 2018, S. 526).

Die übrig gebliebenen Gallensalze der Mizellen gelangen vom Darmlumen zum unteren Teil des Ileums, wo sie größtenteils rückabsorbiert und über den enterohepatischen Kreislauf die Leber erreichen. Dort können sie wiederverwendet werden (Silbernagl, 2012, S. 266).

Auf zellulärer Ebene existieren genauer noch weitere Mechanismen, die es dem Körper ermöglichen, freie Cholesterinmoleküle aus dem Darmlumen in die Enterozyten aufzunehmen: Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), ein Transporter der Niemann-Pick-C1-Proteine ist für die regulierte Absorption von Cholesterin zuständig. Der genaue Ablauf ist in Abbildung 3 dargestellt. Das von Mizellen transportierte freie Cholesterin dringt über NPC1L1 in den Enterozyt ein und wird im endoplasmatischen Retikulum von der ACAT verestert. Cholesterinester sowie Triacylglycerine und Apolipoprotein B-48 werden im Golgi-Apparat weiter prozessiert und in Chylomikronen verpackt, die dann in das Lymphsystem abgegeben werden. Überschüssiges freies Cholesterin gelangt über den Transporter ATP-binding cassette transporters sub-family G member 5 (ABCG5) oder member 8 (ABCG8) zurück in das intestinale Lumen. Der Cholesterin-Efflux kann außerdem

ABCA1-vermittelt erfolgen, was eine Akkumulation von Cholesterin in den Enterozyten vorbeugt. Die Aktivität und Expression der Transportproteine wird von Liver X Receptor  $\alpha$  (LXR $\alpha$ ) und Liver X Receptor  $\beta$  (LXR $\beta$ ) gesteuert, welche als Cholesterin-Sensoren fungieren. Beide Isoformen induzieren eine Cholesterin-Exkretion, indem sie NPC1L1 hemmen und ABCG5, ABCG8 sowie ABCA1 aktivieren (Afonso et al., 2018; Yu et al., 2019).



**Abbildung 3: Mechanismen der Cholesterinabsorption** (Afonso et al., 2018)

## 2.6 Lipoproteine

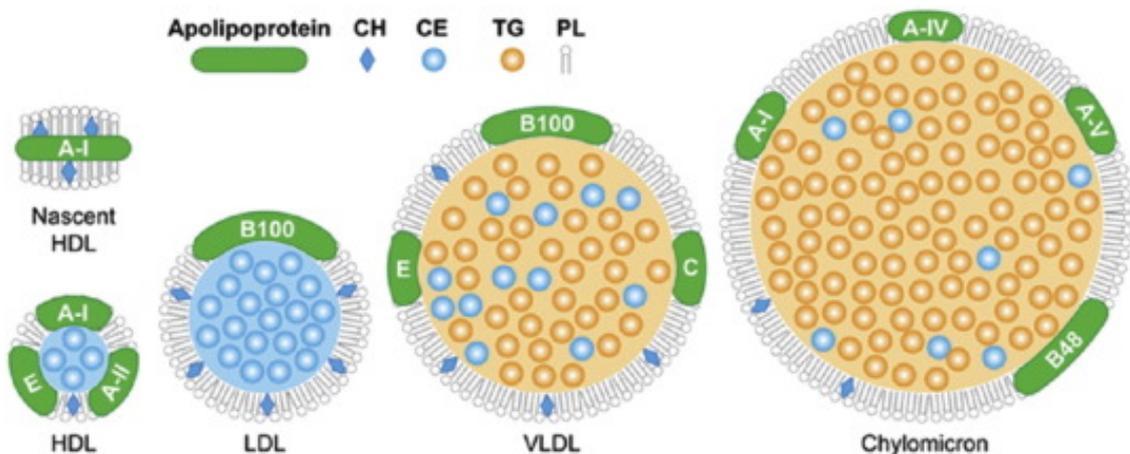
Lipide besitzen hydrophobe Eigenschaften und sind daher in wässrigen Lösungen nur schwer löslich. Freie Fettsäuren werden daher an Albumin gebunden, während Cholesterin, Triglyceride und Phospholipide in Form von sphärischen (kugelförmigen) Lipoprotein-Komplexen durch das Blut transportiert werden. Die Hauptaufgabe übernehmen dabei die Apolipoproteine (Trägerproteine), welche den Eiweißanteil der Lipoproteine ausmachen. Sie binden an Cholesterin und Triacylglycerine und befördern sie so zu den Zielgeweben, wo sie verbraucht, gespeichert oder abgebaut werden (Barrett & Ganong, 2010, S. 24).

Lipoproteine bestehen aus einem Protein- und einem Lipidanteil. Der Aufbau ist in Abbildung 4 dargestellt. Die Hülle bilden amphiphile Phospholipide, wobei die polaren Kopfgruppen nach außen und die apolaren Acylketten nach innen zeigen. In die Schicht ist freies Cholesterin eingelagert. Der hydrophobe Kern setzt sich aus Triacylglycerinen und Cholesterinestern zusammen, die Apoproteine befinden sich an der Oberfläche der Phospholipidschicht. Sie halten den Komplex zusammen und machen ihn wasserlöslich (Kostner & März, 2001, S. 10).

Neben ihrer Funktion als Transportsubstanz fungieren Apolipoproteine als Aktivatoren oder Hemmstoffe von Enzymen sowie als Liganden von Rezeptoren. Durch die Bindung an Rezeptoren nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip ermöglichen sie die Aufnahme von Lipoproteinen in die Zellen. Es gibt verschiedene „Apo-Typen“, die jeweils spezifische Funktionen aufweisen und in Verbindung mit bestimmten Lipoproteinklassen vorkommen (Vaupel & Biesalski, 2018, S. 136). Lipoproteine haben keine starre Struktur und können Lipide und Apolipoproteine auf- und abgeben sowie untereinander tauschen. Des Weiteren unterscheiden sie sich in ihrer Größe, Dichte, ihrem Protein- und Lipidanteil, Bildungsort sowie ihren Aufgaben im Organismus. Anhand der Dichte lassen sie sich in verschiedene Klassen differenzieren:

- |  |   |                  |
|--|---|------------------|
| 1. Chylomikronen                           | } | triglycerinreich |
| 2. VLDL (Very Low Density Lipoproteine)    |   |                  |
| 3. IDL (Intermediate Density Lipoproteine) |   |                  |
| 4. LDL (Low Density Lipoproteine)          | } | cholesterinreich |
| 5. HDL (High Density Lipoproteine)         |   |                  |

In der Literatur wird häufig als zusätzliche Klasse Lipoprotein (a) aufgeführt. Darauf wird in dieser Arbeit jedoch nicht näher eingegangen.



**Abbildung 4: Aufbau und Zusammensetzung von Lipoproteinen**  
 (<https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0169409X16301302-gr1.jpg>)

Die Klassifikation erfolgt im Labor mittels Ultrazentrifugation, bei der die Serum-Lipoproteine aufgrund ihrer unterschiedlichen chemischen Zusammensetzung und somit ihrer Dichte getrennt werden. Eine andere Methode zur Charakterisierung des Dichtegradienten liefert die Lipoprotein-elektrophorese, bei der die Teilchen-Komplexe nach ihrer elektrischen Ladung aufgespalten werden. Die Lipoproteinklassen lassen sich zudem in weitere Subklassen einteilen. Allgemein lässt sich sagen, dass mit zunehmender Dichte parallel auch der Proteingehalt steigt, während der Lipi-

danteil abnimmt. Demnach ist der Fettgehalt in den VLDL hoch (ca. 90%) und in HDL niedrig (ca. 50%). Gleichzeitig nimmt die Partikelgröße von den Chylomikronen zu den HDL hin ab (Walzog & Fandrey, 2018, S. 270).

Die Zusammensetzung der Lipoproteine hängt eng mit deren Funktion zusammen: Chylomikronen, Chylomikronen-Remnants („Reste“), VLDL und IDL transportieren vor allem Triacylglycerine. LDL und HDL befördern hingegen bevorzugt Cholesterin (Lückerath & Müller, 2011, S. 38). Einen Überblick über die verschiedenen Lipoproteine und deren Zusammensetzung zeigen Tabelle 1 sowie Abbildung 4.

**Tabelle 1: Zusammensetzung der Lipoproteine** (modifiziert nach Walzog & Fandrey, 2018, S. 542)

Lipoprotein	Dichte (g/cm <sup>3</sup> )	Größe (nm)	Zusammensetzung (%)				Wichtigste Apoproteine
			Cholesterin/-ester	Triacylglycerine	Phospholipide	Protein	
Chylomikronen	<0,95	75-1200	4-8	84-89	7-9	1,5-2,5	AI, B48, CII+III, E
„Remnants“		50-100	13	50-70	15-18	5-7	E
VLDL	<1,006	30-80	15-25	50-65	15-20	5-10	B100, CII+III, E
IDL	1,006-1,019	25-40	30	30	22	15-20	B100, CIII, E
LDL	1,019-1,063	17-25	42-50	7-10	15-20	20-25	B100
HDL	1,063-1,210	2-10	15-16	3-5	22-35	40-55	AI, III+IV, CIII, D

Die Hauptfunktionen (Lückerath & Müller, 2011, S. 38; Walzog & Fandrey, 2018, S. 541 f.) Syntheseorte (Vaupel et al., 2015, S. 372 f.) und Lebensdauer (Richter & Schwandt, 2001, S. 139 f.) der einzelnen Lipoproteine sind im folgenden Abschnitt aufgeführt:

*Chylomikronen* entstehen in den Enterozyten der Darmmukosa und dienen dazu, die peripheren Gewebe mit den resorbierten Nahrungslipiden, insbesondere Triacylglycerinen (TG) und Cholesterin, zu versorgen. Etwa 3-6 Stunden nach einer fettreichen Mahlzeit ist die Chylomikronenkonzentration im Blut am höchsten. Ihre Halbwertszeit liegt bei unter 30 Minuten.

*Chylomikronen-Remnants* befördern übrig gebliebene Nahrungslipide zur Leber.

*VLDL* werden in der Leber gebildet und sind für den Transport der endogen synthetisierten (oder importierten) Lipide von der Leber in die peripheren Gewebe verantwortlich. Durch die Spaltung von TG werden freie Fettsäuren und Glycerin freigesetzt und stehen für Fett- und Muskelzellen zur Verfügung. Durch die Abgabe von TG werden VLDL über die Zwischenstufe IDL („VLDL-Reste“) zu LDL. Die Halbwertszeit von VLDL im Blut beträgt ca. 2-4 Stunden.

*IDL* führen endogene Lipide zurück zur Leber oder werden zu *LDL* umgewandelt. Sie haben eine Halbwertszeit von 2-6 Stunden.

*LDL* entstehen aus *VLDL* bzw. *IDL* und haben die Aufgabe, Cholesterin und Cholesterinester an die Gewebszellen zu liefern. Diese benötigen Cholesterin für den Aufbau von Membranen und für die Steroidhormon-Synthese. Die Halbwertszeit von *LDL* liegt bei etwa 2 Tagen.

*HDL* sind in ihrer Synthese und Funktionsweise komplex. Darm und Leber synthetisieren zunächst Vorläuferproteine, die sich später – v.a. unter Einwirkung des Enzyms Lecithin-Cholesterol-Acyltransferase (LCAT) – über mehrere Vorstufen zu reifen *HDL*-Partikeln entwickeln. Im Wesentlichen dienen *HDL* dem Transfer von peripherem Cholesterin zurück zur Leber mit dem Ziel der Cholesterinelimination. *HDL* zirkulieren mit einer Halbwertszeit von etwa 4 Tagen vergleichsweise lange im Blut.

## 2.7 Stoffwechsel- und Transportwege

Der menschliche Lipoproteinmetabolismus kann in drei Hauptstoffwechselwege gegliedert werden. Der Transport der Lipoproteinkomplexe erfolgt entweder vom Darm zur Leber über den *exogenen Weg* (Transport von Nahrungslipiden) oder zwischen anderen Geweben über den *endogenen Stoffwechselweg*. Der Rücktransport von überschüssigem Cholesterin zur Leber erfolgt durch den *reversen Cholesterintransport*, welcher eng mit dem *HDL*-Stoffwechsel verknüpft ist (Parhofer, 2012). Die Untersuchung dieses Mechanismus ist ein zentrales Anliegen der vorliegenden Arbeit, da er einen Ansatzpunkt zur Prävention und Behandlung von Atherosklerose bietet – z.B. mithilfe der Ernährung.

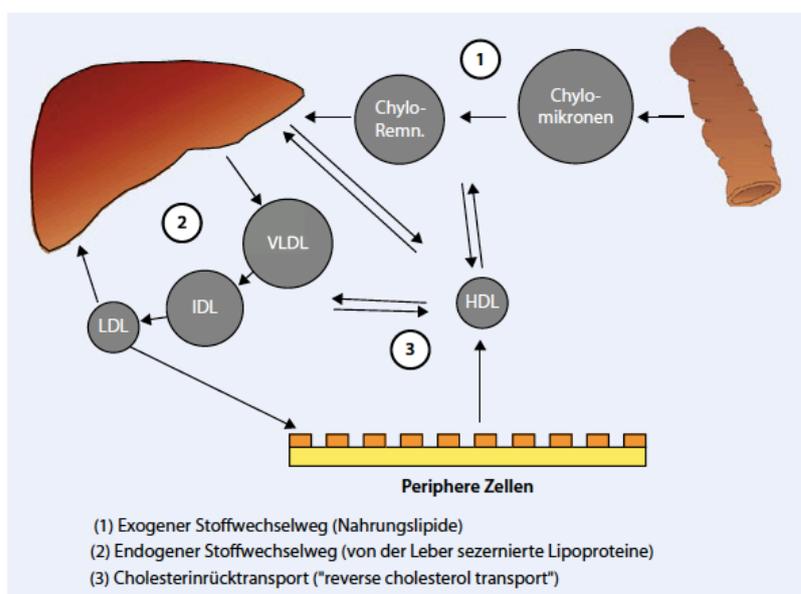


Abbildung 5: Überblick : Hauptwege des Lipidstoffwechsels (Parhofer, 2012)

## 2.7.1 Der exogene Stoffwechselweg

### Metabolismus der Chylomikronen

Der exogene Weg schließt sich der Fettverdauung und Resorption der Nahrungslipide an. Chylomikronen werden in den Enterozyten der Darmmukosa aus TG, Cholesterin, Phospholipiden und Proteinen (Apo-B48, Apo-CII, Apo-E) gebildet. Das Cholesterin wird dabei verestert eingebaut. Vom Intestinum gelangen sie über das Lymphsystem und über den Ductus thoracicus in den venösen Blutkreislauf. Dort treffen sie auf die Lipoproteinlipase (LPL), die in den Endothelzellen der Kapillargefäße sitzt und durch das Apolipoprotein CII aktiviert wird. LPL spaltet die in den Chylomikronen enthaltenen Triacylglycerine hydrolytisch, sodass freie Fettsäuren und Glycerol entstehen. Die Spaltprodukte werden vom Gewebe aufgenommen und weiter verstoffwechselt. In Fettzellen können sie zur Speicherung und in der Skelettmuskulatur zur Energiegewinnung genutzt werden. Nach Einwirkung der LPL bleiben cholesterinreiche Chylomikronen-Remnants übrig, welche schließlich in die Hepatozyten aufgenommen werden können (Kostner et al., 2007, S. 32 f.; Feingold & Grunfeld, 2018).

Lipoproteine tauschen untereinander immer wieder Apolipoproteine aus. Durch die Übertragungen werden die vorhandenen Apolipoproteine effizient genutzt und der Organismus muss weniger synthetisieren. Chylomikronen erhalten nach ihrem Eintritt in den Blutkreislauf Apo-C von den HDL. Dies ist wichtig für die Aktivierung der LPL. Nach der Spaltung durch LPL geben die Chylomikronen Apo-AI und Apo-C an die HDL ab, während sie gleichzeitig Apo-E von den HDL aufnehmen. Die Chylomikronen-Remnants benötigen Apo-E für die Aufnahme in die Leber durch Apo-E-Rezeptor-vermittelte Endozytose (Richter & Schwandt, 2001, S. 141).

## 2.7.2 Der endogene Stoffwechselweg

Der endogene Pathway umfasst den VLDL und LDL-Metabolismus. Er ermöglicht erstens den Transport von endogenen Triacylglycerinen aus der Leber in das Muskel- und Fettgewebe (VLDL-Metabolismus). Zweitens bietet er einen Weg zum Transport von Cholesterin aus der Leber zu den peripheren Geweben (LDL-Metabolismus). Besonders im Hungerzustand ist dieser Prozess von großer Bedeutung (Kostner et al., 2007, S. 36). Abbildung 6 stellt die wichtigsten Schritte dar.

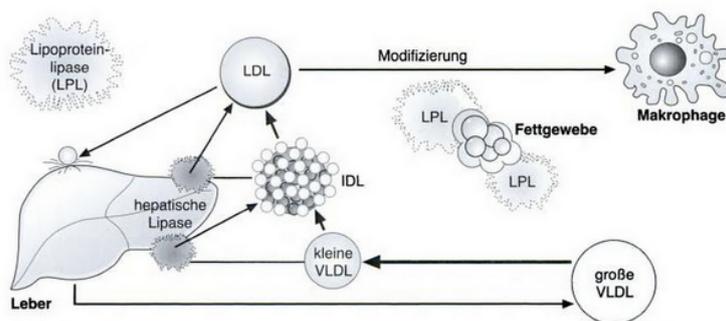


Abbildung 6.: Der endogene Stoffwechselweg (Kostner et al., 2007, S. 37)

### **Metabolismus der VLDL**

Apo B-100 ist die wichtigste Proteinkomponente der VLDL. Im ersten Schritt wird Apo B-100 an der Membran des endoplasmatischen Retikulums von Lipiden, vor allem TG und Cholesterinestern, umlagert (Wang et al., 1996). Im zweiten Schritt formieren sich die Partikel langsam zu VLDL und wandern zur weiteren Modifizierung in den Golgi-Apparat. Schließlich sezerniert die Leber die neu synthetisierten VLDL in den Blutkreislauf (Tiwari & Siddiqi, 2012). Neben Apolipoprotein B-100 enthalten VLDL auch Apo C und E. Apo C-I hat die Funktion, die vorzeitige Aufnahme von VLDL in die Leber zu verhindern. Apo C-II aktiviert die Lipoproteinlipase (LPL), während Apo C-III die LPL hemmt (Kostner et al., 2007, S. 38).

Die VLDL werden zu den peripheren Geweben transportiert, wo die Triacylglycerine durch die LPL abgespalten werden. Dabei werden Fettsäuren freigegeben. Der Prozess ähnelt dem oben beschriebenen Stoffwechselweg der Chylomikronen. Bei hohen Chylomikronen-Konzentrationen im Blut kommt es zu einer Art Konkurrenz-Situation, sodass die „Entleerung“ der VLDL gehemmt wird. Das Entfernen der Triacylglycerine der VLDL durch die LPL hat zur Folge, dass die großen VLDL zu kleineren VLDL-Remnants (=IDL) schrumpfen, welche relativ reich an Cholesterinestern und Apo E sind (Feingold & Grunfeld, 2018). Teile der Apo Cs sowie des freien Cholesterins werden von HDL übernommen und dort verestert. Sie können zu einem späteren Zeitpunkt wieder zurückgetauscht werden (Richter & Schwandt, 2001, S. 142).

Es gibt zwei Möglichkeiten, wie die entstandenen VLDL-Remnants weiter verstoffwechselt werden. Ein Teil wird über den LDL-Rezeptor in die Leber aufgenommen. Dort werden sie neu beladen und verlassen die Leber wieder als VLDL. Die andere Fraktion wird durch Kontakt mit der hepatischen Lipase hydrolysiert, sodass sich ihr TG-Anteil weiter reduziert. Über die Zwischenstufe IDL werden VLDL zu LDL umgewandelt. Wie bereits erwähnt, ist die Halbwertszeit von VLDL-Remnants bzw. IDL (wenige Stunden) gegenüber der von LDL (ca. 2 Tage) deutlich geringer. Dies hängt u.a. mit den unterschiedlichen Anteilen an Apo E zusammen. Da VLDL-Remnants einen höheren Apo E-Gehalt aufweisen, haben sie eine höhere Affinität zu Lipoproteinrezeptoren der Leber als LDL selbst (Kostner et al., 2007, S. 38).

### **Metabolismus der LDL**

LDL sind reich an Cholesterin bzw. Cholesterinestern und Apo B-100. Genau wie IDL sind sie in der Lage, an LDL-Rezeptoren zu binden, welche in fast allen Gewebszellen des menschlichen Organismus vorkommen. Der LDL-Plasma-Spiegel hängt zum einen von der LDL-Bildungsrate aus VLDL bzw. IDL ab und zum anderen von der LDL-Abbaurate (*Clearance*). Beide Faktoren werden durch die Anzahl der LDL-Rezeptoren in der Leber reguliert. Eine hohe LDL-Rezeptor-Aktivität resultiert in einer verminderten LDL-Produktion aus VLDL, da die IDL-Aufnahme in die Leber zunimmt. Eine niedrige LDL-Rezeptor-Aktivität bzw. -Anzahl wirkt sich hingegen invers auf den LDL-Spiegel aus (Feingold & Grunfeld, 2018).

Bei gesunden Menschen werden etwa zwei Drittel der LDL über LDL-Rezeptoren abgebaut. LDL werden aus der Zirkulation entfernt und via Endozytose in die Leber und Körperzellen aufgenommen. Man spricht in diesem Zusammenhang von einer LDL-Rezeptor-abhängigen *Clearance* von 60-70 %.

Die restlichen 30-40 % der LDL werden über einen anderen Weg – den sogenannten *Scavenger-Pathway* – eliminiert, der weiter unten in diesem Kapitel thematisiert wird. Er nimmt bei der Pathogenese der Atherosklerose eine wichtige Rolle ein (Richter & Schwandt, 2001, S. 142).

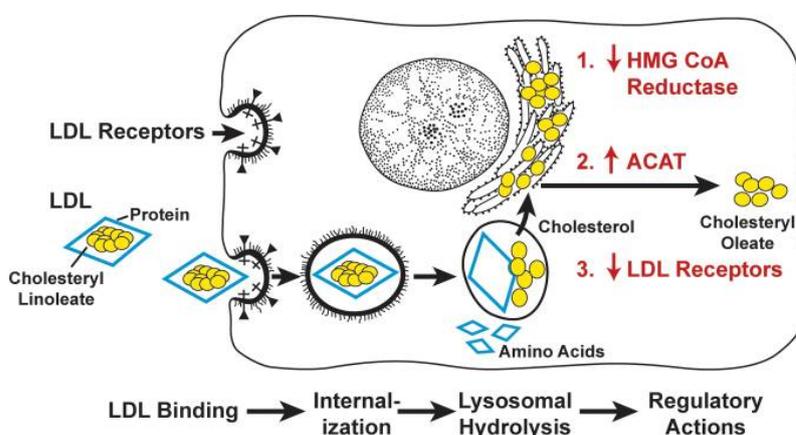
Den größten Beitrag zum LDL-Katabolismus leistet die Leber. Aber auch extrahepatische Zellen benötigen Cholesterin zum Aufbau von Zellmembranen und Präkursor für die Bildung von Steroidhormonen in den Ovarien und der Nebennierenrinde sowie für die Vitamin D-Synthese (Kostner et al., 2007, S. 39).

### **Der LDL-Rezeptor Pathway**

Für die Expression von LDL-Rezeptoren sind viele verschiedene Faktoren verantwortlich. Einen stimulierenden Einfluss üben beispielsweise Schilddrüsenhormone, hochdosierte Östrogene, Insulin und Wachstumsfaktoren aus. Die LDL-Clearance wird durch mehrfach ungesättigte Fettsäuren gesteigert. Im Gegensatz dazu haben gesättigte Fettsäuren eine hemmende Wirkung auf die LDL-Rezeptor-Aktivität. Hauptsächlich geht die Regulation aber vom Cholesteringehalt der Zelle aus (Kostner & März, 2001, S. 34 f.).

Nach der zellulären Aufnahme bauen Enzyme die LDL ab, wobei Cholesterin frei wird. Der intrazelluläre Anstieg der Cholesterinkonzentration hemmt die Cholesterin-Neusynthese durch Blockierung der HMG-CoA-Reduktase. Gleichzeitig wird die ACAT aktiviert, welche die Bildung von Cholesterinestern anregt. Cholesterin wird so in seine Speicherform überführt. Das wiederum führt zu einer Inhibition der Synthese von LDL-Rezeptoren (Vaupel et al., 2015, S. 373).

Abbildung 7 stellt den LDL-Abbau- und Regulationsprozess etwas detaillierter dar (Goldstein & Brown, 2009).



**Abbildung 7: Schritte des LDL-Rezeptor-Pathways (Goldstein & Brown, 2009)**

### ***Der Scavenger Pathway***

30-40 % der zirkulierenden LDL werden nicht über LDL-Rezeptoren, sondern über den sogenannten *Scavenger Pathway* abgebaut. Der Katabolismus von LDL über den LDL-Rezeptor kann ab einer Plasmakonzentration von etwa 200 mg/dl nicht mehr in ausreichendem Maß gesteigert werden, da alle Rezeptoren gesättigt sind. Einen alternativen Weg bietet der Scavenger Pathway, dessen Kapazität unbegrenzt ist. Mehrere Mechanismen spielen dabei eine Rolle; u.a. Endozytose über niedrigaffine Rezeptoren und die LDL-Aufnahme über Scavenger-Rezeptoren. Zweite sind vermehrt auf Makrophagen und anderen Zellen des retikuloendothelialen Systems zu finden. Sie erkennen auch modifizierte LDL (z.B. oxidierte) und nehmen diese auf. Im Gegensatz zum LDL-Rezeptor-Pathway unterliegt der Scavenger Pathway keinem Regulationsmechanismus, sodass Makrophagen uneingeschränkt Cholesterin aufnehmen können. Unter Umständen führt dies zu einer Überladung der Makrophagen und deren Umwandlung in Schaumzellen, welche im Zusammenhang mit Atherosklerose stehen (Kostner et al., 2007, S. 42). Expliziter wird dieses Thema in Kapitel 3 aufgegriffen.

### **2.7.3 HDL-Metabolismus und reverser Cholesterintransport**

Die wichtigste Funktion der HDL ist der Cholesterinrücktransport. Dieser zeichnet sich durch den Transport überschüssigen Cholesterins aus den peripheren Geweben zur Leber aus, wo es biliär (über die Gallenflüssigkeit) ausgeschieden wird. Abbildung 8 zeigt eine Übersicht der Stoffwechselwege im Hinblick auf HDL und den reversen Cholesterintransport.

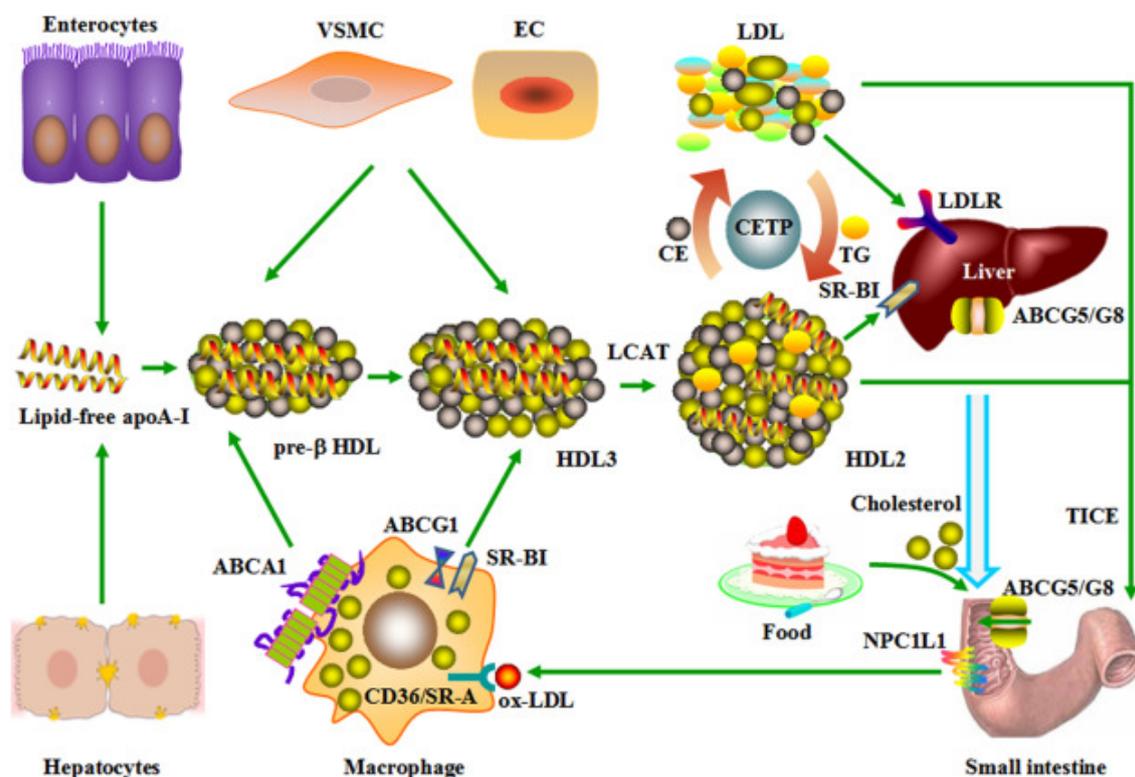
Die Lipoproteinklasse HDL ist im Vergleich zu anderen Lipoproteintypen sehr heterogen und kann weiterhin in mehrere Subklassen mit unterschiedlichen Eigenschaften wie Protein- und Lipidanteil, Dichte, Ladung und Größe der Partikel gegliedert werden (Merkel, 2012). Auf Basis der Dichte werden HDL mittels Ultrazentrifugation in zwei bedeutsame Subfraktionen separiert:

HDL<sub>2</sub> (1.063–1.125 g/ml) und HDL<sub>3</sub> (1.125–1.21 g/ml), welche relativ proteinreich sind. Des Weiteren lassen sie sich aufgrund ihrer elektrophoretischen Mobilität in  $\alpha$ -HDL und Prä- $\beta$ -HDL trennen. Die HDL-Subklassen weisen individuelle biologische Aktivitäten auf und nehmen auf verschiedene Weise Einfluss auf den reversen Cholesterintransport (Rothblat & Phillips, 2010).

HDL entstehen aus lipidfreien Vorläufermolekülen, die in der Leber und im Dünndarm gebildet werden. Sie bestehen hauptsächlich aus dem Apolipoprotein A1 (etwa 65% der Proteinmasse). Daneben können sie aber auch zahlreiche weitere Apotypen wie Apo-AII, Apo-AIV, Apo-C und E enthalten. Nach der hepatischen Sezernierung der lipidarmen und Apo-A1 reichen HDL-Präkursoren in den Blutkreislauf spricht man von sogenannten Prä- $\beta$ -HDL oder diskoiden HDL. Diese nehmen Phospholipide und freies Cholesterin aus der Peripherie auf (z.B. aus Makrophagen in der Gefäßwand) und reifen unter der Einwirkung der LCAT und CETP zu murenen HDL (Merkel, 2012; Rosenson et al., 2012).

Genauer erfolgt der Cholesterin-Efflux durch die Interaktion von Apo-A1 mit dem Transporterprotein ABCA1 (ATP-binding cassette transporter A1). Das ausgeschleuste freie Cholesterin wird dabei auf die Oberfläche der prä- $\beta$ -HDL (*nascent* HDL) platziert. Anschließend verestert die LCAT, die von Apo-A1 aktiviert wird, das vom Partikel aufgenommene Cholesterin. Dies verhindert eine Rückdiffusion in die Zelle. Durch die Anreicherung von Cholesterinestern im Inneren der Prä- $\beta$ -HDL gewinnen diese an Größe und nehmen eine sphärische Form ein. Man nennt sie nun HDL<sub>3</sub>. Sie enthalten wenig freies Cholesterin, haben also die Kapazität weiteres Cholesterin aus Zellen aufzunehmen. Durch den fortschreitenden Cholesterin-Efflux aus Zellen und die Veresterung durch die LCAT entstehen HDL<sub>2</sub> – größere, weniger dichte und lipidreiche HDL (Parhofer, 2012).

Die Aufnahme von Cholesterin aus Makrophagen kann nicht nur ABCA1-vermittelt ablaufen, sondern auch über ABCG1, über SR-B1 (Scavenger-Rezeptor B1) sowie über direkte Interaktion mit Zellmembranen und passive Diffusion. Letztere Efflux-Wege sind vor allem reiferen HDL vorbehalten, während prä- $\beta$ -HDL bzw. lipidfreie Vorläufermoleküle (Apo-A1) Cholesterin bevorzugt über den ABCA1 beziehen (Phillips, 2014).



**Abbildung 8: Übersicht der Cholesterin-Transportwege in Verknüpfung mit dem Lipoproteinstoffwechsel** (Yu et al., 2019) – Abkürzungen: VSMC (Vasculär glatte Muskelzellen); EC (Erythrozyten); CE (Cholesterinester) TICE (trans-intestinale Cholesterinexkretion); sonstige Abkürzungen werden im Text benannt

Im letzten Schritt des reversen Cholesterintransports muss das aufgenommene Cholesterin an die Leber abgeliefert werden. Die cholesterinbeladenen HDL können ihre Cholesterinester durch Bindung an SR-B1-Rezeptoren direkt an die Leber abgeben. Die HDL schrumpfen zu kleineren cholesterinarmen Partikeln und werden wieder in die Zirkulation entlassen (Feingold & Grunfeld, 2018).

Im reversen Cholesterintransport spielt aber noch ein anderer, indirekter Weg eine relevante Rolle: Es erfolgt eine Übertragung von Cholesterinestern auf Apo-B-haltige Lipoproteine (VLDL, IDL und LDL), wobei die HDL im Austausch Triacylglycerine empfangen. Der Transferprozess läuft CETP (Cholesterinestertransferprotein)-katalysiert ab. Die LDL und VLDL gelangen dann über LDL-Rezeptor-vermittelte Endozytose in die Leber und laden ihr Cholesterin ab. Es kommt zur Spaltung durch die Cholesterylester-Hydrolase mit anschließender Elimination über die Gallensäure. Die triglyceridreichen HDL-Partikel sind relativ kurzlebig und werden schließlich durch die hepatische und endotheliale Lipase abgebaut. Der Katabolismus der enthaltenen Apolipoproteine erfolgt hauptsächlich in den Nieren; die Überreste baut die Leber ab (Feingold & Grunfeld, 2018; Parhofer, 2012).

CETP ist auch für das Remodelling von HDL-Partikeln bedeutsam. Bei diesem umgekehrten Prozess regeneriert CETP HDL<sub>3</sub> aus HDL<sub>2</sub>, bzw. Prä-β-HDL aus HDL<sub>3</sub>. Als Akzeptoren von freiem Cholesterin gelangen diese erneut in den Blutkreislauf. Der reverse Cholesterintransport wird dadurch aufrechterhalten (Parhofer, 2012).

Zusammenfassend gliedert sich der reverse Cholesterintransport (RCT) also in drei Hauptschritte:

1. Cholesterin-Efflux von nicht-hepatischen Zellen (z.B. Makrophagen) hin zu Apo-A1 über ABCA1, wobei Prä-β-HDL (*nascent* HDL) entstehen
2. Esterifizierung durch LCAT und Entwicklung zu sphärischen HDL (Prä-β-HDL → HDL<sub>3</sub> → HDL<sub>2</sub>)
3. a) Selektive hepatische Aufnahme der Cholesterinester über SR-B1  
b) Abgabe der Cholesterinester an Apo-B-haltige Lipoproteine (CETP-vermittelt) und endozytotische Aufnahme in die Leber über LDL-Rezeptor

In diesem Hauptkapitel wurden die Grundlagen des Cholesterin- und Lipoproteinstoffwechsels thematisiert. Treten Störungen innerhalb dieser Prozesse auf, gerät die Cholesterinhomöostase aus dem Gleichgewicht. Ein Überschuss an (LDL-) Cholesterin fördert Fettablagerungen in den arteriellen Gefäßwänden. Störungen des HDL-Metabolismus und anderer Schlüssel-Komponenten des RCT schränken zusätzlich den Cholesterin-Efflux aus lipidbeladenen Zellen und den Rücktransport zur Leber ein. Das folgende Kapitel geht näher auf die Entstehung der Atherosklerose ein. Auch eine detailliertere Auseinandersetzung mit den einzelnen (atheroprotektiven) Komponenten des RCT mit dem Schwerpunkt HDL-Funktionalität findet dort Platz.

### 3. Atherosklerose

Die Atherosklerose ist durch degenerative Veränderungen und inflammatorische Prozesse in den arteriellen Blutgefäßen charakterisiert. Dabei kommt es zu Fetteinlagerungen in der Intima und der Bildung von fibrösen Plaques, wodurch sich die Gefäßwand verdickt und verhärtet. Atherosklerose trägt maßgeblich zur Manifestation von arteriellen Durchblutungsstörungen bzw. kardiovaskulären Erkrankungen bei, die weltweit die häufigste Todesursache – z.B. durch Herzinfarkt oder Schlaganfall – darstellen. In diesem Zusammenhang ist auch die koronare Herzkrankheit zu nennen, die sich durch atherosklerotische Veränderungen der Herzkranzgefäße auszeichnet. Atherosklerose entwickelt sich meist über Jahre bis Jahrzehnte hinweg; die Ursachen sind multifaktoriell. Zu den Risikofaktoren gehören u.a. Hypertonie, Rauchen, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämien, Hypercholesterinämien sowie eine ungesunde Ernährungsweise und Bewegungsmangel. Zu den nicht beeinflussbaren Faktoren zählen das Alter, männliche Geschlecht und genetische Vorbelastung (WHO, 2017; Vaupel et al., 2015, S. 296).

In diesem Kapitel geht es um die verschiedenen Stadien der Atherosklerose und die an der Atherogenese (vaskulärer Veränderungsprozess) beteiligten Faktoren. Ebenso wird ein Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und ausgewählten Störungen des Cholesterin- und Lipoproteinstoffwechsels hergestellt. Auf eine Darstellung aller bekannten Fettstoffwechselstörungen wird bewusst verzichtet, da eine solche Ausführung nicht zielführend für das Thema wäre und den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde. Exemplarisch thematisiert dieses Kapitel einige ausgewählte Störungen, die mit HDL und Atherosklerose in Verbindung stehen. Im weiteren Verlauf liegt der Fokus auf den protektiven Mechanismen des reversen Cholesterintransports wie dem Cholesterin-Efflux und welche schützenden Funktionen HDL darin übernimmt. Zum Schluss sollen medikamentöse und ernährungstherapeutische Behandlungs- und Präventionsmöglichkeiten aufgezeigt werden.

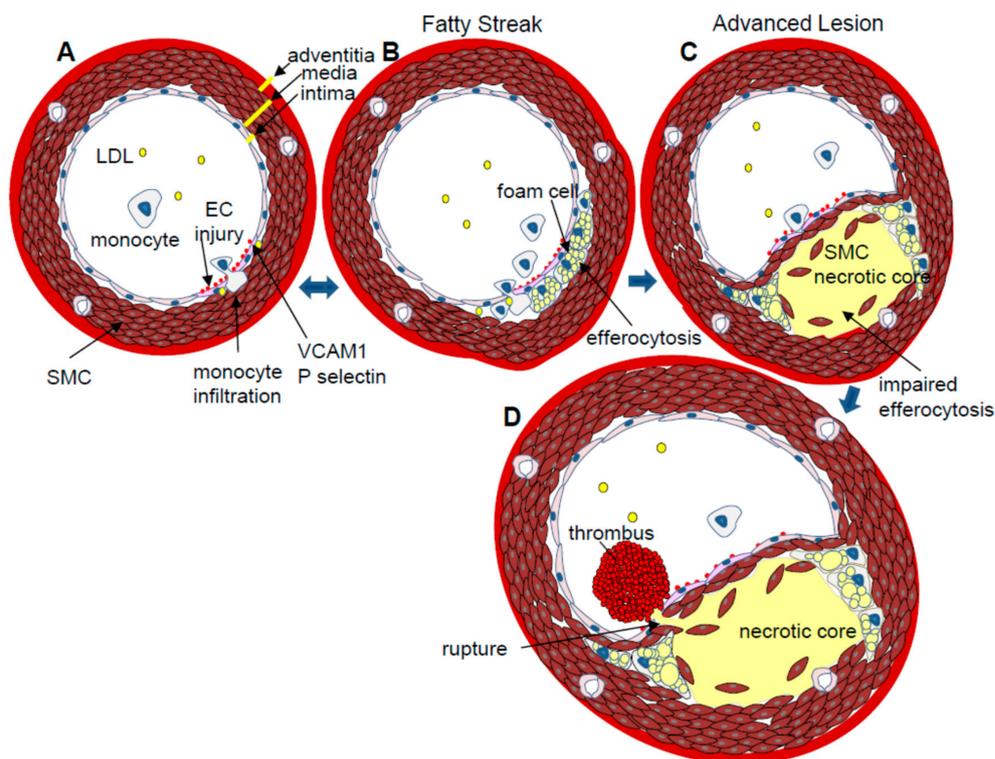
#### 3.1 Pathogenese

Die Arterienwand besteht aus drei Schichten; der *tunica intima*, *tunica media* und *tunica adventitia*. Die Intima besteht aus einer Einzelschicht endothelialer Zellen, welche als Grenzschicht zwischen dem zirkulierenden Blut und der restlichen Gefäßwand dient. Das Endothel weist verschiedene vasoprotektive Funktionen auf, wie z.B. die Regulation der lokalen Durchblutung und Verringerung des Gefäßtonus durch die Bildung von NO (Stickstoffmonoxid) und Prostacyclin. Des Weiteren werden die Thrombozytenaggregation, die Vermehrung von glatten Muskelzellen und Adhäsion von Leukozyten gehemmt. Man geht davon aus, dass bestimmte Risikofaktoren wie das Rauchen und Hyperlipidämien die Endothelfunktion beeinträchtigen und schädigen (Silbernagl, 2009, S. 252–255; Vaupel et al., 2015, S. 296 f.).

Die endotheliale Dysfunktion ist ein zentraler Aspekt der Atherogenese, in deren Folge es zu herdförmigen Lipidansammlungen und Bindegewebswucherungen kommt, die in besonderem Maße die Intima, aber auch andere Gewebsschichten der Arterien betreffen. Man spricht von sogenannten Läsionen, deren Entwicklung häufig bereits im Jugendalter beginnt. Zunächst bilden sich Fettstreifen (*fatty streaks*), in fortgeschrittenen Stadien kommt es zu fibrösen Plaques und Atheromen, die sich zusätzlich durch Verkalkungsprozesse verhärteten. Ein chronischer Entzündungsprozess begleitet die Pathogenese (Stary, 2001, S. 607–612).

### 3.1.1 Schritte der Atherogenese

Die genauen Mechanismen der Atherogenese sind noch nicht vollständig geklärt und es existieren verschiedene Hypothesen hinsichtlich der Prozesse und Faktoren, die letztlich zur Initiierung der Atherosklerose führen. Ein an die *Response-to-injury-Hypothese* (Ross, Glomset & Harker, 1977) angelehntes Modell zur Entstehung von atherosklerotischen Plaques ist in Abbildung 9 schematisch dargestellt (Huang et al., 2018):



**Abbildung 9: Entstehung von Plaques in verschiedenen Stadien der Atherosklerose** (Huang et al., 2018)

#### 1. Intimaverletzung (Response-to-injury-Hypothese):

Die Atherogenese beginnt mit der Verletzung des Endothels. Als Reaktion darauf exprimieren und präsentieren die Endothelzellen Adhäsionsmoleküle (VCAM-1 und P-selectin), welche eine Anhäufung von zirkulierenden Monozyten und T-Lymphozyten an der Stelle der geschädigten

Gefäßwand einleiten. Diese dringen in die sub-endotheliale Intima ein (Monozyten-Infiltration). Ferner erhöht sich durch den Endothelschaden die Lipidpermeabilität.

## 2. **Fatty Streaks:**

Monozyten differenzieren zu Makrophagen (Fresszellen). Diese nehmen über den Scavenger-Pathway vor allem oxidativ veränderte LDL-Partikel auf, aber auch Apo-B-haltige Lipoproteine und apoptotische Zelltrümmer (Efferozytose). Die lipidüberladenen Makrophagen wandeln sich zu sogenannten Schaumzellen um und bilden Fettstreifen in der Arterienwand. Zusätzlich werden Wachstumsfaktoren und pro-inflammatorische Zytokine freigesetzt.

## 3. **Fortgeschrittener Plaque:**

Unter dem Einfluss von Zytokinen und chemotaktischer Substanzen emigrieren glatte Muskelzellen (SMCs) von der Media in die Intima und proliferieren dort. Zudem sondern sie Proteoglykane und Bindegewebsfasern ab, sodass sich eine fibröse Plaquekappe bildet. Normalerweise werden apoptosebedingte zelluläre Ablagerungen mittels Efferozytose abgebaut. Wird jedoch die maximale Kapazität überschritten, bildet sich ein cholesterinreicher nekrotischer Kern, der die Läsion destabilisiert.

## 4. **Plaqueruptur:**

Die Ruptur eines Plaques ist die bedrohlichste Komplikation der Atherosklerose. Das zirkulierende Blut kommt in Kontakt mit dem nekrotischen Kern, was eine Thrombusbildung zur Folge hat. Dieser kann die Arterie verstopfen, sodass es zu einer Minderdurchblutung (Ischämie) oder zu einem vollständigen Gefäßverschluss und somit einem Infarkt kommt.

Im Atherosklerosegeschehen nehmen auch Oxidationsprozesse eine bedeutende Rolle ein. Die *LDL-Oxidations-Hypothese* stellt die oxidative Modifizierung von LDL bzw. LDL-Cholesterin als gefäßverändernde Ursache und Ausgangspunkt der Atherosklerose in den Fokus. Die Medizin-Nobelpreisträger Goldstein und Brown legten für diese Hypothese den Grundstein, indem sie neue rezeptorvermittelte Wege in der Cholesterinhomöostase erkannten, die man später als den Scavenger Pathway bezeichnete (Thiery & Teupser, 2001, S. 693 f.).

Die Oxidationsprozesse lösen entzündliche Reaktionen in der Intima aus und damit einhergehend die Infiltration von Monozyten. Über pro-atherogene Scavenger-Rezeptoren nehmen Makrophagen oxidativ-modifizierte Lipide auf und werden zu Schaumzellen. Die Arteriosklerose manifestiert sich. Der genaue Mechanismus der Lipidperoxidation im Rahmen der Atherogenese ist noch nicht ausreichend geklärt. Im Allgemeinen sind freie Sauerstoffradikale daran beteiligt, die mit Fettsäuren reagieren. Die reaktiven O<sub>2</sub>-Radikale wirken zellschädigend und behindern die Funktionen des Endothels, indem sie das endothelial gebildete NO unwirksam machen. Ein weiterer Angriffspunkt der O<sub>2</sub>-Radikale ist LDL, welches durch die Oxidierung ein verändertes Bindungsverhalten aufweist und somit – wie bereits erwähnt – in übermäßiger Menge in Makrophagen aufgenommen werden kann (Silbernağl, 2009, S. 252–255).

### 3.1.2 Cholesterin-Metabolismus in Makrophagen und Schaumzellenbildung

Abbildung 10 zeigt den Cholesterin-Metabolismus in Makrophagen sowie verschiedene Wege der Cholesterinaufnahme und -ausschleusung. Letztere dienen dem Cholesterin-Efflux und bilden den ersten Schritt des Cholesterinrücktransports zur Leber. Bei Störungen dieser Prozesse entsteht ein Ungleichgewicht, was die Entstehung von Schaumzellen und atherosklerotischen Plaques fördert.

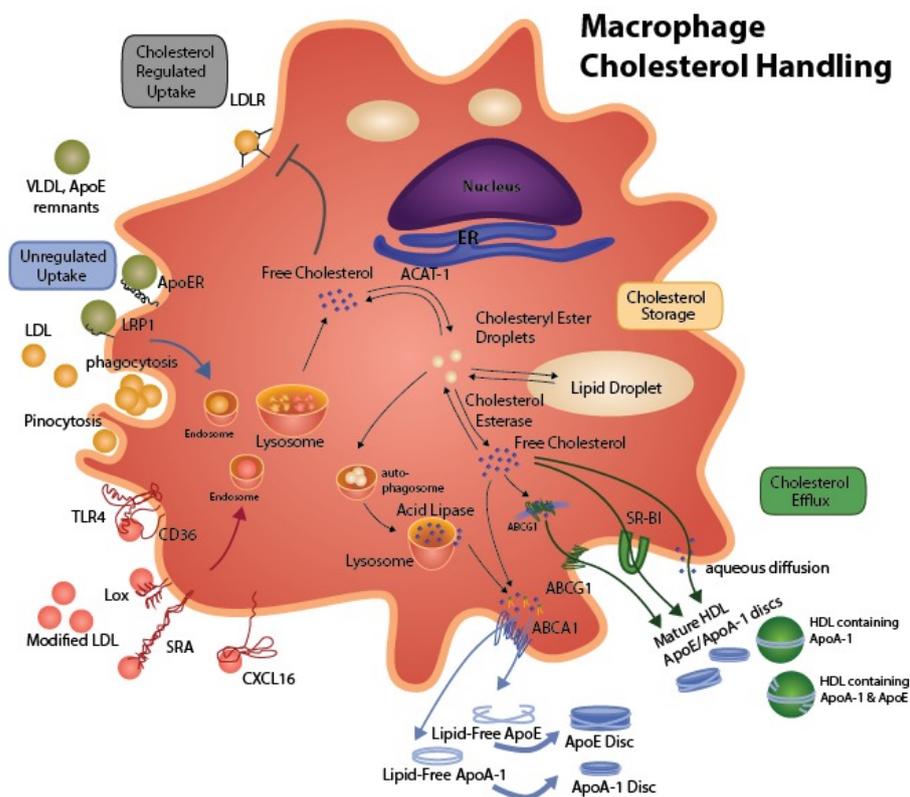


Abbildung 10: Cholesterin-Metabolismus in Makrophagen (Linton et al., 2019)

Die regulierte Cholesterinaufnahme läuft LDL-R-vermittelt ab. Wie bereits in Kapitel 2.7.2 beschrieben, löst eine Anhäufung von freiem Cholesterin in der Zelle eine Signalkaskade aus, die in einer Herunterregulierung der LDL-R mündet. Die Gesamtheit der Aufnahmewege, die keiner Regulation unterliegt, bildet den Scavenger-Pathway. Oxidierungsprozesse steigern die Einschleusung von modifizierten LDL über zahlreiche unregulierte Rezeptoren. Ein starker Anstieg der Cholesterinkonzentration in Makrophagen führt zur Umwandlung in Schaumzellen und der Bildung weiterer Fettablagerungen und Plaques in den Arterienwänden. Dem Lipid-Ungleichgewicht kann durch aktive (ABCA1, ABCG1) und passive (SR-B1 und freie Diffusion) Cholesterin-Efflux-Mechanismen sowie durch den Abtransport durch HDL entgegengewirkt werden (Linton et al., 2019).

### 3.1.3 Die Bedeutung von microRNAs

Ein aktuelles Thema derzeitiger Forschungen bieten sogenannte microRNAs (miR). Darunter versteht man kurze nicht-codierende RNA-Stücke, die auf posttranskriptionaler Ebene der Genexpression wirken. Genauer binden sie an messengerRNAs (mRNAs), sodass die darauf codierten Proteine nicht exprimiert, bzw. translatiert werden können.

Indem sie die Cholesterinhomöostase und Entzündungsprozesse in verschiedenen Zelltypen (z.B. Makrophagen, glatte Muskelzellen, Endothelzellen) regulieren, können microRNAs die Entwicklung von Atherosklerose beeinflussen. Es konnten bereits zahlreiche miR-Typen mit unterschiedlichen Ansatzpunkten identifiziert werden. Einige davon sind in Abbildung 11 dargestellt. Manche miRNAs fördern die Plaquebildung (z.B. miR-33), indem sie u.a. ABCA1 hemmen und somit auch den Cholesterin-Efflux und die Entstehung reiferer HDL-Partikel. An anderer Stelle sind sie an Entzündungsreaktionen beteiligt; miR-33 reguliert die Polarisierung von Makrophagen zum proinflammatorischen M1-Typ hin. Im Gegensatz dazu zeigen andere microRNAs atheroprotektive Effekte. Sie hemmen beispielsweise die Aufnahme von oxidiertem LDL sowie die Formierung von Makrophagen zu Schaumzellen (Feinberg & Moore, 2016).

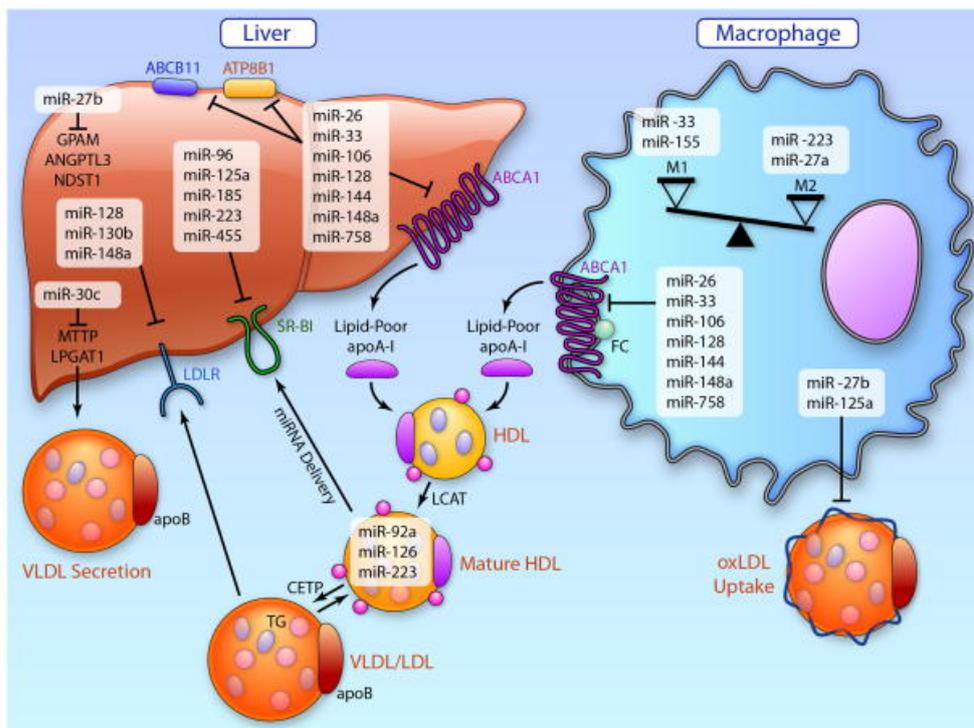


Abbildung 11: microRNAs der Cholesterinhomöostase und Makrophagen-Aktivierung (Feinberg & Moore, 2016)

### 3.2 LDL-Cholesterin und Störungen des HDL-Stoffwechsels als Risikofaktoren

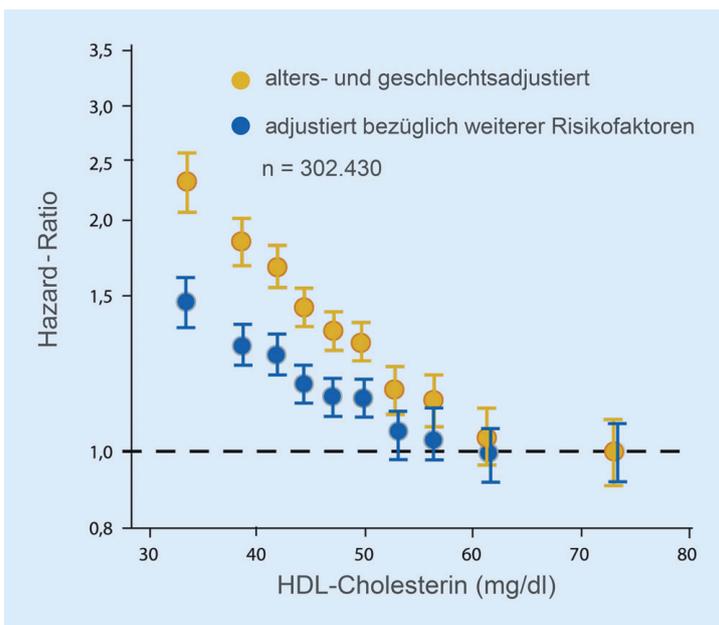
#### Epidemiologische Studien zu LDL und HDL

Der vorige Abschnitt hat bereits einen Einblick gegeben, wie Cholesterin und Lipoproteine in die Pathogenese der Atherosklerose involviert sind. Mittlerweile gilt der kausale Zusammenhang zwischen erhöhten LDL-Plasmaspiegeln und atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen als gesichert (Ference et al., 2017). Erhebungen wie die Framingham-Studie und die PROCAM-Studie stellten außerdem eine inverse Beziehung zwischen der HDL-C-Konzentration und der koronaren Herzkrankheit fest. HDL besitzt demnach eine protektive Wirkung (Gordon et al., 1989; Assmann et al., 1996).

Eine weitere gängige Methode zur Beurteilung des CVD-Risikos ist die Bestimmung des Quotienten aus LDL-C und HDL-C (LDL/HDL-Ratio). Wie die Framingham-Studie zeigte, kann der atherosklerotische Effekt von hohen LDL-C-Spiegeln durch hohe HDL-C-Spiegel kompensiert werden. Je niedriger der Wert des Quotienten, desto geringer ist die Erkrankungswahrscheinlichkeit. Diese Methode mag bei vielen Patienten zwar sinnvoll sein, birgt aber die Gefahr einzelnen Patienten fälschlicherweise Entwarnung zu geben, wenn z.B. beide Spiegel gleichzeitig erhöht sind und somit das Verhältnis unauffällig erscheint (März et al., 2017).

Zudem gibt es bislang keine Evidenz, dass HDL-C in besonders hohen Konzentrationen (>60 mg/dl) einen zusätzlichen Schutz bedeutet (siehe Abbildung 12) (Merkel, 2012, S. 546).

Der IDEAL und EPIC-Norfolk-Studie zufolge scheinen sehr hohe HDL-Spiegel und sehr große HDL-Partikel sogar mit einer Erhöhung des Risikos einherzugehen (van der Steeg et al., 2008).



**Abbildung 12: Assoziation niedriger HDL-C-Konzentrationen mit dem KHK-Risiko**  
(Daten aus der Emerging Risk Factors Collaboration, JAMA 2009; 302:1993–2000)  
(Abbildung nach (März et al., 2017))

Wie bereits erwähnt, gerät die konventionelle HDL-Hypothese zunehmend in Kritik. Mehrere Studien zu HDL-C-erhöhenden Medikamenten zeigten zwar einen Anstieg des HDL-C-Spiegels, senkten jedoch nicht das CVD-Risiko bzw. die Mortalität. Das gleiche Phänomen ist bei Personen zu beobachten, die aufgrund bestimmter genetischer Veränderungen erhöhte HDL-C-Konzentration aufweisen (Siddiqi, Kiss & Rader, 2015). Neuere Studien beschreiben außerdem eine seltene Mutation des SR-B1 in Mäusen, die mit einem deutlichen Anstieg des HDL-Cs verbunden ist, aber gleichzeitig mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergeht (Zanoni et al., 2016).

Die Nutzung des HDL-C-Werts als Bio- bzw. Risikomarker sollte deshalb immer kritisch hinterfragt und ggf. durch neue Ansätze ergänzt werden. Besonders die Qualität der HDL (protektive Funktionen) ist Gegenstand aktueller Forschungen. Eine Facette ist die sogenannte *Cholesterol Efflux Capacity* (CEC). Sie könnte neben dem HDL-C einen geeigneten Marker zur Beurteilung des CVD-Risikos darstellen, da sie den wichtigsten Schritt des RCT – die Ausschleusung von Cholesterin aus Makrophagen – widerspiegelt. Die CEC ist invers mit der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert (Rohatgi et al., 2014). Auf weitere Funktionen der HDL wird in Kapitel 3.3 eingegangen.

### **Fettstoffwechselstörungen**

Bei einer Erhöhung von Lipid- bzw. LDL-Cholesterinwerten sind häufig Störungen des Fettstoffwechsels die Ursache, die maßgeblich an der Entstehung von Atherosklerose beteiligt sind. Sogenannte Dys- oder Hyperlipoproteinämien lassen sich in zwei Hauptgruppen aufteilen:

a) *Primäre Fettstoffwechselstörungen* lassen sich auf genetische Veränderungen und Defekte in Komponenten des Lipidstoffwechsels zurückführen (z.B. Lipoproteinrezeptoren, Apolipoproteine, Transportproteine und Enzyme).

b) *Sekundäre Fettstoffwechselstörungen* sind die Folge von Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus), der Einnahme bestimmter Medikamente oder einer ungünstigen Lebensweise.

Bei erhöhten LDL-C-Konzentrationen im Blut spricht man von Hypercholesterinämien, die sich weiter in mehrere Subtypen gliedern lassen. Im Vergleich dazu treten HDL-Erniedrigungen seltener auf (Zimmermann & Weber, 2018, S. 671–675). Ein Beispiel für primäre Störungen des HDL-Stoffwechsels ist die genetisch bedingte *Tangier-Krankheit*, die durch eine Mutation des ABCA1-Gens charakterisiert ist und zu einer vorzeitigen Atherosklerose führt. Aufgrund defekter ABCA1-Transporter ist der Apolipoprotein-vermittelte Cholesterin-Efflux aus Zellen gestört, sodass die HDL-Bildungsrate stark herabgesetzt ist. Deutlich häufiger als erbliche HDL-Mangel-Erkrankungen sind Stoffwechselstörungen wie Diabetes mellitus oder das metabolische Syndrom. Bei solchen Patienten werden ebenfalls oft niedrige HDL-C-Spiegel festgestellt. Des Weiteren kann ein HDL-Mangel bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen auftreten, bei der Einnahme von Medikamenten oder Hormonen sowie als Folge des Zigarettenrauchens (März et al., 2017).

### 3.3 Protektive Mechanismen des RCT und HDL-Funktionalität

Der Ablauf des Cholesterinrücktransports wurde bereits ausführlich beschrieben. Die unterschiedlichen Komponenten und Enzyme des RCT erhalten den Mechanismus aufrecht und schützen die Gefäße vor Atherosklerose. Einer der wichtigsten Schritte ist der Cholesterin-Efflux aus peripheren Zellen, insbesondere aus Makrophagen. Der Mechanismus ist für einen funktionierenden Lipidstoffwechsel essenziell und dient der Atheroprotektion. Da High-Density-Lipoproteine in diesem Prozess eine Schlüsselrolle einnehmen, ist nicht nur deren quantitatives Vorkommen von Bedeutung, sondern auch deren Funktionalität. HDL fungiert in erster Linie als Cholesterin-Akzeptor und Transportsubstanz, besitzt aber darüber hinaus weitere gefäßschützende Eigenschaften. Zusammenfassend lassen sich folgende HDL-Funktionen aufzählen, die das Potenzial haben, Atherosklerose und das kardiovaskuläre Risiko zu reduzieren (Rye & Barter, 2014; Linton et al., 2019):

1. Förderung des Cholesterin-Efflux aus Makrophagen der Arterienwand
2. antiinflammatorische Wirkung → Hemmung vaskulärer Entzündungsprozesse
3. antioxidative Eigenschaften → Hemmung der oxidativen Modifizierung von LDL
4. antithrombische Eigenschaften
5. Verbesserung der Endothelfunktion → Unterstützung endothelialer Reparaturprozesse, gefäßerweiternde Wirkung (Vasodilatation), Förderung der NO-Produktion
6. Förderung der Neubildung von Blutgefäßen (Angiogenese)
7. Entgegenwirkung von Zellschädigungen, Nekrose und Apoptose
8. Vehikel für microRNAs → Transfer zu Empfängerzellen

HDL weisen bezüglich Dichte, Größe, Form, Ladung und Komposition eine hohe Heterogenität auf. Mehr als 80 Proteine (Shah et al., 2013) und 150 Lipide (Serna et al., 2015) stehen im Zusammenhang mit HDL-Partikeln. Welche HDL-Komponenten oder Subfraktionen genau für die zahlreichen Funktionen verantwortlich sind, ist Gegenstand aktueller Forschungen. Eine Schwierigkeit bei der Identifikation besonders relevanter Faktoren ist, dass Apolipoproteine und andere Bestandteile der HDL ständigen Aufnahme-, Abgabe- und Tauschprozessen unterliegen (Rye & Barter, 2014). Die verschiedenen Apolipoproteine, insbesondere Apo-A1, sind für die Funktionen der HDL und des RCT sehr bedeutend, da sie die Interaktionen zwischen HDL und Rezeptoren, Enzymen sowie anderen Proteinen vermitteln (Sacks & Jensen, 2018). Aber auch andere Proteine, wie z.B. das antioxidativ wirkende Enzym Paraoxonase 1 (PON1) sowie Lipide wie Sphingosine-1-Phosphat tragen maßgeblich zur Funktionalität der HDL bei. Ferner scheint es Unterschiede bzgl. der protektiven Wirkung zwischen den verschiedenen HDL-Subklassen zu geben (Woudberg et al., 2018).

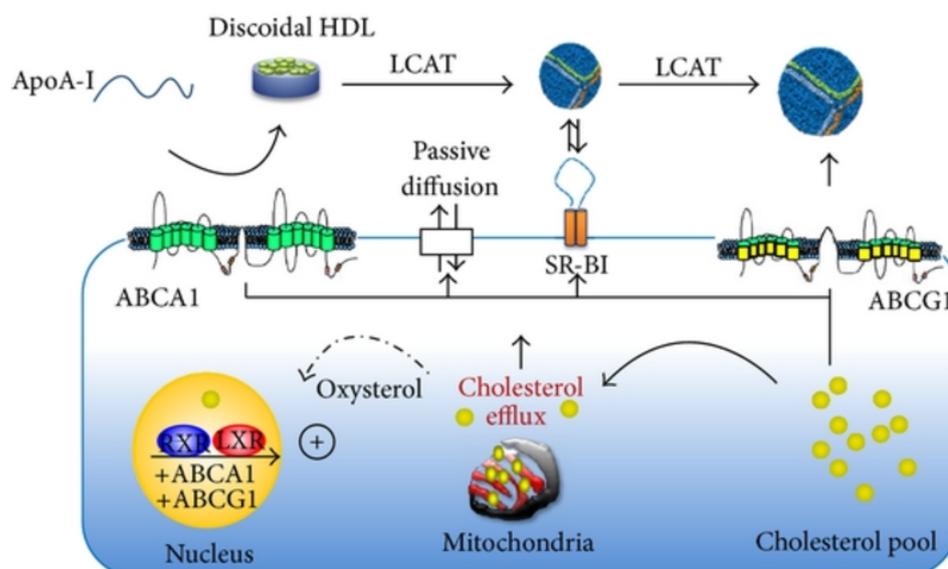
Unvorteilhafte Veränderungen der HDL-Komposition können unter Umständen sogar zu einer Umwandlung in dysfunktionale HDL führen, die proatherogen wirken (Salazar et al., 2015). Dysfunktionen von HDL treten beispielsweise bei Diabetes mellitus auf (März et al., 2017).

Die protektiven Mechanismen des RCT und der HDL sind komplex, da die einzelnen Faktoren und Prozesse eng miteinander zusammenhängen und in Wechselwirkung stehen. Aus diesem Grund kann im Folgenden nur auf ausgewählte Aspekte näher eingegangen werden:

### Cholesterin-Efflux

Wie bereits erwähnt, gibt es vier relevante Wege, wie Cholesterin aus Makrophagen geschleust werden kann (siehe Abbildung 13). HDL ist daran maßgeblich beteiligt, da es den Akzeptor bildet. Kleine lipidfreie bzw. lipidarme HDL-Vorläufer (Apo-A1 oder Prä-β-HDL) nehmen Cholesterin via ABCA1 auf. Die Bindung von Apo-A1 an ABCA1 bewirkt eine Translokation von Cholesterin (und Phospholipiden) von der Membrannenseite zur äußeren Seite der Membran, wo es von den Akzeptoren aufgenommen wird. Die nun diskoiden HDL-Partikel reifen durch weitere Cholesterinaufnahme zu einer sphärischen Form. Durch die veränderte Struktur verlieren sie die Fähigkeit mit ABCA1 zu interagieren (Feingold & Grunfeld, 2018).

Größere und reife HDL nehmen Cholesterin stattdessen ABCG1-vermittelt auf. Beide Efflux-Wege laufen aktiv und unidirektional ab (Rosenson et al., 2012).



**Abbildung 13: Cholesterin-Efflux und HDL-Biogenese**

([https://www.researchgate.net/publication/239948836\\_HDL\\_Atherosclerosis\\_and\\_Emerging\\_Therapies](https://www.researchgate.net/publication/239948836_HDL_Atherosclerosis_and_Emerging_Therapies))

Die Expression der ABC-Transporter in Makrophagen kann durch die Aktivierung des nukleolären Transkriptionsfaktors LXR (Liver X Receptor) gesteigert werden. Steigt der Cholesteringehalt in der Zelle an, bilden sich auch vermehrt Oxysterole (oxigenierte Derivate des Cholesterins), die zur Aktivierung von LXR führen und somit einer Steigerung des Cholesterin-Efflux via ABCA1 und ABCG1. Außerdem nehmen mikroRNAs Einfluss auf LXR (Feingold & Grunfeld, 2018).

Der SR-B1-Rezeptor erlaubt einen passiven Cholesterinfluss in beide Richtungen (bidirektionaler Flux) zwischen Zellen und HDL. An den SR-B1 können sowohl diskoidale, als auch sphärische HDL-Partikel binden (Rosenson et al., 2012).

Den vierten Efflux-Mechanismus bildet die wässrige Diffusion. Es handelt sich dabei um einen passiven bidirektionalen Flux, der maßgeblich in Richtung des Konzentrationsgradienten verläuft. Das Konzentrationsgefälle wird einerseits durch die LCAT generiert, indem sie das freie Cholesterin auf der HDL-Oberfläche in Ester umwandelt, welche dann in das Innere des Partikels wandern (Rye & Barter, 2014). Ein weiterer Aspekt ist der Phospholipid- Sphingomyelin-Gehalt der Partikel (Rosenson et al., 2012).

Ein Maß für die Effizienz der Cholesterin-Ausschleusung von Makrophagen ist die bereits erwähnte CEC (Cholesterol Efflux Capacity). Sie korreliert mit der *Carotid Intima-Media Thickness* (Dicke der Arterienwand) und der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer KHK (Khera et al., 2011). Allgemein stehen verschiedene HDL-Merkmale im Zusammenhang mit der CEC: die Komposition, die Fluidität der monomolekularen Schicht, der oxidative Status und die Größe (Fernández-Castillejo et al., 2017).

Sacks und Jensen vertreten die Hypothese, dass größere HDL-Partikel in höherem Maße zum Efflux beitragen als kleinere HDL-Partikel. Dies würde wiederum bedeuten, dass die ABCG1- und SR-B1-vermittelten Efflux-Wege eine wichtigere Rolle bei der Entstehung bzw. Prävention von Atherosklerose spielen, als der ABCA1-vermittelte Efflux. Letzterer transportiert Cholesterin nämlich nur auf kleine HDL-Partikel (Sacks & Jensen, 2018).

Eine konträre Ansicht vertreten Woudberg et al. in einer studienbasierten Übersichtsarbeit. Sie gehen davon aus, dass kleinere HDL-Subklassen (HDL<sub>3</sub>) gegenüber großen HDL<sub>2</sub> bessere protektive Eigenschaften aufweisen (Woudberg et al., 2018). Da Studien diesbezüglich gemischte Ergebnisse zeigen, kann dazu bislang keine eindeutige Aussage gemacht werden.

### **Antioxidative und antiinflammatorische Eigenschaften von HDL**

HDL beugt der LDL-Oxidation vor, indem es die Lipid-Hydroperoxide von LDL-Partikeln entfernt. In besonderem Maße nehmen kleine Apo-A1-haltige HDL-Partikel die Lipid-Hydroperoxide auf. Sie reduzieren sie zu inaktiven Lipid-Hydroxiden mittels der Oxidation von Methionin-Resten in Apo-A1. HDL mit einem niedrigen Gehalt an Oberflächen-Cholesterin und Sphingomyelin sind ebenfalls wirksame Lipid-Hydroperoxid-Akzeptoren. Daneben gibt es weitere Proteine, welche für die antioxidativen Eigenschaften von HDL verantwortlich sind; z.B. die LCAT und PON1 (Linton et al., 2019).

Vor allem das Enzym PON1 trägt maßgeblich zum antioxidativen Potenzial von HDL bei. Zusätzlich scheint HDL aber auch intrinsische antioxidative Merkmale zu besitzen, die PON-1-unabhängig sind (Rye & Barter, 2014).

Inflammatorische Prozesse spielen in der Atherogenese ebenfalls eine zentrale Rolle. HDL haben das Vermögen, Entzündungen mithilfe verschiedener Mechanismen zu hemmen. HDL unterdrückt u.a. die Aktivierung der Endothelzellen, die Expression von Adhäsionsmolekülen und Infiltration von Monozyten in die Intima. Außerdem stimuliert HDL die Bildung von Makrophagen des antiinflammatorischen Phänotyps M2 und somit deren Produktion von anti-entzündlichen Zytokinen. Zudem wird die Umwandlung in den inflammatorischen M1 Phänotyp gehemmt (Linton et al., 2019).

### **Verbesserung der Endothelfunktion**

Die endotheliale Dysfunktion ist charakteristisch für Atherosklerose. Ein wichtiges Ergebnis HDL-induzierter Signalkaskaden ist die Bildung von NO durch die endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS). Des Weiteren wirken HDL und deren Subfragmente gefäßerweiternd und senken den Gefäßdruck (Vasorelaxation). Reparaturmechanismen werden angeregt, die – zusammen mit antioxidativen und antiinflammatorischen Faktoren – ebenfalls zur Endothelfunktion und dem Schutz der Gefäßwand vor atherosklerotischen Plaques beitragen. (Linton et al., 2019; März et al., 2017).

### **3.4 Therapie und Prävention**

Leitlinien verschiedener Fachgesellschaften geben Vorschläge, wie Lipide und Lipoproteine bei Laborbefunden beurteilt werden können. Je nach individuellem Koronarrisiko gibt es verschiedene Zielwerte für LDL-Cholesterin zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse.

Personen mit keinem oder nur einem Risikofaktor liegen mit folgenden Lipidwerten im Normalbereich: Gesamtcholesterin <200 mg/dl, LDL-C <160 mg/dl, Triglyceride <200 mg/dl und HDL-Cholesterin mindestens 40 mg/dl. Der Wert des LDL/HDL-Quotienten sollte möglichst unter 4 liegen. Für Patienten, die mehr als zwei Risikofaktoren aufweisen oder bereits an Diabetes mellitus oder einer koronaren Herzerkrankung erkrankt sind, existieren niedrigere und risikoabgestimmte LDL-Zielwerte. Zu den Risikofaktoren zählen u.a. Hypertonie, Alter, familiäre Vorbelastung und Rauchen (Grundy et al., 2004).

Bei der Behandlung und Prävention der Atherosklerose gibt es verschiedene Ansätze. Sie unterscheiden sich je nach Art der zugrundeliegenden Erkrankung und Fettstoffwechselstörung.

Die Bestimmung der Cholesterinwerte und ein Abgleich mit den HDL- und LDL-Zielwerten liefert i.d.R. einen guten Orientierungs- und Ansatzpunkt. Je nachdem, um welche Form der Dyslipidämie es sich handelt und welche Lipidwerte erhöht sind, werden zum Teil unterschiedliche Empfehlungen ausgesprochen (ESC/EAS Guidelines, 2016).

In diesem Kapitel liegt der Fokus insbesondere auf der Erhöhung des HDL-C-Spiegels durch Lebensstilmodifikation und medikamentöse Therapie. Zu beachten ist, dass der HDL-C nicht unbedingt etwas über den tatsächlichen Netto-Efflux oder das Vorhandensein bzw. den Rückgang von atherosklerotischen Plaques aussagt (März et al., 2017). Dies lässt sich durch weitere Untersuchungsmethoden feststellen. Dazu gehört die Bestimmung der IMT (Intima-Media Thickness) mittels Sonographie oder die Untersuchung der Blutgefäße mittels Angiographie. Ex vivo lässt sich außerdem die CEC ermitteln.

#### **3.4.1 Ernährung und Lebensstil**

Bereits eine Veränderung des Lebensstils wirkt sich positiv auf die Lipid-Parameter aus und senkt das kardiovaskuläre Risiko. Maßnahmen wie die Steigerung der körperlichen Aktivität, Ernährungsumstellung, Gewichtsreduktion und Rauchstopp führen zu einem Anstieg der HDL-C-Konzentration (siehe Tabelle 2). Nicht nur die Quantität, sondern auch die Funktionalität („Qualität“) der HDL kann von solchen Lebensstilveränderungen profitieren (März et al., 2017).

Die Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und European Atherosclerosis Society (EAS) zur Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien machen folgende Empfehlungen zur Steigerung des HDL-C-Spiegels. Die Reihenfolge entspricht dem Grad der Wirksamkeit und der Evidenz (Catapano et al., 2016, S. 3020–3022):

1. Einschränkung der Aufnahme von Transfetten
2. Steigerung der körperlichen Aktivität
3. Adäquate Fettzufuhr (Bevorzugung ungesättigter Fette) und Reduktion der Kohlenhydratzufuhr
4. Bevorzugung von Lebensmitteln mit einem niedrigen glykämischen Index und einem hohen Gehalt an Ballaststoffen
5. Mäßiger Alkoholkonsum (< 15 g/d) erhöht HDL-C (unter der Voraussetzung, dass keine anderen Gesundheitsstörungen vorliegen)
6. Gesättigte Fettsäuren sind kritisch zu betrachten. Sie erhöhen zwar den HDL-Spiegel, aber gleichzeitig auch den LDL-Spiegel.

**Tabelle 2: Einfluss von Lebensstilmodifikationen auf HDL-C** (März et al., 2017)

Intervention	HDL-C-Anstieg in %	Effekt
Körperliche Aktivität	5–10	Anstieg LPL, Prä-β-HDL, reverser Cholesterintransport, protektive Lipoproteine
Rauchstopp	5–10	Anstieg LCAT, reverser Cholesterintransport, hemmt CETP
Gewichtsabnahme	5–20	Anstieg LCAT, LPL und reverser Cholesterintransport
Alkoholkonsum	5–15	Anstieg ABCA1, ApoA1 und Paraoxonase, Abfall CETP
Mediterrane Ernährung (ungesättigte Fettsäuren)	0–5	Anstieg atheroprotektiver Lipoproteine

In der Literatur werden weitere Ernährungsformen, Lebensmittel und Inhaltsstoffe in Bezug auf ihre atheroprotektive Wirkung diskutiert. Sie sollen das Potenzial besitzen, HDL (bzw. HDL-C) und den RCT positiv zu beeinflussen. Unter anderem sind das die mediterrane Ernährungsform und sekundäre Pflanzenstoffe. Dazu zählen Phytosterole, Polyphenole und deren Untergruppen (Anthocyane, Phenolsäuren, Flavonoide etc.). Sie weisen eine antioxidative Wirkung auf und kommen natürlicherweise in Beerenfrüchten, grünem Tee, Kräutern und nativem Olivenöl vor (Millar et al., 2017). Auch dem in Kakao vorkommenden Stoff Theobromin werden kardioprotektive Eigenschaften zugeschrieben (Talbot et al., 2018).

Die Wirksamkeit dieser und weiterer Ernährungsfaktoren auf den reversen Cholesterintransport inklusive Cholesterin-Efflux und die HDL-Funktionen werden im zweiten Teil dieser Arbeit anhand von randomisierten kontrollierten Studien untersucht und kritisch bewertet.

### 3.4.2 Medikamente

Hyperlipoproteinämien lassen sich ergänzend durch Medikamente behandeln, die auf bestimmte Mechanismen und Komponenten des Lipoprotein- und Cholesterinstoffwechsels abzielen und somit eine Senkung der Blutfette und des kardiovaskulären Risikos bewirken. Zur Erhöhung der HDL-C-Plasmakonzentration (und Senkung von LDL-C und TG) empfehlen die ESC/EAS-Leitlinien (2016) die Medikamentengruppen Statine und Fibrate. Daneben gibt es noch weitere pharmakologische Substanzen, die den HDL-Stoffwechsel tangieren.

1. *Statine* sind sogenannte CSE-Hemmer. Durch kompetitive Hemmung der HMG-CoA-Reduktase beeinträchtigen sie die Cholesterinsynthese. Statine senken LDL-C deutlich und erhöhen HDL-C geringfügig bis mäßig.
2. *Fibrate* werden ebenfalls häufig verschrieben; zum Teil auch in Kombination mit Statinen. Fibrate aktivieren die Lipoproteinlipase, wodurch der Katabolismus von LDL beschleunigt wird. Der Triglyceridspiegel sinkt, während die HDL-C-Konzentration ansteigt (März et al., 2017).
3. *Niacin/Nikotinsäure* ist hochdosiertes B<sub>3</sub> und bewirkt eine deutliche Anhebung des HDL-C. Aufgrund von Nebenwirkung und mangelnder Evidenz bezüglich der Reduktion vaskulärer Ereignisse wurden Niacin-Präparate inzwischen vom europäischen Markt genommen (März et al., 2017)
4. *CETP-Hemmer* sind neuere Medikamente, die auf das Cholesterinestertransferprotein abzielen, welches im reversen Cholesterintransport eine wichtige Rolle einnimmt. Allerdings führten mehrere große prospektive Studien mit verschiedenen CETP-Inhibitoren zu enttäuschenden Ergebnissen. Drei Studien wurden aufgrund fehlender Wirksamkeit oder Mortalitätszunahme abgebrochen. In der REVEAL-Studie zeigte der Wirkstoff Anacetrapib schließlich eine senkende Wirkung auf LDL-C und das kardiovaskuläre Risiko von Patienten mit atherosklerotischen Gefäßerkrankungen. Gleichzeitig konnte der HDL-C-Wert um 104 % gesteigert werden (Overbeck, 2017; Bowman et al., 2017).

Neben etablierten Medikamenten wie Statinen sind weitere HDL-erhöhende Wirkstoffe in der Entwicklung und klinischen Prüfung. Sie setzen an einer Verbesserung der HDL-Funktionen im RCT an. Ein Potenzial für solche spezifischer wirkenden Therapien bieten z.B. *reconstituted* HDL (rHDL, künstliche HDL- oder Apo-A1-Partikel) sowie LXR-Antagonisten und microRNAs zur Regulation der ABC-Transporterproteine (Siddiqi et al., 2015; Woudberg et al., 2018).

Da Medikamente häufig mit Nebenwirkungen einhergehen, bilden der reverse Cholesterintransport und HDL auch potenzielle Ansatzpunkte für nutraceutische und ernährungsbezogene Interventionen. Dies soll im weiteren Verlauf untersucht werden.

## 4. Methodik

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist, einen Literaturüberblick über die aktuelle Forschung zu geben und folgende Forschungsfrage zu beantworten:

*1. Haben die Ernährung und darin enthaltene Stoffe einen Einfluss auf den Cholesterin-Efflux und die HDL-Funktionen im reversen Cholesterintransport?*

Des Weiteren soll in der Diskussion auf folgende Fragen eingegangen werden:

*2. Wie effektiv sind die Ernährungsinterventionen und können sie als eine Alternative zu Medikamenten in der Therapie und Prävention von Atherosklerose angesehen werden?*

*3. Kann die Ernährung eine Rückbildung atherosklerotischer Plaques bewirken?*

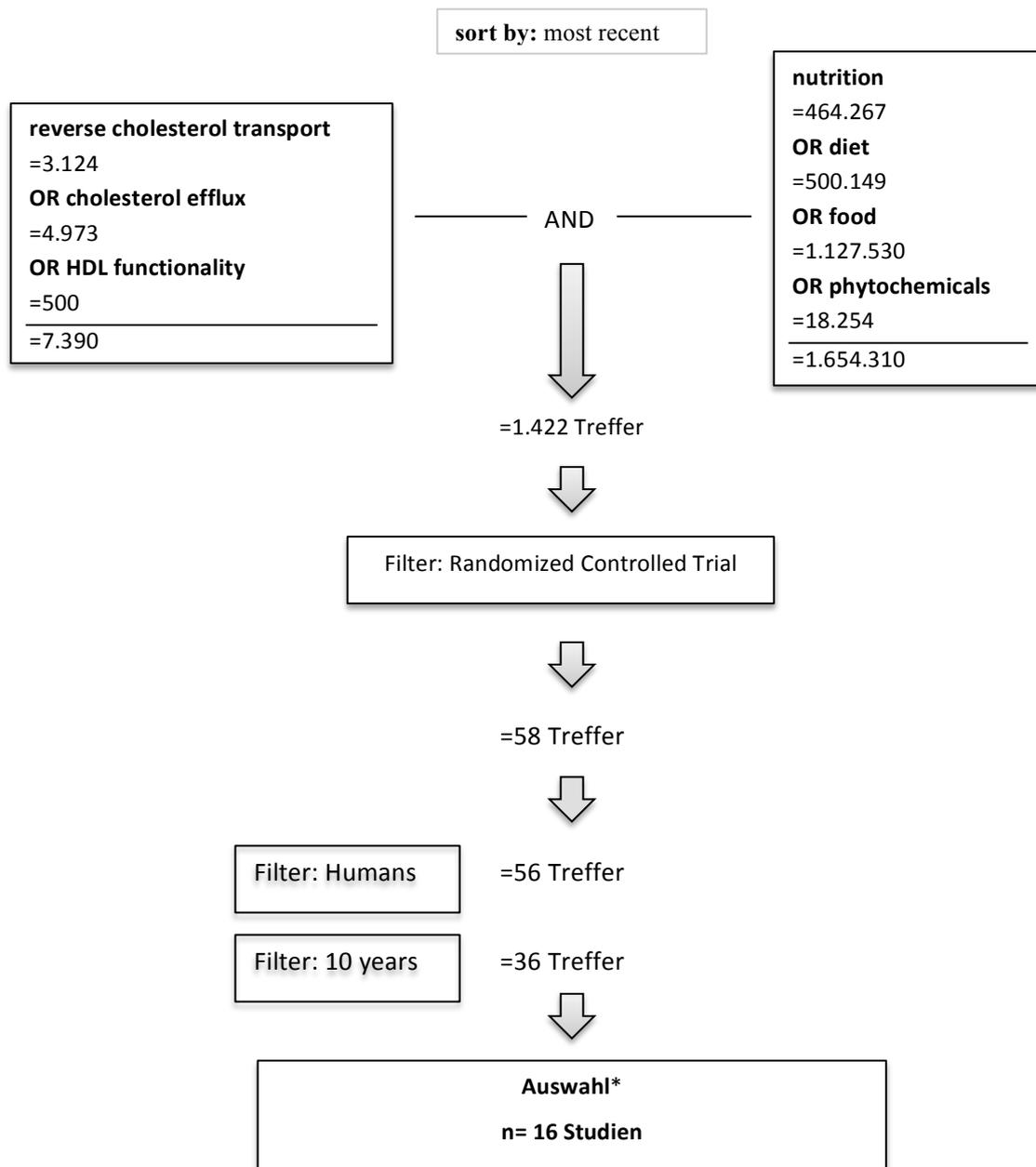
Die Literaturrecherche erfolgte hauptsächlich über die medizinische Online-Datenbank PubMed. Darüber hinaus wurden für den theoretischen Teil (Kapitel 2 und 3) Informationen aus Fachbüchern/Monografien, Leitlinien und Webseiten anerkannter Gesellschaften im Bereich Medizin und Ernährung herangezogen. Zudem wurden Review-Artikel und Studien über Google Scholar, den beluga-Katalog sowie Science Direct und Researchgate gefunden. Auch die Referenzen von wissenschaftlichen Artikeln wurden manuell durchsucht, um weitere geeignete Studien und Übersichtsarbeiten zu identifizieren.

Zur weiteren Untersuchung (Kapitel 5) und Beantwortung der Forschungsfrage wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien berücksichtigt, da diese einen hohen Evidenzgrad aufweisen. Metaanalysen lagen nicht vor. Die PubMed-Recherche ist in Form eines Fließschemas in Abbildung 14 dargestellt. Zunächst wurden geeignete Keywords formuliert und in der PubMed-Suchfunktion kombiniert. Die Recherche erfolgte strukturiert und schrittweise unter der Anwendung von Filtern. Die Abstracts und ggf. auch Volltexte der 36 Treffer wurden auf ihre Eignung für eine weitere Evaluation geprüft. Die Studien mussten dabei folgende Einschlusskriterien erfüllen:

**1)** Relevanz für die Forschungsfrage: Studie erhebt als Outcome-Variable mind. den Cholesterin-Efflux (CEC) und/oder mehrere HDL-Funktionen, **2)** Ernährungsbezug **3)** randomisiertes kontrolliertes Studiendesign, **4)** Humanstudie, **5)** aktuell (Studien ab 2009), **6)** gesunde Teilnehmer oder Individuen mit CVD bzw. Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie **7)** englische Sprache, **8)** kein Duplikat **9)** Zugang zum Volltext über *Open Access*-Link oder Kontaktieren der Autoren.

Insgesamt konnten 16 relevante Studien identifiziert werden. Zu einer der Studien (VOHF) existieren mehrere Publikationen mit sich ergänzenden Analysen. Diese wurden bei der Auswertung zwar berücksichtigt, aber nicht als zusätzliche eigenständige Studien gehandhabt.

Im Anschluss wurden die Forschungsartikel sorgfältig durchgearbeitet und in Themengruppen gegliedert. Die wesentlichen Aspekte und Studienergebnisse sind in PICOR-Tabellen dargestellt und werden in den folgenden Kapiteln näher erläutert und diskutiert.



\*Auswahl nach Relevanz für das Thema/Fragestellung, Ernährungsbezug, Cholesterolemie/HDL-Funktion als Outcome-Messung, Aktualität, randomisiert-kontrolliertes Studiendesign, Humanstudie, Englische Sprache, Open access/Zugang zum Volltext der Studie, Ausschluss von Duplikaten

Abbildung 14: Fließdiagramm PubMed-Recherche (eigene Darstellung, Stand 1.8.19)

## 5. Ergebnisse

Die 16 ausgewählten Studien lassen sich in unterschiedliche Kategorien unterteilen bzgl. der untersuchten Ernährungsformen, Lebensmittelgruppen und Inhaltsstoffe. Die Wirksamkeit folgender Ernährungskategorien auf die HDL-Zusammensetzung, HDL-Funktionen, CEC sowie andere Parameter des reversen Cholesterintransports wurden untersucht:

- **Antioxidantien und sekundäre Pflanzenstoffe (8 Studien)**
  - Polyphenole: phenolische Verbindungen, Anthocyane, Isoflavone
  - Carotinoide: Lycopin
  - natives Olivenöl und phenol-angereicherte Olivenöle
  - mediterrane Ernährung
  - Kombination aus Polyphenolen, Phytosterolen und Omega-3
- **Nüsse, Fette und Öle (5 Studien)**
  - Mandeln, Walnüsse, Pistazien
  - gesättigte/ungesättigte Fettsäuren aus Milchprodukten und Ölen
- **Sonstige Lebensmittel und Inhaltsstoffe (3 Studien)**
  - Kohlenhydrate
  - Theobromin
  - Knoblauch

### 5.1 PICOR-Tabellen

Die wesentlichen Studienergebnisse inklusive Methodik und Studiendesign sind in PICOR-Tabellen (Tabellen 3-5) zusammenfassend dargestellt. Der Einfachheit halber werden dort häufig Symbole verwendet:  $\uparrow$   $\downarrow$  = signifikante Zunahme oder Abnahme;  $\circ$  = keine Veränderung zur Baseline/ kein Unterschied zu anderen Gruppen; ( $\uparrow$   $\downarrow$ ) = Trend oder keine eindeutige Aussage; d.h. keine Signifikanz vs. Baseline/Kontrollgruppe.

In der Spalte *Outcome* und *Result* sind nur Parameter aufgeführt, die für den HDL-Metabolismus und RCT relevant oder auf andere Weise bedeutend für das Thema sind. Dazu gehören z.B. die Partikelgröße, Zusammensetzung und Eigenschaften der HDL, die CEC sowie die Bestimmung der HDL-Funktionalität. Letztere wird definiert durch den antioxidativen Status, Enzymaktivitäten, endothelprotektive und anti-entzündliche Eigenschaften. In den jeweiligen Studien wurde meist nur eine Auswahl der Faktoren bestimmt. Outcome-Variablen wie allgemeines Lipidprofil, Blutdruck oder Testung der Compliance mittels Serum- oder Urintestung werden nicht extra aufgeführt.

Ferner sind in der *Result*-Spalte ausschließlich Ergebnisse der Interventionsgruppen abgebildet.

**Tabelle 3: PICOR-Übersicht – Einfluss von sekundären Pflanzenstoffen auf HDL-Funktionen und den Cholesterin-Efflux (eigene Darstellung)**

IG (Interventionsgruppe); CG (Kontrollgruppe); CEC (Cholesterol Efflux Capacity); SAA (Serum Amyloid A); PC (Phenolic Compounds); OO (Olive Oil), ROO (Refined Olive Oil); VOO (Virgin Olive Oil); FVOO (Functional VOO, angereichert mit eigenen PCs); FVOOT (FVOO + PCs aus Thymian); EC (esterified cholesterol), FC (free cholesterol); PL (phospholipids); oxLDL (oxidiertes LDL); 1ppm=1mg/kg (Stoffkonzentration PCs in VOO)

Problem	Intervention & Control	Outcome	Result														
<b>(Qin et al., 2009)</b>																	
<p><b>Anthocyane</b> Studie untersucht vorteilhafte Effekte von Anthocyan-Supplementen auf das Lipidprofil in Patienten mit Dyslipidämie</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• randomisiert, placebo-kontrolliert, doppelblind</li> <li>• n=120 Erwachsene mit Dyslipidämie</li> <li>• Dauer: 12 Wochen</li> <li>• IG (n=60): täglich 320 mg Anthocyane (in Kapselform; Extrakt aus Heidelbeeren/schwarzen Johannisbeeren)</li> <li>• Kontrollgruppe (n=60):Placebo</li> </ul>	<p>Lipidprofil Serum-CEC aus J774 Zellen (ex vivo) Enzymmasse/-aktivität</p>	<p>HDL-C ↑ (13,7%); LDL-C ↓ (-13,6%) CEC ↑ (20%)  CETP (Masse u. Aktivität) ↓ (-10,4% u. -6,3%) LCAT ○  Anthocyane verbessern Lipidprofil und die CEC</p>														
<b>(McEneeny et al., 2013)</b>																	
<p><b>Lycopin</b> Studie untersucht potenzielle Wirkung von Lycopin (Aufnahme über Ernährung (z.B. Tomaten) oder Supplemente) auf HDL-Funktionen und Entzündungsprozesse in übergewichtigen Teilnehmern mittleren Alters</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• randomisiert, kontrolliert, single-blind</li> <li>• n=54 übergewichtige Probanden</li> <li>• Dauer 12 Wochen</li> <li>• Randomisierung in 3 Gruppen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lycopin-reiche Diät (224-350 mg/Woche)</li> <li>- Lycopin-Supplement (70 mg/Woche)</li> <li>- KG (&lt;10 mg Lycopin/Woche)</li> </ul> </li> </ul>	<p>Antioxidantien in Serum/HDL  Entzündungsparameter Enzymaktivität  Apo-AI-Konzentration in HDL</p>	<table border="0"> <tr> <td><b>Lycopin-Diät</b></td> <td><b>Lycopin-Supplement</b></td> </tr> <tr> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>SAA (Serum ○; HDL<sub>3</sub>↓;)</td> <td>SAA (Serum↓; HDL<sub>3</sub>↓;)</td> </tr> <tr> <td>PON1 ↑ (im Serum u. HDL<sub>2&amp;3</sub>)</td> <td>PON1 ↑ (im Serum u. HDL<sub>2&amp;3</sub>)</td> </tr> <tr> <td>CETP</td> <td>CETP ↓</td> </tr> <tr> <td>LCAT↑ (Serum u. HDL<sub>3</sub>)</td> <td>LCAT↑ (Serum u. HDL<sub>3</sub>)</td> </tr> <tr> <td>○</td> <td>○</td> </tr> </table> <p>Lycopin (v.a. in Form von Supplementen) hat einen vorteilhaften Einfluss auf Entzündungsparameter und verändert Enzymaktivitäten des RCT</p>	<b>Lycopin-Diät</b>	<b>Lycopin-Supplement</b>	○	○	SAA (Serum ○; HDL <sub>3</sub> ↓;)	SAA (Serum↓; HDL <sub>3</sub> ↓;)	PON1 ↑ (im Serum u. HDL <sub>2&amp;3</sub> )	PON1 ↑ (im Serum u. HDL <sub>2&amp;3</sub> )	CETP	CETP ↓	LCAT↑ (Serum u. HDL <sub>3</sub> )	LCAT↑ (Serum u. HDL <sub>3</sub> )	○	○
<b>Lycopin-Diät</b>	<b>Lycopin-Supplement</b>																
○	○																
SAA (Serum ○; HDL <sub>3</sub> ↓;)	SAA (Serum↓; HDL <sub>3</sub> ↓;)																
PON1 ↑ (im Serum u. HDL <sub>2&amp;3</sub> )	PON1 ↑ (im Serum u. HDL <sub>2&amp;3</sub> )																
CETP	CETP ↓																
LCAT↑ (Serum u. HDL <sub>3</sub> )	LCAT↑ (Serum u. HDL <sub>3</sub> )																
○	○																

Problem	Intervention & Control	Outcome	Result
<b>(Zhu et al., 2014)</b>			
<p><b>Anthocyane</b> Studie untersucht den Effekt von Anthocyanen auf die HDL-PON1-Aktivität und die Cholesterin Efflux Capacity</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• randomisiert, placebo-kontrolliert, doppel-blind</li> <li>• n=122 Erwachsene mit Hypercholesterinämie</li> <li>• Dauer: 24 Wochen</li> <li>• IG (n=61): täglich 320 mg Anthocyane</li> <li>• KG (n=61): Placebo</li> </ul>	<p>Lipidprofil CEC-Bestimmung via J774 Maus-Makrophagen (ex vivo) Antioxidativer Status</p> <p>Enzym-Aktivität</p>	<p>HDL-C ↑ (11,4 %) HDL CEC ↑ (17,7%) HDL antioxidant capacity ↑ (20,8%) HDL Lipidperoxide ↓ PON1 ↑ (18,7%)</p> <p>Anthocyan-Supplementation verbessert PON1-Aktivität und fördert Cholesterin-Efflux</p>
<b>(Hernández et al., 2014)</b>			
<p><b>Polyphenolreiches natives Olivenöl</b> Studie untersucht Wirksamkeit von Polyphenolen in Olivenöl auf HDL-Funktionen und die CEC bei gesunden Probanden</p> <p>→Sub Sample der <b>EUROLIVE-Studie</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• randomisiert, kontrolliert, crossover</li> <li>• Studiendauer: 3 Wochen</li> <li>• Washout Periods: 2 Wochen</li> <li>• n=47 gesunde Männer</li> </ul> <p>25 ml Olivenöl pro Tag: - VOO: polyphenolreich (366 mg/kg) - ROO: polyphenolarm (2,7 mg/kg) (Kontrolle)</p>	<p>HDL-C-Spiegel Cholesterin Efflux Capacity HDL-Partikelgröße HDL-Monolayer-Fluidity Enzymaktivität Plasma oxLDL</p>	<p>HDL-C ○ CEC ↑ (aus THP-1 Makrophagen) HDL<sub>2</sub> ↑, HDL<sub>3</sub> ↓ Fluidity ↑ CETP + LCAT ○ oxLDL ↓</p> <p>Intervention mit polyphenolreichem VOO führt zur Verbesserung des Cholesterin-Efflux und der HDL-Funktionen.</p>

Problem	Intervention & Control	Outcome	Result
<b>A. (Farràs et al., 2015) B. (Farràs et al., 2018), C. (Farràs et al., 2019)</b>			
<p><b>Functional Olivenöl mit eigenen und Thymian-Polyphenolen</b> Wirksamkeit von <i>Functional Virgin Olive Oils</i> auf HDL-Funktionen, antioxidativen Status und die Expression Cholesterin-Efflux-relevanter Gene in Patienten mit Hypercholesterinämie</p> <p>→ <b>VOHF-Studie</b> (Virgin Olive Oil and HDL Functionality Study)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studiendesign: randomisiert, doppel-blind, kontrolliert, crossover</li> <li>• Studiendauer: 3 Wochen</li> <li>• Washout: je 2 Wochen</li> </ul> <p><b>A,B.</b> n=33 Hypercholesterinämie-Patienten <b>C.</b> n=22 (Sub-Sample Genexpressionsanalyse)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 25 ml/d: <b>VOO</b> (80 ppm) (Kontrolle) <b>FVOO</b> (Olive Oil-PCs 500 ppm) <b>FVOOT</b> (OO-/Thyme-PCs je 250 ppm)</li> </ul>	<p><b>A. HDL-C-Spiegel</b></p> <p>HDL-Partikelgröße HDL EC/FC HDL PL/FC Apo-AI/AII-Gehalt</p> <p>Enzymaktivität</p> <p><b>B. antioxidativer HDL-Status</b></p> <p>Cholesterol Efflux Capacity HDL Monolayer-Fluidity</p> <p><b>C. Expression relevanter Gene für Cholesterin-Efflux</b></p>	<p><b>FVOO</b></p> <p>○</p> <p>LCAT (↑)</p> <p>Lutein, Ubiquinol ↑ β-Cryptoxanthin ↑ α-Tocopherol ○ PC-Compounds ○</p> <p>○</p> <p>○</p> <p><b>FVOOT</b></p> <p>HDL-C ↑ (5,74%) (Patienten ohne lipidsenkende Medikamente) HDL<sub>2</sub> ↑, HDL<sub>3</sub> ↓ HDL EC/FC ↑ HDL PL/FC ↑</p> <p>○</p> <p>LCAT ↑ PON 1 ↑</p> <p>Lutein, Ubiquinol ↑ β-Cryptoxanthin ↑ α-Tocopherol ↑ PC-Compounds ↑ CEC (↑) Monolayer-Fluidity ○</p> <p>CYP27A1, LXRβ, PPARβ/δ, RXRα ↑ ABCA1 ↑</p> <p>Phenol-angereicherte Olivenöle verbessern die Zusammensetzung, Funktionalität und antioxidativen Merkmale von HDL. Zusätzliche PCs aus Thymian verstärken den Effekt und steigern die Expression von Cholesterin-Efflux relevanten Genen.</p>

Problem	Intervention & Control	Outcome	Result																						
<b>(Hernández et al., 2017)</b>																									
<p><b>Mediterrane Ernährung (antioxidantienreich, angereichert mit nativem Olivenöl oder Nüssen)</b></p> <p>Studie untersucht den Einfluss von zwei Varianten der traditionellen mediterranen Ernährung (TMD) auf atheroprotektive HDL-Funktionen</p> <p>→ Sub Sample der <b>PREDIMED-Studie</b> (Prevención con Dieta Mediterránea)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• randomisiert, kontrolliert</li> <li>• n=296 gesunde Probanden</li> <li>• Studiendauer: 1 Jahr</li> <li>• 2 Interventionsgruppen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>TMD-VOO</b> (reich an nativem Olivenöl) n=100</li> <li>- <b>TMD-Nuts</b> (reich an Nüssen) n=100</li> </ul> </li> <li>• Kontrollgruppe: fettarme Diät (n=96)</li> </ul>	<p>HDL-C-Spiegel HDL-Partikelgröße Cholesterol Efflux Capacity HDL-Funktionen</p> <p>HDL-Oxidation Enzymaktivität</p> <p>HDL-Zusammensetzung</p>	<table border="0"> <tr> <td><b>TMD-VOO</b></td> <td><b>TMD-Nuts</b></td> </tr> <tr> <td>HDL-C ○</td> <td>HDL-C ○</td> </tr> <tr> <td>HDL<sub>2</sub> ↑</td> <td>HDL<sub>2</sub> ↑</td> </tr> <tr> <td>CEC ↑</td> <td>CEC ↑</td> </tr> <tr> <td>vasodilatory capacity ↑</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ability to esterify C ↑</td> <td></td> </tr> <tr> <td>antioxidativer Status ↑</td> <td>antioxidativer Status ↑</td> </tr> <tr> <td>↓</td> <td></td> </tr> <tr> <td>PON1 ↑</td> <td></td> </tr> <tr> <td>CETP ↓</td> <td></td> </tr> <tr> <td>TG ↓, PL ↑, Apo-AI ○</td> <td>TG ↓, Apo-AI ○</td> </tr> </table> <p>Die TMD (insbesondere die Olivenöl-angereicherte) verbessert atheroprotektive HDL-Funktionen und RCT-Parameter wie die Cholesterol Efflux Capacity</p>	<b>TMD-VOO</b>	<b>TMD-Nuts</b>	HDL-C ○	HDL-C ○	HDL <sub>2</sub> ↑	HDL <sub>2</sub> ↑	CEC ↑	CEC ↑	vasodilatory capacity ↑		ability to esterify C ↑		antioxidativer Status ↑	antioxidativer Status ↑	↓		PON1 ↑		CETP ↓		TG ↓, PL ↑, Apo-AI ○	TG ↓, Apo-AI ○
<b>TMD-VOO</b>	<b>TMD-Nuts</b>																								
HDL-C ○	HDL-C ○																								
HDL <sub>2</sub> ↑	HDL <sub>2</sub> ↑																								
CEC ↑	CEC ↑																								
vasodilatory capacity ↑																									
ability to esterify C ↑																									
antioxidativer Status ↑	antioxidativer Status ↑																								
↓																									
PON1 ↑																									
CETP ↓																									
TG ↓, PL ↑, Apo-AI ○	TG ↓, Apo-AI ○																								
<b>(Richter et al., 2017)</b>																									
<p><b>Soja-Isoflavone</b></p> <p>Studie untersucht die dosisabhängige Wirksamkeit von isoflavonhaltigem Sojaprotein auf den Cholesterin-Efflux, HDL-Funktionen und CVD-Risikomarker von Erwachsenen mit moderat erhöhtem Blutdruck</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• randomisiert, placebo-kontrolliert, crossover, doppel-blind</li> <li>• n=20 Erwachsene mit erhöhtem Blutdruck</li> <li>• Dauer: je 6 Wochen (3 Interventionsphasen, dazwischen 2-wöchige Unterbrechung)</li> <li>• 2 Interventionsgruppen: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) 25 g/d isoliertes Sojaprotein</li> <li>b) 50 g/d isoliertes Sojaprotein</li> </ul> </li> <li>• Kontrollgruppe: 0 g (Placebo)</li> </ul>	<p>brachialer diastol. Blutdruck zentraler systol. Blutdruck arterielle Steifheit weitere CVD-Marker Lipid-/Entzündungsmarker CEC (ex vivo) aus kultivierten J774 Makrophagen</p>	<table border="0"> <tr> <td><b>IG a) 25g</b></td> <td><b>IG b) 50g</b></td> </tr> <tr> <td>○</td> <td>↓ (-2,3 mmHg vs. IG a))</td> </tr> <tr> <td>○</td> <td>(↓)</td> </tr> <tr> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>CEC ○</td> <td>CEC ○</td> </tr> </table> <p>Isoflavonhaltiges Sojaprotein konnte keine Wirkung auf den Cholesterol Efflux oder andere vaskuläre Funktionen zeigen</p>	<b>IG a) 25g</b>	<b>IG b) 50g</b>	○	↓ (-2,3 mmHg vs. IG a))	○	(↓)	○	○	○	○	○	○	○	○	CEC ○	CEC ○						
<b>IG a) 25g</b>	<b>IG b) 50g</b>																								
○	↓ (-2,3 mmHg vs. IG a))																								
○	(↓)																								
○	○																								
○	○																								
○	○																								
○	○																								
CEC ○	CEC ○																								

Problem	Intervention & Control	Outcome	Result
<b>(Scolaro et al., 2018)</b>			
<p><b>Omega3, Phytosterole, Polyphenole</b></p> <p>Studie evaluiert die Effekte einer dosisreduzierten Statin-Therapie bei Typ 2 Diabetikern, die durch Omega3-Fettsäuren, Phytosterole und Polyphenole ergänzt wurde</p>	<p><b>Erste Phase:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• n=53 diabetische Patienten mit Statintherapie</li> <li>• crossover, randomisiert, kontrolliert</li> <li>• Dauer: 6 Wochen (+ 6-wöchige Washout-Period)</li> <li>• täglich: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>NTR (treatment with nutraceuticals):</i> Fischöl (1,7 g EPA+DHA), Schokolade mit Phytosterolen (2,2 g), 2 Tassen grüner Tee (≈170,8 mg Epigallocatechingallat)</li> <li>- <i>Kontrolle:</i> Sojaöl, normale dunkle Schokolade, Anistee</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Zweite Phase:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Identifikation von „good responders“ auf NTR mittels Multivariate Analyse (n=10) → <i>Pilot-Verfahren zur Statin-Dosis-Reduktion:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gesamtdauer: 12 Wochen</li> <li>- 6 Wochen: NTR + bisherige Statin-Therapie</li> <li>- 6 Wochen: 50% reduzierte Statin-Dosis + NTR</li> </ul> </li> <li>- <i>Kontrolle:</i> Baseline-Blutproben von n=10 „nonrespondern“</li> </ul>	<p>Plasmalipide Entzündungsmarker Oxidativer Stress</p> <p>HDL-Parameter CEC</p>	<p><b>Erste Phase:</b> LDL-C ↓ (-13,7%) C-reaktives Protein ↓ (-35,5%) ↓</p> <p><b>Zweite Phase („good responders“ vs. non-responders“)</b> HDL-C ↑ HDL<sub>3</sub> ↓ HDL<sub>2</sub> (↑) non-ABCA1 spezifische CEC (↑)</p> <p>Nach Reduktion der Statin-Dosis wurden keine Veränderungen bzgl. Lipidprofil, Entzündungsmarkern, CEC oder HDL-Partikeln festgestellt im Vergleich zur Standard-Statin-Therapie. Bei Responder-Patienten hatten Nutraceuticals ähnlichen Effekt auf CVD-Marker wie Statine.</p>

**Tabelle 4: Einfluss von Nüssen, Fetten und Ölen auf HDL-Funktionen und den Cholesterin-Efflux (eigene Darstellung)**

CEC (Cholesterol Efflux Capacity) KH (Kohlenhydrate); SFA (gesättigte Fettsäuren); MUFA (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA (mehrfach ungesättigte Fettsäuren)

Autor/Jahr	Lebensmittel/ Inhaltsstoff	Stichprobe	Studiendesign	Ergebnis
(Berryman et al., 2013)	Walnüsse	n=15 gesunde Übergewichtige mit moderater Hypercholesterinämie	- randomisiert, kontrolliert, crossover - postprandiale Messung, 4 Perioden (je 1 Woche dazwischen) a) ganze Walnüsse, gemahlen (85 g) b) gemahlene, enthäutete, entfettete Walnussfleisch (34 g) c) Öl von geschälten Walnüssen (51 g) d) gemahlene Walnusshaut (5,6 g)	CEC in J774 Zellen ↑ (3,3%) (a) Endothelfunktion ↑ (c) HDL-C ○
(Holligan et al., 2014)	Pistazien	n=28 gesunde Erwachsene mit erhöhtem LDL-C-Spiegel	- randomisiert, kontrolliert, crossover - Interventionsdiäten (alle 8% SFA): <b>1PD</b> : 1 Portion Pistazien/Tag (Diät mit 30% Total Fat, weniger KH) <b>2PD</b> : 2 Portion Pistazien/Tag (Diät mit 34% Total Fat) <b>Control</b> : 25% Total Fat, mehr KH	<b>1PD</b> α <sub>1&amp;2</sub> -HDL (↑) α <sub>3&amp;4</sub> -HDL ○ Prä-β-HDL ○ CEC ○ <b>2PD</b> α <sub>1&amp;2</sub> -HDL (↑) α <sub>3&amp;4</sub> -HDL ○ Prä-β-HDL ○ CEC (↑ vs. 1PD, wenn C-reaktives Protein niedrig)
(Berryman, Fleming, & Kris-Etherton, 2017)	Mandeln	n=48 Erwachsene mit erhöhtem LDL-C-Spiegel	- randomisiert, kontrolliert, crossover - 2 Perioden á 6 Wochen - Diäten (beide 8% SFA): <b>IG</b> : 43 g Mandeln/Tag (32% total fat, weniger KH) <b>Control</b> : isocalorischer Muffin (26% total fat, mehr KH)	HDL-C ↑ α <sub>1</sub> -HDL ↑ Cholesterin-Efflux via non-ABCA1-Transporter ↑  alle Effekte nur bei normalgewichtigen Probanden (n=14), bei übergewichtigen/adipösen (n=34) keine Wirkung

Autor/Jahr	Lebensmittel/ Inhaltsstoff	Stichprobe	Studiendesign	Ergebnis
(Liu et al., 2018)	ungesättigte Fettsäuren in <i>low SFA</i> -Diäten	n=101 Erwachsene mit Metabolischem Syndrom oder -Risiko	<ul style="list-style-type: none"> <li>- randomisiert, kontrolliert, crossover</li> <li>- Dauer: je 4 Wochen (2-4 W. Washout)</li> <li>- 5 isocalorische Diäten mit Ölen (18% der Tages-Gesamtenergie; ca. 60g): <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Rapsöl</li> <li>b) Rapsöl mit hohem Ölsäuregehalt</li> <li>c) DHA-angereichertes Rapsöl mit hohem Ölsäuregehalt</li> <li>d) Maiskeimöl-Distelöl-Mix</li> <li>e) Leinöl-Distelöl-Mix</li> </ul> </li> </ul>	<p>HDL-C (↓,↓,↑,(↓),↓)</p> <p>CEC aus THP-1-Makrophagen ↑ (39%,34%, 55%, 49% und 51%)</p> <p>Probanden mit normalem BMI hatten höheren Anstieg der CEC (93%) im Vergleich zu übergewichtigen (67%) und adipösen (25%) (alle Diäten kombiniert)</p> <p>Taillenumfang und abdominale Adipositas korrelieren negativ mit der Serum-CEC</p> <p>Diäten regulierten Expression von microRNAs</p>
(Brassard et al., 2018)	gesättigte Fettsäuren in Butter und Käse	n=46 Erwachsene mit abdominaler Adipositas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- randomisiert, kontrolliert, crossover</li> <li>- Dauer: je 4 Wochen</li> <li>- 5 isocalorische Diäten <ul style="list-style-type: none"> <li>a) reich an Käse-SFAs</li> <li>b) reich an Butter-SFAs</li> <li>c) reich an Olivenöl-MUFAs</li> <li>d) reich an Maiskeimöl-PUFAs</li> <li>e) Kontrolldiät fettarm u. KH-reich</li> </ul> </li> </ul>	<p>HDL-CEC aus J774-Makrophagen ↑ (Butter 4,3% u. MUFA 4,7% vs. Käse, bzw. +3,3% u. +3,8% vs. Control)</p> <p>geschlechtsbezogene Unterschiede:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CEC↑ nach Butter- vs. Käse nur signifikant bei Männern (+6%)</li> <li>- CEC↑ nach MUFA vs. Käse nur signifikant bei Frauen (+9,1%)</li> </ul>

**Tabelle 5: Einfluss sonstiger Ernährungsfaktoren auf HDL-Funktionen und den Cholesterin-Efflux (eigene Darstellung)**

IG (Interventionsgruppe); CG (Kontrollgruppe); FMD (flow-mediated dilation); hs-CRP (high-sensitive C-reactive protein); M. (Makrophagen); mRNA (messenger-RNA), miR (mikroRNA); CEC (Cholesterol Efflux Capacity); SAA (Serum-Amyloid A); C (Cholesterin); KH (Kohlenhydrate)

Autor/Jahr	Lebensmittel/ Inhaltsstoff	Stichprobe	Studiendesign	Ergebnis		
(Mahdavi-Roshan et al., 2017)	Knoblauch	n= 42 Patienten mit KHK	randomisiert, placebo-kontrolliert, parallel Dauer: 3 Monate IG: Knoblauchpulver CG: Placebo	HDL-C ○ C-Efflux aus THP-1 M. ○ Expression ABCA1/ ABCG1-mRNA in PBMC-Zellen ○ brachiale FMD ↑ (51%) hs-CRP (↓)		
(Talbot et al., 2018)	Theobromin	n=44 übergewichtige u. adipöse Erwachsene	randomisiert, placebo-kontrolliert, doppel-blind, crossover Dauer: je 4 Wochen (plus 4 W. Washout) IG: 500 mg Theobromin/Tag CG: Placebo (am Ende der Perioden: high-fat-meal und postprandiale Messung)	<b>nüchtern</b>	<b>postprandial</b>	
				- HDL-C ↑	○	
				- CEC (J774-M) ○	○	
				- miR-92a ↓	↑	
				- miR-223 ○	↑	
				- miR-135a ○	(↑)	
(Meng et al., 2018)	Kohlenhydrate	n=11 postmenopausale Frauen und Männer	randomisiert, kontrolliert, crossover Dauer: je 4,5 Wochen (plus 2 W. Washout) KH-reiche isocalorische Diäten (60% KH, 15% Protein, 25% Fett): a) einfache KH (Sucrose/Fructose) b) raffinierte KH (weißer Reis/Pasta/Weißbrot) c) komplexe KH (ballaststoffreiche Vollkornprodukte)	<b>einfach</b>	<b>raff.</b>	<b>kompl.</b>
				LDL-C/HDL-C ○	↑	○
				C-Efflux (↓)	○	○
				Entzündungsmarker	↑	○
				hs-CRP ○	○	○
				SAA-1 ○	(↑)	○
				- sonst keine signifikanten Unterschiede zwischen Gruppen - große Streuung zwischen Individuen		

## 5.2 Sekundäre Pflanzenstoffe und Antioxidantien

Die PICOR-Tabelle (Tabelle 3) zeigt in chronologischer Reihenfolge acht Studien, die den Einfluss von sekundären Pflanzenstoffen auf den reversen Cholesterintransport und HDL-Funktionen wie die CEC untersucht haben. Getestet wurden: phenolische Verbindungen (Phenolsäuren), Anthocyane, Isoflavone, Lycopin sowie polyphenolreiche Olivenöle und die mediterrane Kost. Eine Studie befasste sich mit dem Potenzial von Omega-3-Fettsäuren, Polyphenolen und Phytosterolen im Rahmen eines Statin-Reduktionsplans bei Patienten mit Typ 2-Diabetes mellitus. Die letztere Erhebung nach Scolaro et al. (2018) fällt dadurch in gewisser Weise aus dem Muster. Sie wird jedoch thematisiert, da sie als einzige Studie Nahrungsmittel und Medikamente kombiniert, was für die Beantwortung der Forschungsfragen relevant sein könnte. Aufgrund eines besonderen Studiendesigns lässt sie sich nur bedingt mit den anderen Studien dieses Kapitels vergleichen und wird daher erst am Ende des Kapitels bzw. in der Diskussion aufgegriffen.

Die restlichen Studien wurden mit Probanden durchgeführt, die keiner medikamentösen Behandlung unterlagen. Bis auf zwei Studien, die mit gesunden Erwachsenen durchgeführt wurden (Hernández et al., 2017, 2014), wiesen die Teilnehmer der anderen Studien kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Dyslipidämie (Qin et al., 2009), Hypercholesterinämie (Farràs et al., 2015; Zhu et al., 2014), Übergewicht (McEneny et al., 2013) oder moderate Hypertonie (Richter et al., 2017) auf.

Bei allen Studien handelt es sich um randomisierte kontrollierte Trials; entweder mit einem parallelen oder einem crossover Design. Die Dauer der Interventionen lag bei den meisten Erhebungen zwischen drei und 24 Wochen. Eine Ausnahme bildete die PREDIMED-Substudie mit einer Dauer von einem Jahr. Sie wies mit n=296 Teilnehmern außerdem die größte Stichprobe auf (Hernández et al., 2014).

### *Einfluss auf die Anzahl und Komposition der HDL-Partikel:*

Der HDL-C-Spiegel konnte in etwa der Hälfte der Studien signifikant um 6-13% gesteigert werden (Farràs et al., 2015; Qin et al., 2009; Zhu et al., 2014). Zwei Studien zeigten keine signifikanten Veränderungen des HDL-C (Hernández et al., 2017, 2014), bei den restlichen wurde der Wert nicht gemessen (McEneny et al., 2013; C. K. Richter et al., 2017).

Des Weiteren verzeichneten drei Studien mit polyphenolreichem Olivenöl eine Zunahme großer HDL<sub>2</sub>-Partikel bei gleichzeitiger Abnahme kleiner HDL<sub>3</sub> (Farràs et al., 2015; Hernández et al., 2017, 2014). Auch die HDL-Komposition änderte sich teilweise bzgl. des Gehalts an TG, Phospholipiden sowie freiem und verestertem Cholesterin. Die HDL-Fluidität verbesserte sich lediglich nach der Olivenöl-Studie von Hernández et al. (2014).

#### *Einfluss auf die Cholesterol Efflux Capacity (CEC):*

Über die Hälfte der Studien zeigte eine signifikante Steigerung des (ex-vivo) Cholesterin-Efflux nach Ernährungsinterventionen mit Anthocyan-Supplementen, polyphenolreichem nativen Olivenöl und der traditionellen mediterranen Ernährungsform. Die CEC nahm um etwa 2,5 % (Olivenöl) bis 20 % (Anthocyane) zu (Hernández et al., 2017, 2014; Qin et al., 2009; Zhu et al., 2014). Ferner führte der Konsum von funktionellen Olivenöl, welches im Rahmen der VOHF-Studie mit Olivenöl-PCs (phenolic compounds) und Thymian-PCs angereichert wurde, zu einer gesteigerten Expression von Efflux-relevanten Genen (Farràs et al., 2019). Soja-Isoflavone konnten in der Studie nach Richter et al. keine Veränderung der CEC bewirken, in der Lycopin-Studie nach McEneny et al. wurde die CEC nicht gemessen.

#### *Einfluss auf HDL-Funktionen:*

Neben der CEC konnte außerdem die HDL-Funktionalität verbessert werden. Der Antioxidantiengehalt bzw. antioxidative Status nahm in der Mehrheit der Studien signifikant zu. Vor allem nach der Intervention mit Thymian-PC-Olivenöl (FVOOT) der VOHF-Studie konnten zahlreiche fett- und wasserlösliche antioxidative Stoffe (im Serum und an HDL-gebunden) identifiziert werden (Farràs et al., 2018). Anthocyan-Supplemente führten ebenfalls zu einer deutlichen Steigerung der *HDL antioxidant capacity* um ca. 21%, während gleichzeitig HDL-Lipidperoxide weniger wurden (Zhu et al., 2014). Die Einnahme von nativem Olivenöl (VOO) resultierte in einer Abnahme oxidierteter HDL- und LDL-Partikel (Hernández et al., 2017, 2014).

Ferner wurden in einigen Studien Enzymaktivitäten gemessen. Die Aktivität der antioxidativ wirkenden PON-1 nahm in allen vier Studien, in denen sie erhoben wurde, zu. Dazu gehörten die Interventionen mit Lycopin, Anthocyanen (+18,7%), FVOOT sowie die olivenölangereicherte mediterrane Ernährung (TMD-VOO). Die LCAT-Aktivität nahm entweder zu (Lycopin, FVOOT, TMD-VOO) oder blieb unverändert (Anthocyane, VOO). Im Gegensatz dazu verringerte sich die Aktivität von CETP (Anthocyane, Lycopin, TMD-VOO) oder zeigte keine Veränderung (VOO) (Farràs et al., 2018; Hernández et al., 2017; McEneny et al., 2013; Zhu et al., 2014).

Die endothelprotektive Wirkung bzw. die vasodilatatorische Kapazität wurde nur im Rahmen der PREDIMED-Studie gemessen. Durch eine langfristige mediterrane Ernährung mit einem hohen Gehalt an VOO konnte diese signifikant gesteigert werden (Hernández et al., 2017).

Insgesamt zeigten alle Studien ähnliche Ergebnisse und Tendenzen wie die Steigerung der CEC, der PON-1- und LCAT-Aktivität sowie der antioxidativen Eigenschaften. Im Gegensatz dazu nahmen Entzündungsparameter und die CETP-Aktivität ab. Ferner stieg die Anzahl der HDL<sub>2</sub>-Partikel durch die Ernährungsinterventionen an, während sich die Menge der HDL<sub>3</sub>-Partikel reduzierte.

#### *Wirksamkeit bei Patienten mit Statin-Therapie:*

Scolaro et al. (2018) verabreichten Diabetes-Patienten zusätzlich zu ihrer Statin-Therapie Omega-3-Fettsäuren, Phytosterole und Polyphenole. Daraufhin verbesserten sich die Lipidwerte sowie Marker von Entzündungen und oxidativem Stress in einigen Patienten. Diese „good responders“ führten die Supplementation fort und reduzierten gleichzeitig ihre Statin-Dosis. Als Ergebnis konnten keine Veränderungen bzgl. Lipidprofil, Entzündungsparameter, CEC und Zusammensetzung der HDL-Partikel festgestellt werden im Vergleich zur Standard-Therapie.

### **5.3 Fette, Öle und Nüsse**

Tabelle 4 fasst die Studienergebnisse zum Einfluss von Nüssen, Fetten und Ölen auf HDL-Funktionen und den Cholesterin-Efflux zusammen. Es wurden die Nussarten Mandel, Pistazie und Walnuss auf ihre Wirksamkeit bei Erwachsenen mit erhöhten LDL-C-Spiegeln untersucht.

Die Stichprobengrößen lagen zwischen 15 und 48 Individuen (Berryman et al., 2017, 2013; Holligan et al., 2014).

Zwei weitere Studien analysierten einerseits den Effekt von gesättigten Fettsäuren aus Butter und Käse (Brassard et al., 2018) und andererseits den Einfluss von ungesättigten Fettsäuren aus unterschiedlichen Öl-Mixturen. Letztere Studie hat mit über 100 Teilnehmern die größte Stichprobe (Liu et al., 2018).

Alle Erhebungen sind randomisierte kontrollierte Trials mit crossover-Interventionen, bei denen die Dauer einer Periode ca. vier bis sechs Wochen betrug. Eine Ausnahme bildet die Walnuss-Studie (Berryman et al., 2013), bei der lediglich der akute postprandiale Effekt gemessen wurde.

Der Verzehr von Nüssen zeigte mäßige Auswirkungen auf die HDL-Partikelgröße. Insgesamt nahm die Anzahl großer HDL-Partikel ( $\alpha_1$  und  $\alpha_2$ ) tendenziell zu, während die Konzentration kleiner HDL-Partikel unverändert blieb (Berryman et al., 2017, 2013; Holligan et al., 2014).

Eine Zunahme des HDL-C-Spiegels sowie der CEC war in nahezu allen fünf Interventionen an bestimmte Bedingungen geknüpft wie Normalgewicht, BMI und das Geschlecht der Probanden.

Zusätzlich kam es auf die Art der verabreichten Öle und Fette, bzw. die darin enthaltenen Fettsäuren an. Liu et al. (2018) verabreichten den Studienteilnehmern fünf verschiedene Öl-Mixturen (alle SFA-arm, reich an MUFA/PUFA in verschiedenen Kombinationen). Die CEC stieg je nach Mixtur signifikant um 39-55% an. Die höchsten Outcome-Werte konnten eine Leinöl-Distelöl-Mischung sowie ein DHA-angereichertes Rapsöl mit einem hohen Ölsäuregehalt verzeichnen.

In der Studie nach Brassard et al. (2018) führte sowohl der Verzehr von Butter-SFAs, als auch MUFAs zu einem signifikanten Anstieg der CEC um 3-4% im Vergleich zur Kontrolldiät. Die Ergebnisse waren jedoch abhängig vom Geschlecht: Bei Frauen führten nur MUFAs zu einer signi-

fikanten Erhöhung der CEC, während es bei Männern Butter-SFAs waren. Weitere HDL-Funktionen oder Enzymaktivitäten wurden in den Studien nicht bestimmt. Jedoch konnte nach der Verabreichung von Walnussöl postprandial eine verbesserte Endothelfunktion festgestellt werden (Berryman et al., 2013).

#### **5.4 Sonstige Lebensmittel und Inhaltsstoffe**

Eine Ergebnisübersicht zu den Interventionen mit weiteren Ernährungsfaktoren (Knoblauch, Theobromin und Kohlenhydrate) zeigt Tabelle 5.

Die Knoblauch-Studie hatte keine bzw. nur sehr geringe Effekte in Bezug auf RCT-Parameter und HDL-Funktionen. Der Cholesterin-Efflux zeigte keine signifikante Veränderung (Mahdavi-Roshan et al., 2017).

Auch der Kakao-Inhaltsstoff Theobromin hatte keinen Einfluss auf die CEC. Jedoch führte Theobromin zu reduzierten miR-92a-Konzentrationen in HDL (Nüchternmessung). Zwei weitere microRNA-Konzentrationen wurden gemessen, deren Veränderungen jedoch nicht signifikant waren (Talbot et al., 2018).

Meng et al. (2018) analysierten in ihrer Arbeit, inwiefern sich unterschiedliche Kohlenhydratarten (einfach, raffiniert, komplex) auf kardiovaskuläre Risikoparameter auswirken. Zwischen den verschiedenen Diäten gab es kaum signifikante Unterschiede. Zudem variierten die Ergebnisse stark zwischen den elf Individuen, d.h. die Standardabweichungen waren hoch (Meng et al., 2018).

#### **5.5 Zusammenfassung der Ergebnisse**

Der Einfluss der verschiedenen Ernährungsfaktoren auf den Cholesterin-Efflux ist zusammenfassend in Abbildung 15 dargestellt.

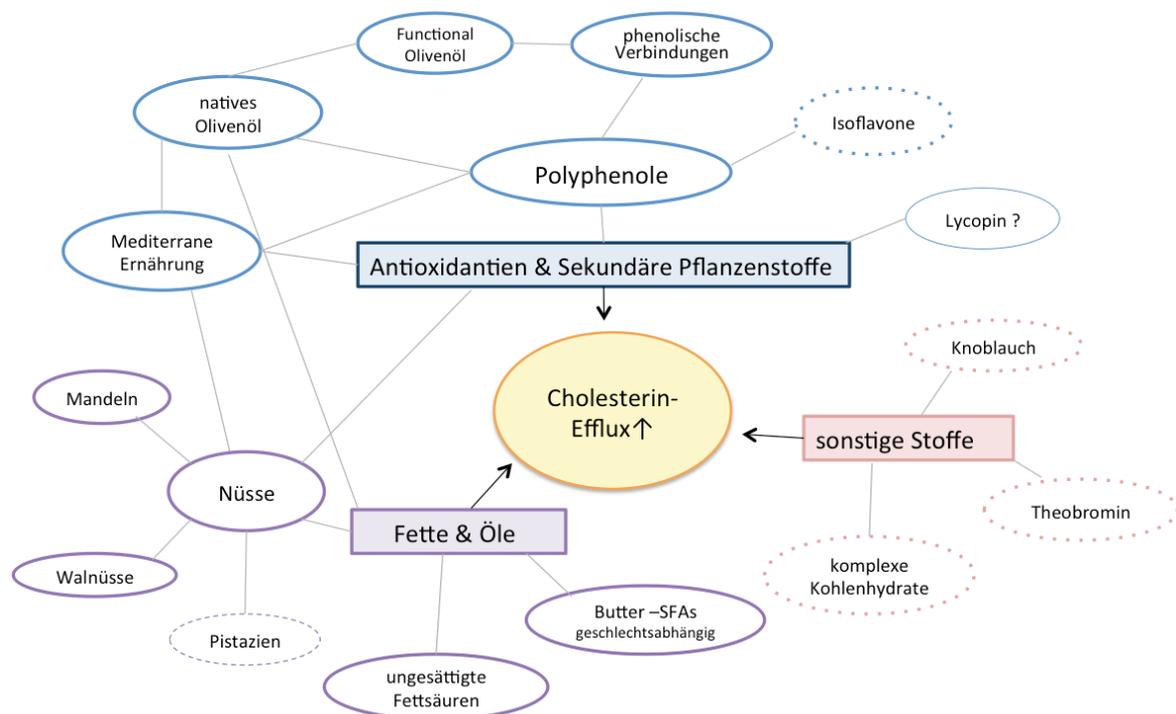
Beim Vergleich der in den PICOR-Tabellen dargestellten Studien fällt auf, dass zwar jeweils unterschiedliche Ernährungswirkstoffe untersucht wurden, die Ergebnisse jedoch recht ähnlich ausfielen in Bezug auf spezifische Outcome-Variablen. Zum Beispiel konnten der HLC-Spiegel, die CEC, die Anzahl großer HDL-Partikel, der Antioxidantien-Gehalt sowie die Aktivität der Enzyme PON1 und LCAT in einigen Ernährungsinterventionen gesteigert werden. Im Gegensatz dazu kam es zu einem Abfall von Entzündungsmarkern und der CETP-Aktivität. In anderen Studien blieben die Variablen unverändert oder wurden nicht gemessen.

Vor allem Interventionen mit Polyphenolen und deren Untergruppen wirkten sich positiv auf die Cholesterin-Efflux Capacity und HDL-Funktionen aus. Dazu zählten Anthocyan-Supplemente, natives und *functional* Olivenöl und die olivenölreiche mediterrane Kost. Besonders die letztere Ernährungsintervention nach Hernáez et al. (2017) verbesserte nicht nur die CEC, sondern auch zahlreiche andere Outcome-Parameter wie Enzymaktivitäten, den oxidativen HDL-Status und die

HDL-Komposition, wenn sie mit nativem Olivenöl angereichert war.

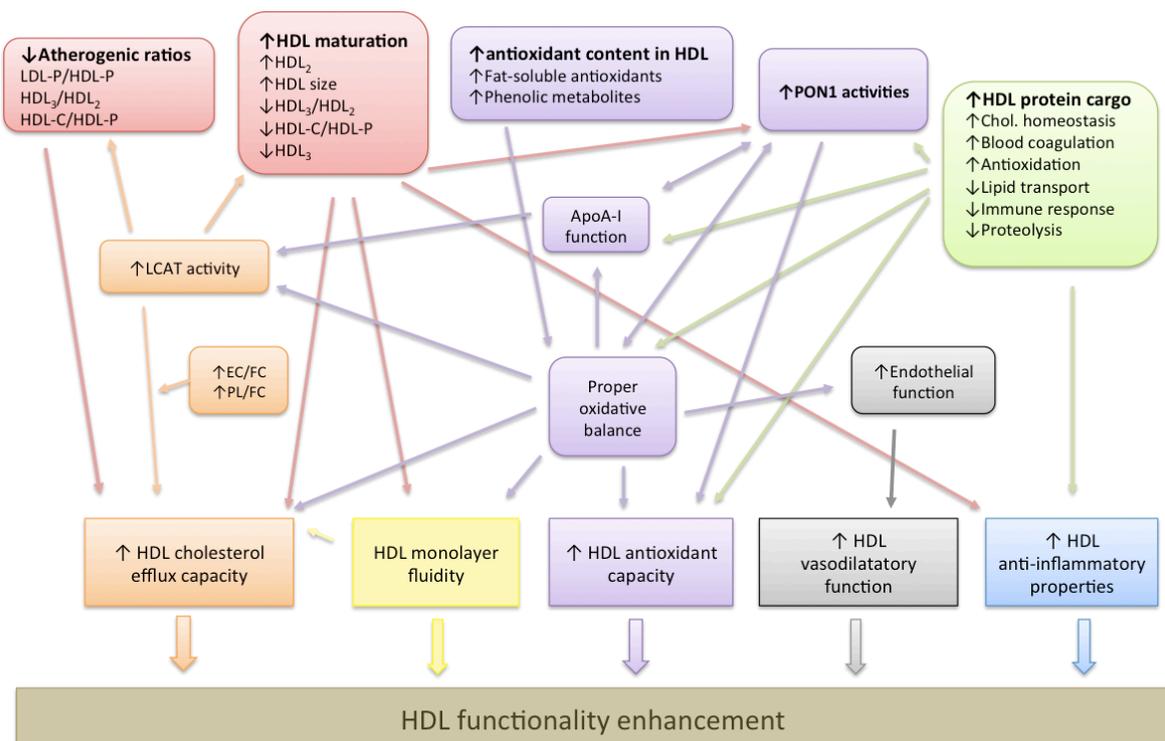
Einen besonders großen prozentualen Effekt auf die CEC hatten SFA-arme Diätformen, die mit verschiedenen MUFA- und PUFA-haltigen Öl-Mixturen ergänzt wurden (bis zu 55 %, bei normalgewichtigen Probanden noch stärkere Zunahme) (Liu et al., 2018).

In einem kleineren Ausmaß ließ sich die CEC außerdem durch Mandeln und Walnüsse steigern (Berryman et al., 2017, 2013). Brassard et al. (2018) zufolge erhöhten gesättigte Fettsäuren aus Butter die CEC bei Männern. In einigen anderen Studien hing die CEC ebenfalls von bestimmten Gegebenheiten wie dem BMI ab.



**Abbildung 15: Studienergebnisse – Verbesserung des Cholesterin-Efflux durch die Ernährung** (eigene Darstellung) durchgezogene Umrandung = Steigerung; gestrichelte Umrandung = kein (signifikanter) Effekt

Mehrere Studien analysierten außerdem Zusammenhänge zwischen den einzelnen Outcome-Variablen. Abbildung 16 gibt exemplarisch die Ergebnisse der VOHF-Studie wieder. Obwohl sich die Darstellung auf die Effekte von phenolangereichertem Olivenöl bezieht, lässt sie sich zum Teil auch auf andere Wirkstoffe der Ernährung übertragen. Wie man sieht, bilden die Wirkmechanismen ein komplexes Geflecht aus vielfältigen Faktoren, die miteinander in Wechselwirkung stehen (Pedret et al., 2018).



**Abbildung 16: Effekt protektiver Ernährungsfaktoren auf die HDL-Funktionalität am Beispiel der VOHF-Studie – Ergebnisse und Wechselbeziehungen der einzelnen Komponenten**  
(modifiziert nach Pedret et al., 2018)

Regressionsanalysen der anderen Ernährungsinterventionen kamen zu folgenden Ergebnissen:

- Öl-Studie: Taillenumfang und abdominale Adipositas korrelierten negativ mit der CEC, d.h. je höher der Taillenumfang der Probanden, desto niedriger war die CEC (Liu et al., 2018).
- Die hs-CRP-Konzentration wies ebenfalls einen negativen Zusammenhang mit dem Cholesterin-Efflux auf (Mahdavi-Roshan et al., 2017).
- Eine positive Korrelation bestand zwischen der Anzahl der HDL-Partikel und der CEC (Hernández et al., 2014).
- Auch die Fluidität bzw. der Apo-A1-Gehalt in HDL waren direkt mit der CEC assoziiert, der oxidative Status hingegen invers. Die Zunahme der durchschnittlichen HDL-Partikelgröße bzw. eine Reduktion kleiner HDL<sub>3</sub> war wiederum mit der HDL-Fluidität assoziiert (Fernández-Castillejo et al., 2017).

## 6. Diskussion

Die Ergebnisse der Studien haben gezeigt, dass einige Interventionen – z.B. mit Anthocyanen, polyphenolreichem Olivenöl und ungesättigten Fettsäuren – den Cholesterin-Efflux und weitere HDL-Funktionen beeinflusst haben. Andere Lebensmittel und Inhaltsstoffe wie Sojaprotein, Knoblauch und Theobromin führten hingegen zu neutralen Ergebnissen. Ferner fiel der Effekt je nach Ernährungsfaktor unterschiedlich stark aus. Im Folgenden sollen die Ergebnisse kritisch bewertet und in den theoretischen Rahmen eingeordnet werden, indem die formulierten Forschungsfragen beantwortet werden. Des Weiteren soll aufgezeigt werden, welche Relevanz die Erkenntnisse für die ernährungsmedizinische Praxis haben.

### 6.1 Stärken und Schwächen der Methoden

Der reverse Cholesterintransport und damit verknüpfte protektive Mechanismen der HDL sind ein relativ neues Forschungsgebiet und es existieren in der Literatur erst wenige Arbeiten, die neben dem HDL-C-Spiegel auch andere RCT-relevante Marker erheben. Durch die Ermittlung der CEC, HDL-Zusammensetzung und der antioxidativen Eigenschaften können Rückschlüsse auf die HDL-Funktionalität und die Effizienz des RCT gezogen werden. Die im Rahmen dieser Literaturarbeit untersuchten Studien bilden eine der ersten zu diesem Thema mit einem randomisierten kontrollierten Design. Sie sind demnach sehr aktuell und bilden den neuesten Stand der Forschung ab.

Die Studien verliefen entweder crossover oder parallel, teilweise sogar doppelblind und placebo-kontrolliert. Solche Maßnahmen dienen in erster Linie der Minimierung von Störgrößen und der Erlangung möglichst unverfälschter Resultate, welche die Grundgesamtheit repräsentieren. Alle 16 Studien besitzen somit einen hohen Evidenzgrad.

Des Weiteren liefert die vorliegende Arbeit einen Überblick über verschiedene Lebensmittel und Inhaltsstoffe, die einen potenziellen Nutzen für die Prävention und Therapie von atherosklerotischen Erkrankungen aufweisen. Gleichzeitig erschwert die inhaltliche Heterogenität der Studien jedoch deren Vergleichbarkeit, was als Schwäche dieser Arbeit angesehen werden kann.

Die Studienergebnisse geben zwar Hinweise auf die Wirkungsmuster von Ernährungsweisen und Nutrazeptika, können jedoch nicht verallgemeinert werden. Um Empfehlungen aussprechen zu können, müssten für die einzelnen Ernährungsvariablen eine größere Anzahl von Studien untersucht werden.

Einen weiteren Aspekt bilden die unterschiedlichen Stichprobengrößen und Studienbedingungen. Die kleinste Stichprobe betrug  $n = 11$  Probanden (Meng et al., 2018) und die größte  $n = 296$  (Hernández et al., 2017). Letztere hatte als Sub-Sample der PREDIMED-Studie außerdem die längste Interventionsdauer von 1 Jahr. In der Regel kann man davon ausgehen, dass die Ergebnisse präziser ausfallen, je größer die Stichprobe ist. Statistische Werte wie die Standardabweichung und der Standardfehler nehmen ab. Auffällig ist, dass die Studien mit einer vergleichsweise großen Stich-

probe in einem besonders hohen Maße zur Verbesserungen der CEC und anderen HDL-Funktionen beitragen. Neben der VOO-angereicherten mediterranen Ernährungsform nach Hernáez et al. (2017) sind diesbezüglich die Interventionen mit Anthocyanen (Zhu et al., 2014) sowie mit MUFA/PUFA-Ölen (Liu et al., 2018) zu nennen. Im Gegensatz dazu fielen die Ergebnisse von Interventionen mit kleinen Stichprobengrößen eher enttäuschend aus. Beispiele dafür sind die Studien mit Kohlenhydraten (Meng et al., 2018) und Soja-Isoflavonen (Richter et al., 2017). Es lässt sich mutmaßen, dass die geringe Studienteilnehmerzahl ursächlich für die ausbleibenden Effekte einzelner Ernährungsinterventionen war.

Wie beispielsweise Brassard et al. (2018) und Liu et al. (2018) andeuteten, könnten neben den untersuchten Ernährungsvariablen zusätzliche Faktoren (Drittvariablen) am Outcome beteiligt sein. Dazu zählen u.a. anthropometrische Merkmale, das Geschlecht oder der Gesundheitsstand der Teilnehmer. Außerdem ist zu beachten, dass die Wirksamkeit von Lebensmitteln und komplexen Ernährungsformen nicht immer nur auf einen bestimmten Nähr- bzw. Wirkstoff zurückzuführen ist, wodurch sich Ursache und Wirkung nicht eindeutig bestimmen lassen.

Des Weiteren könnte der ausbleibende Behandlungserfolg der Knoblauchstudie auch darauf zurückzuführen sein, dass der Knoblauch nicht frisch, sondern in Pulverform verabreicht wurde (Mahdavi-Roshan et al., 2017).

Einen interessanten Ansatz verfolgten außerdem Scolaro et al. (2018). Sie unterteilten ihre Studiengruppe in sogenannte „responder“ und „non-responder“. Demnach sollte auch die individuelle „Empfänglichkeit für Ernährungsinterventionen“ bei der Interpretation der Ergebnisse sowie bei zukünftigen Studiendesigns berücksichtigt werden.

Eine der wesentlichen Limitationen der vorliegenden Studien ist die Messmethode der Cholesterin Efflux Capacity, da diese in vitro erfolgte. Bei diesem Verfahren werden kultivierte Zellen (z.B. J774 Maus-Makrophagen oder THP-1-Makrophagen von Menschen) mit markiertem Cholesterin angereichert. Sie dienen als Donorzellen. Als Cholesterin-Akzeptoren dienen entweder Apo-B-freis Plasma oder isolierte HDL der Studienteilnehmer. Der Cholesterin-Efflux erfolgt dann über die Transporterwege (ABCA1, ABCG1), die vorher hochreguliert werden. Durch radioaktive oder fluoreszierende Marker kann die Rate des Cholesterinausstroms ermittelt werden.

Die Methode bringt mehrere Nachteile mit sich. Erstens kann die gemessene CEC die komplexen und dynamischen in-vivo-Prozesse des HDL-Metabolismus nicht akkurat wiedergeben. Zweitens testet die Untersuchung lediglich die Kapazität des Serums oder der HDL-Partikel, Cholesterin aufzunehmen. Die Fähigkeit der Makrophagen, Cholesterin abzugeben, wird hingegen nicht gemessen. Drittens bildet die CEC-Messung nur den unidirektionalen Cholesterin-Flux ab, obwohl dieser in vivo in beide Richtungen erfolgen kann (Anastasius et al., 2016; Sacks & Jensen, 2018).

Dennoch kann die CEC in Verbindung mit anderen Outcome-Variablen (z.B. HDL-C) als ein geeigneter Marker zur Beurteilung der Wirksamkeit der Ernährung in Bezug auf Atherosklerose angesehen werden. Interessant wäre jedoch eine zusätzliche Erfassung der tatsächlichen Arterienveränderungen mittels Sonographie (Bestimmung der IMT) oder Angiographie (Untersuchung der Blutgefäße).

Insgesamt liefern die Studien in ihrem Aufbau und methodischen Vorgehen einen ersten Überblick über potenziell wirksame Ernährungsfaktoren und bilden eine gute Grundlage für weitere Forschungen.

## **6.2 Bewertung der Ergebnisse und praktische Bedeutung**

### *Einfluss der Ernährung auf den RCT und HDL*

Im Hinblick auf die Wirksamkeit von Polyphenolen stimmen die Studienergebnisse größtenteils mit den Erwartungen bzgl. HDL-Funktionen und CEC-Steigerung überein. Zudem kamen Millar et al. (2017) in einem Literatur-Review zu ähnlichen Ergebnissen. Sie untersuchten anhand von vor-klinischen Studien den Effekt von Flavonoiden auf den reversen Cholesterintransport, HDL-Metabolismus und HDL-Funktionen. Flavonoide sind eine Untergruppe der Polyphenole, die auch Anthocyane und Isoflavone einschließt. Präklinische Untersuchungen an Nagetieren und Zellkulturen hatten neben einer Steigerung des HDL-C-Spiegels auch eine Verbesserung des Cholesterin-Efflux, der antioxidativen Eigenschaften in HDL und Enzymaktivitäten gezeigt (Millar et al., 2017).

Dass der HDL-C-Wert nicht unbedingt etwas über den tatsächlichen Cholesterin-Efflux aussagt, demonstrierten die Studien nach Hernáez et al. (2014; 2017): Nach den Ernährungsinterventionen war HDL-C unverändert, während die CEC gesteigert werden konnte.

Die Studie nach Hernáez et al. (2017) führte außerdem zu einer Senkung der CETP-Aktivität. Eine olivenölreiche mediterrane Ernährung scheint demnach an einem ähnlichen Punkt im RCT zu wirken wie CETP-Hemmer. Die neue Medikamentengruppe soll zukünftig bei Fettstoffwechselstörungen eingesetzt werden, um den HDL-C-Spiegel zu erhöhen (Overbeck, 2017).

Ein weiteres Ergebnis der verschiedenen Ernährungsinterventionen war die Anhebung des HDL<sub>2</sub>-Spiegels. Daraus könnte man schlussfolgern, dass große HDL-Partikel im Gegensatz zu kleinen HDL-Partikeln maßgeblich am Cholesterin-Efflux beteiligt sind und somit indirekt gefäßschützend wirken. Wie bereits in vorigen Kapiteln erwähnt, sind in der Literatur kontroverse Ergebnisse und Hypothesen bzgl. der Wirkung von HDL-Subklassen zu finden. Einige Arbeiten schreiben den HDL<sub>2</sub> besonders protektive Eigenschaften zu (Sacks & Jensen, 2018), während andere eine Steigerung der HDL<sub>3</sub> befürworten (Woudberg et al., 2018).

In einer Studie (Theobromin-Intervention) wurden zusätzlich microRNAs als Outcome-Variable berücksichtigt. Zwar konnte nur die miR-92a-Konzentrationen signifikant gesenkt werden (Talbot et al., 2018). Dennoch ermutigt das Ergebnis zu weiteren Forschungen mit miRs, da miR-92 beispielsweise in Verbindung mit Atherosklerose steht (Wang et al., 2019).

Einige der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Studien lieferten neue Erkenntnisse, welche für die ernährungsmedizinische Praxis von Bedeutung sein könnten.

Ein Aspekt scheint die unterschiedliche Bioverfügbarkeit von Ernährungswirkstoffen zu sein, je nachdem in welcher Form sie dem Organismus zugeführt werden. Die Ergebnisse der beiden Lykopen-Interventionen nach McEneny et al. (2013) zeigten beispielsweise, dass Supplemente einen größeren Effekt auf Entzündungsparameter und Enzyme des reversen Cholesterintransports hatten als eine lykopenreichen Ernährung.

Des Weiteren demonstrierte die VOHF-Studie, dass die Kombination von phenolischen Substanzen aus unterschiedlichen Lebensmittelquellen den Outcome-Effekt steigern kann. So war natives Olivenöl, das sowohl mit eigenen, als auch Thymian-Phenolen angereichert war, besonders wirksam (Farràs et al., 2015). Aus ernährungsphysiologischer Sicht haben funktionelle Olivenöle einen wertvollen Nutzen und könnten präventiv gegen Herz-Kreislaufkrankungen eingesetzt werden. Sie gewährleisten eine optimale Zufuhr phenolischer Verbindungen, während die Fettzufuhr konstant bleibt. Ein Nachteil ist der häufig bittere Geschmack, der auf den hohen PC-Gehalt zurückzuführen ist (Pedret et al., 2018). In der Praxis muss demnach ein Kompromiss gefunden werden zwischen maximaler Wirksamkeit und Genussstauglichkeit.

Überraschend sind die Ergebnisse von Brassard et al. (2018) zum Thema gesättigte Fettsäuren aus Milchprodukten. Während die Literatur und verschiedene Fachgesellschaften für eine Einschränkung der SFA-Aufnahme plädieren (Catapano et al., 2016; Grundy, 2016), führten Butter-SFAs bei den (männlichen) Probanden zu einer Steigerung der CEC (Brassard et al., 2018).

Interessant waren v.a. die geschlechtsabhängigen Unterschiede. In weiteren Studien hingen die CEC und andere HDL-Funktionen zusätzlich von anthropometrischen Aspekten ab, wie dem Taillenumfang, BMI und Körpergewicht. Demnach zeigten einige Ernährungsinterventionen bei Individuen mit einem höheren BMI, Gewicht und abdominaler Adipositas keinen Erfolg.

Daraus könnte man schließen, dass die benannten Faktoren die Sensitivität der Personen für bestimmte Lebensmittelwirkstoffe determinieren. Eine MUFA-PUFA-reiche Diät oder der Konsum von Mandeln würde folglich eher in der Primärprävention sinnvoll sein, wenn man davon ausgeht, dass sich der protektive Effekt (z.B. Zunahme der CEC) v.a. auf gesunde und normalgewichtige Personen bezieht. Übergewichtige Personen, die i.d.R. einem höheren kardiovaskulären Risiko ausgesetzt sind, würden hingegen kaum davon profitieren. Eventuell könnte man den Effekt durch eine Steigerung der Wirkstoff-Dosis erhöhen, was in den Studien jedoch nicht getestet wurde.

### *Effektivität der Ernährungsinterventionen im Vergleich zu Medikamenten*

Die meisten Ernährungsinterventionen dieser Arbeit zeigten eine Wirkung auf den reversen Cholesterintransport und die HDL-Funktionalität. Es stellt sich jedoch die Frage, wie effektiv sie in Bezug auf die Prävention und Therapie von Atherosklerose tatsächlich sind; bzw. ob bestimmte Ernährungswirkstoffe eine Alternative zu Medikamenten darstellen.

Eine Metaanalyse epidemiologischer Lipidstudien kam zu der Annahme, dass eine Steigerung des HDL-C um 1% zu einer Senkung der kardiovaskulären Ereignisrate um nahezu 1% führe (Brown, Stukovsky & Zhao, 2006). Da die genauen Mechanismen und Zusammenhänge des RCT noch nicht vollständig entschlüsselt sind, gibt es noch keine „Faustregel“ dafür, in welchem Ausmaß eine Steigerung der CEC um 1% das kardiovaskuläre Risiko beeinflusst.

Querschnittsstudien zeigten jedoch, dass die HDL-CEC invers mit der Carotid Intima Media Thickness assoziiert ist sowie mit der KHK (Khera et al., 2011). Demnach ist davon auszugehen, dass Anthocyane, phenolisches Olivenöl, die mediterrane Kost sowie Ernährungsweisen mit einem hohen Gehalt an ungesättigten Fettsäuren Atherosklerose entgegenwirken und das kardiovaskuläre Risiko senken können. Wie groß der Effekt tatsächlich ist, wird aus der Literatur nicht ersichtlich.

Hinweise lieferte jedoch die PREDIMED-Studie. In der vorliegenden Arbeit wurden bisher nur die Ergebnisse eines PREDIMED-Sub-Samples präsentiert, die sich auf die HDL-Funktionalität bezogen. Die Hauptstudie wurde hingegen in einem weitaus größeren Rahmen durchgeführt (ca. 7400 Probanden). Über 5 Jahre untersuchte sie den präventiven Effekt mediterraner Ernährungsformen (TMD-VOO, TMD-Nuts) auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Risiko-Patienten. Beide mediterranen Diäten konnten das Risiko im Vergleich zu der fettarmen Kontrolldiät um ungefähr 30 % senken (Estruch et al., 2018). Es ist nicht möglich, den risikosenkenden Effekt kausal auf die HDL-Veränderungen (z.B. gesteigerte CEC) zurückzuführen. Dennoch ist es naheliegend, dass verbesserte HDL-Funktionen maßgeblich zur Senkung des CVD-Risikos beitragen.

Die Ergebnisse der Ernährungsstudien lassen sich zusätzlich mit denen aus pharmakologischen Studien vergleichen. Laut ausgewählten randomisierten kontrollierten Studien liegt die Steigerung der CEC je nach Medikamentengruppe und Wirkstoff bei: +12 % (Simvastatin) und 38 % (CETP-Inhibitor) (Triolo et al., 2014; van Capelleveen et al., 2016).

Diesen Ergebnissen zufolge könnten Anthocyane (+20 %) und SFA-arme Diäten mit ungesättigten Fettsäuren (+39-55 %) im Hinblick auf die CEC durchaus mit pharmakologischen Stoffen mithalten. Der Vergleich muss allerdings mit Vorsicht genossen werden, da zahlreiche andere Faktoren an den Resultaten beteiligt sein können. Dazu zählen u.a. die Genauigkeit der verwendeten Methoden (z.B. Messung der CEC), die Größe und Charakteristika der Stichprobe sowie andere Confounder. Ferner lassen einzelne Outcome-Variablen wie die CEC keine eindeutigen Rückschlüsse

auf Gefäßveränderungen zu; vor allem nicht im Vergleich mit Medikamentenstudien, die neben der CEC keine anderen Parameter der HDL-Funktionalität und des RCT untersucht haben. Es ist deshalb schwer zu sagen, ob bestimmte Stoffe aus der Ernährung eine Alternative zu Medikamenten darstellen können oder nicht.

Einen interessanten Ansatz in Bezug auf „personalisierte Medizin“ lieferten Scolaro et al. (2018). Es ist die bislang einzige Studie mit einem randomisierten kontrollierten Design, die eine kombinierte Therapie aus Nutrazeptika und Medikamenten untersucht. Scolaro et al. filterten diejenigen diabetischen Probanden aus der Stichprobe heraus, die positiv auf die verabreichten Nutrazeptika (Polyphenole, Phytosterole, Omega-3) reagierten. Unter Fortführung der Supplement-Einnahme konnte bei diesen „good responders“ die Dosis der Statin-Therapie halbiert werden. Dies hatte keine negativen Auswirkungen auf das Lipidprofil.

Das Ergebnis suggeriert (trotz geringer Stichprobengröße), dass die Ernährung bzw. Nutrazeptika bei bestimmten Patienten eine Alternative zu Statinen bilden können, bzw. eine Kombination aus beidem. Vor allem für Individuen, die hohe Statin-Dosen nicht vertragen oder unter Nebenwirkungen leiden, könnten die neuen Erkenntnisse relevant sein. Es ist die Aufgabe der Forschung, Verfahren zur Bestimmung individueller „responder“-Profile zu entwickeln, um personalisierte Therapien künftig zu realisieren (Scolaro et al., 2018).

#### *Potenzial der Ernährung in Bezug auf die Reversion atherosklerotischer Plaques*

Abschließend soll auf die Frage eingegangen werden, ob die Ernährung sogar eine Rückbildung atherosklerotischer Plaques herbeiführen kann. Einige Studien an Tieren und Menschen konnten bereits Plaque-Regressionen durch Arzneistoffe demonstrieren. Signifikante Effekte kamen hauptsächlich durch eine starke Reduktion der Apo-B bzw. LDL-C-Spiegel zustande. Dafür wurden sehr hoch dosierte lipidsenkende Medikamente eingesetzt. Der Fokus neuerer Studien liegt vermehrt auf HDL. In den meisten Fällen wurden Patienten künstliche HDL (rHDL) injiziert und Veränderungen von Plaques beobachtet. Forscher gehen davon aus, dass HDL die Regression von Läsionen fördern, indem komplexe Mechanismen in Gang gesetzt werden. Dieser Prozess umfasst den Efflux von Cholesterin und toxischen Lipiden aus den Plaques, die Emigration von Schaumzellen aus der Arterienwand sowie das Einwandern gesunder Phagozyten, welche die nekrotischen Ablagerungen entfernen (Feig, Feig, & Dangas, 2016).

Angesichts der Ergebnisse liegt die Schlussfolgerung nahe, dass auch bestimmte Ernährungsstoffe das Potenzial haben, durch die Verbesserung der HDL-Funktionen (indirekt) die Schrumpfung von Atheromen (oder zumindest von kleinen herdförmigen Plaques und Fatty Streaks) einzuleiten. Bislang gibt es dazu keine Studien. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die Effekte im Vergleich zu aggressiven medikamentösen Therapien eher gering ausfallen; vor allem in fortgeschrittenen Stadien der Atherosklerose.

## 7. Fazit und Ausblick

Atherosklerose ist eine multifaktorielle Erkrankung, deren Komplikationen häufig zum Tod führen. Präventions- und Therapiemaßnahmen setzen seit Jahrzehnten an der quantitativen Beeinflussung der LDL- und HDL-Cholesterinspiegel an. Die qualitativen Eigenschaften der HDL sind erst seit Kurzem Gegenstand der Forschung. Die HDL-Funktionen und der reverse Cholesterintransport sind eng miteinander verzahnt und bilden in Bezug auf atherosklerotische Erkrankungen einen ergänzenden Ansatzpunkt für Medikamente und Lebensstilfaktoren wie die Ernährung.

Das Ziel der vorliegenden Literaturarbeit war es, den aktuellen Wissensstand in Bezug auf den Einfluss der Ernährung auf den reversen Cholesterintransport und die HDL-Funktionen abzubilden und zu evaluieren. Von den 16 untersuchten randomisierten kontrollierten Studien konnten acht den Cholesterin-Efflux signifikant steigern. Elf Studien konnten mindestens eine HDL-Funktion verbessern. Lediglich fünf Studien verhielten sich im Hinblick auf die untersuchten RCT- und HDL-Parameter neutral oder zeigten uneindeutige Ergebnisse.

Unter differenzierter Betrachtung der unterschiedlichen Ernährungsfaktoren führten vor allem Interventionen mit polyphenolreichen Lebensmitteln, Ernährungsformen und Supplementen zu einer Verbesserung der HDL-Funktionen. Dazu gehören u.a. die antioxidativen und antientzündlichen Eigenschaften sowie die Cholesterol Efflux Capacity. Ebenfalls positiv wirkten sich Mandeln und SFA-arme Diäten mit einem hohen Anteil an MUFA- und PUFA-haltigen Ölen aus. Die letztere Intervention war im Hinblick auf die CEC-Steigerung von allen Ernährungsinterventionen die effektivste.

Die Erkenntnisse lassen auf einen präventiven und therapeutischen Nutzen der Ernährung bezüglich Atherosklerose und damit einhergehende kardiovaskuläre Erkrankungen schließen. Demnach könnten Nutrazeutika wie Anthocyane, functional Olivenöl und ungesättigte Fettsäuren ergänzend zur medikamentösen Therapie eingesetzt werden, um die HDL-Funktionalität und den reversen Cholesterintransport zu steigern. Auch ein ganzheitliches Präventionsprogramm, was pharmazeutische, nutrazeutische und bewegungsfördernde Maßnahmen kombiniert, wäre denkbar; z. B. für CVD-Risiko-Patienten. Bevor hochdosierte Supplemente als Nahrungsergänzungsmittel bzw. Nutrazeutika zum Einsatz kommen, sollten sie jedoch auf mögliche Nebenwirkungen bzw. Wechselwirkungen mit Medikamenten getestet werden. So ist deren Sicherheit gewährleistet.

Die vorliegende Übersichtsarbeit weist einige Limitationen auf, weshalb keine allgemeingültigen Empfehlungen ausgesprochen werden können. Zunächst einmal erhebt sie keinen Anspruch auf Vollständigkeit, da sie lediglich 16 Studien untersucht hat und zudem erst wenige Forschungsarbeiten zu diesem Thema existieren. Die Studien hatten zwar alle ein randomisiertes kontrolliertes Design, waren aber im Hinblick auf die untersuchten Ernährungsvariablen, Stichprobengrößen,

Probandenmerkmale, Interventionsdauer und Messmethoden teilweise sehr heterogen. Aus diesem Grund lassen sie sich nur bedingt miteinander vergleichen. Außerdem ist darauf hinzuweisen, dass der Cholesterin-Efflux ex vivo gemessen wurde und man nur mutmaßen kann, inwiefern sich die Ergebnisse auf in-vivo-Verhältnisse übertragen lassen. Allgemein sind zahlreiche Mechanismen und Zusammenhänge des RCT noch nicht vollständig geklärt. Dadurch ist die Beurteilung des tatsächlichen Effekts der Ernährung auf die Entwicklung der Atherosklerose und das kardiovaskuläre Risiko kaum möglich.

Es ist die Aufgabe zukünftiger Forschungen, HDL im Hinblick auf seine Zusammensetzung, Funktionalität und Rolle im RCT weiter zu entschlüsseln. Dazu gehört auch das Verständnis der Wirkungsweise von microRNAs. Nur auf dieser Grundlage lassen sich gezielte Therapiestrategien entwickeln. Ein weiteres Anliegen stellt die Entwicklung neuer geeigneter Biomarker (als Alternative bzw. Ergänzung zum HDL-C-Spiegel) dar. Die Biomarker sollten möglichst schnell und einfach zu messen sein und die in-vivo-Prozesse präzise widerspiegeln. Auch eine standardisierte Messmethode der CEC wäre denkbar, um Studien vergleichbarer zu machen.

Weiterer Forschungsbedarf liegt in der Aufklärung der Zusammenhänge zwischen HDL, den Komponenten des RCT und der Atherosklerose.

Aufgrund von Forschungslücken konnten nicht alle Leitfragen dieser Arbeit vollständig beantwortet werden. Zusätzlich wurden durch die Recherche neue Fragen aufgeworfen. Um die Lücken zu schließen, lassen sich folgende Themen, Vorgehensweisen und Fragestellungen für zukünftige Studien vorschlagen:

- Durchführung weiterer gut angelegter Studien, die den Langzeiteffekt eines Ernährungsfaktors auf Outcome-Variablen wie die HDL-CEC, den oxidativen Status etc. untersuchen. Wichtig ist, dass zu den einzelnen Wirkstoffen (z.B. omega-3, Theobromin) jeweils mehrere randomisierte kontrollierte Studien oder Metaanalysen durchgeführt werden, um sie vergleichbar zu machen und einen hohen Evidenzgrad zu gewährleisten.
- Durchführung von Studien, die den langfristigen Effekt der Ernährung auf den RCT, die HDL-Funktionen sowie atherosklerotische Veränderungen untersucht. Die Rückläufigkeit bzw. Stabilisierung von Fatty Streaks und atheromatöser Plaques kann beispielsweise durch die Messung der IMT (Sonographie) oder röntgenologische Darstellung der Blutgefäße (Angiographie) ermittelt werden.
- Durchführung von Ernährungsinterventionen in Kombination mit Medikamenten. Scolaro et al. (2018) lieferten dazu bereits einen guten Ansatz. Auch Fortschritte in Bezug auf die „personalisierte Medizin“ sind von Relevanz.

- Untersuchung geschlechtsabhängiger Unterschiede in Bezug auf die Wirksamkeit bestimmter nutritiver Stoffe (siehe Studie nach Brassard et al., 2018).
- Ernährungsstudien, die den Einfluss auf microRNAs sowie deren atheroprotektives Potenzial untersuchen, stellen ebenfalls ein interessantes Forschungsthema dar.
- Durchführung von Studien zur Bioverfügbarkeit: In welcher Form sind Wirkstoffe der Ernährung am besten verfügbar für den Organismus? Ab welcher Dosis tritt eine gesundheitsfördernde bzw. gefäßschützende Wirkung ein? Treten ab einer bestimmten Dosis Nebenwirkungen auf?

Die vorliegende Arbeit zeigt zahlreiche Facetten und protektive Mechanismen des reversen Cholesterintransports und der HDL-Funktionen auf. Einige der untersuchten Studien verdeutlichen das Potenzial der Ernährung, durch die Beeinflussung des RCT einen vorteilhaften Einfluss auf die Entwicklung der Atherosklerose zu nehmen. Die weitere Erforschung geeigneter Nutrazeutika als ernährungstherapeutische Maßnahme erscheint daher lohnenswert.

## Zusammenfassung und Abstract

**Zielsetzung:** Die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluss der Ernährung auf den reversen Cholesterintransport und verschiedene HDL-Funktionen in Bezug auf Atherosklerose. Zudem wird den Fragen nachgegangen, inwiefern Nutraceuticals eine Alternative zu Medikamenten darstellen und eine Rückbildung atherosklerotischer Plaques bewirken können.

**Methoden:** Mithilfe einer systematischen Literaturrecherche in der Online-Datenbank PubMed wurde der aktuelle Forschungsstand ermittelt. Die Ergebnisse 16 randomisierter kontrollierter Studien wurden dargestellt, eingeordnet und diskutiert.

**Ergebnisse:** Anthocyane, Lycopin, polyphenolreiche Olivenöle, die mediterrane Ernährung, Nüsse und ungesättigte Fettsäuren bewirkten eine signifikante Verbesserung des Cholesterin-Efflux und anderer HDL-Funktionen. Soja-Isolavone, Theobromin, komplexe Kohlenhydrate, Pistazien und Knoblauch zeigten keine signifikanten Effekte.

**Schlussfolgerungen:** Bestimmte Ernährungsfaktoren wie Polyphenole und ungesättigte Fettsäuren beeinflussen atherosklerosebezogene Variablen vorteilhaft und bilden eine gute Grundlage für ernährungstherapeutische Ansätze. Aus den Studien wird nicht ersichtlich, inwiefern die Ernährung die Atherogenese beeinflusst. Für die Beantwortung dieser Frage sind weitere Forschungen nötig.

**Objective:** The present literature review examines the effect of nutritional compounds on reverse cholesterol transport and HDL-functionality in respect of atherosclerosis. Another aim of this work is to investigate, whether nutraceuticals could be used as an alternative to drug-treatments and if they have the potential to induce plaque regression.

**Methods:** The PubMed database was searched to identify relevant articles. 16 randomized controlled trials were chosen, analyzed and evaluated.

**Results:** Anthocyanins, lycopene, phenol rich virgin olive oils, the mediterranean diet, nuts and unsaturated fatty acids improved cholesterol efflux and HDL functions significantly. Soy isoflavones, theobromine, unrefined carbohydrates, pistachios and garlic showed no significant effects.

**Conclusion:** Some nutritional compounds such as polyphenols and unsaturated fatty acids influence atherosclerosis related outcome variables in a beneficial way. The results encourage to conduct further nutritional intervention studies and use the insights for dietetic treatment. The impact on atherogenesis through nutrition remains unclear and requires additional research.

## Literaturverzeichnis

- Afonso, M. S., Machado, R. M., Lavrador, M. S., Quintao, E. C. R., Moore, K. J., & Lottenberg, A. M. (2018). Molecular Pathways Underlying Cholesterol Homeostasis. *Nutrients*, *10*(6).
- Anastasius, M., Kockx, M., Jessup, W., Sullivan, D., Rye, K.-A., & Kritharides, L. (2016). Cholesterol efflux capacity: An introduction for clinicians. *American Heart Journal*, *180*, 54–63.
- Assmann, G., Schulte, H., von Eckardstein, A., & Huang, Y. (1996). High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis*, *124 Suppl*, S11-20.
- Barrett, K. E., & Ganong, W. F. (2010). *Ganong's review of medical physiology* (23rd ed. / Kim Barrett ...). New York [u.a.]: McGraw-Hill Medical.
- Berger, S., Raman, G., Vishwanathan, R., Jacques, P. F., & Johnson, E. J. (2015). Dietary cholesterol and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *102*(2), 276–294.
- Berryman, C. E., Fleming, J. A., & Kris-Etherton, P. M. (2017). Inclusion of Almonds in a Cholesterol-Lowering Diet Improves Plasma HDL Subspecies and Cholesterol Efflux to Serum in Normal-Weight Individuals with Elevated LDL Cholesterol. *The Journal of Nutrition*, *147*(8), 1517–1523.
- Berryman, C. E., Grieger, J. A., West, S. G., Chen, C.-Y. O., Blumberg, J. B., Rothblat, G. H., ... Kris-Etherton, P. M. (2013). Acute Consumption of Walnuts and Walnut Components Differentially Affect Postprandial Lipemia, Endothelial Function, Oxidative Stress, and Cholesterol Efflux in Humans with Mild Hypercholesterolemia. *The Journal of Nutrition*, *143*(6), 788–794.
- Bowman, L., Chen, F., Wallendszus, K., Stevens, W., Collins, R., Wiviott, S. D., ... Landray, M. J. (2017). Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *The New England Journal of Medicine*, *377*(13), 1217–1227.
- Brassard, D., Arsenault, B. J., Boyer, M., Bernic, D., Tessier-Grenier, M., Talbot, D., ... Lamarche, B. (2018). Saturated Fats from Butter but Not from Cheese Increase HDL-Mediated Cholesterol Efflux Capacity from J774 Macrophages in Men and Women with Abdominal Obesity. *The Journal of Nutrition*, *148*(4), 573–580.
- Brown, B. G., Stukovsky, K. H., & Zhao, X.-Q. (2006). Simultaneous low-density lipoprotein-C lowering and high-density lipoprotein-C elevation for optimum cardiovascular disease prevention with various drug classes, and their combinations: A meta-analysis of 23 randomized lipid trials. *Current Opinion in Lipidology*, *17*(6), 631.
- Catapano, A. L., Graham, I., De Backer, G., Wiklund, O., Chapman, M. J., Drexel, H., ... ESC Scientific Document Group. (2016). 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*, *37*(39), 2999–3058.
- Clayton, Z. S., Fusco, E., & Kern, M. (2017). Egg consumption and heart health: A review. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, *37*, 79–85.

Deutsche Gesellschaft für Ernährung. (2014, Dezember). Sekundäre Pflanzenstoffe und ihre Wirkung auf die Gesundheit – Eine Aktualisierung anhand des Ernährungsberichts 2012. Abgerufen 23. August 2019, von <https://www.dge.de/wissenschaft/weitere-publikationen/fachinformationen/sekundaere-pflanzenstoffe-und-ihre-wirkung/>

Deutsche Gesellschaft für Ernährung. (2015). *Evidenzbasierte Leitlinie: Fettzufuhr und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten, 2. Version 2015*. Abgerufen von <https://www.dge.de/fileadmin/public/doc/ws/ll-fett/v2/Gesamt-DGE-Leitlinie-Fett-2015.pdf>

DGE Ernährungskreis. (o. J.). Abgerufen 9. Juli 2019, von DGE website: <https://www.dge.de/ernaehrungspraxis/vollwertige-ernaehrung/ernaehrungskreis/>

Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvadó, J., Covas, M.-I., Corella, D., Arós, F., ... PREDIMED Study Investigators. (2018). Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *The New England Journal of Medicine*, 378(25), e34.

Faller, A., & Schünke, M. (2016). *Der Körper des Menschen: Einführung in Bau und Funktion* (17., überarbeitete Auflage). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Farràs, M., Arranz, S., Carrión, S., Subirana, I., Muñoz-Aguayo, D., Blanchart, G., ... Castañer, O. (2019). A Functional Virgin Olive Oil Enriched with Olive Oil and Thyme Phenolic Compounds Improves the Expression of Cholesterol Efflux-Related Genes: A Randomized, Crossover, Controlled Trial. *Nutrients*, 11(8).

Farràs, M., Castañer, O., Martín-Peláez, S., Hernáez, Á., Schröder, H., Subirana, I., ... Fitó, M. (2015). Complementary phenol-enriched olive oil improves HDL characteristics in hypercholesterolemic subjects. A randomized, double-blind, crossover, controlled trial. The VOHF study. *Molecular Nutrition & Food Research*, 59(9), 1758–1770.

Farràs, M., Fernández-Castillejo, S., Rubió, L., Arranz, S., Catalán, Ú., Subirana, I., ... Fitó, M. (2018). Phenol-enriched olive oils improve HDL antioxidant content in hypercholesterolemic subjects. A randomized, double-blind, cross-over, controlled trial. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 51, 99–104.

Farrer, S. (2018). Beyond Statins: Emerging Evidence for HDL-Increasing Therapies and Diet in Treating Cardiovascular Disease. *Advances in Preventive Medicine*, 2018, 1–9.

Feig, J. E., Feig, J. L., & Dargas, G. D. (2016). The role of HDL on plaque stabilization and regression: Basic mechanisms and clinical implications. *Coronary artery disease*, 27(7), 592–603.

Feinberg, M. W., & Moore, K. J. (2016). MicroRNA regulation of atherosclerosis. *Circulation research*, 118(4), 703–720.

Feingold, K. R., & Grunfeld, C. (2018). Introduction to Lipids and Lipoproteins. In K. R. Feingold, B. Anawalt, A. Boyce, G. Chrousos, K. Dungan, A. Grossman, ... D. P. Wilson (Hrsg.), *Endotext*. Abgerufen von

Ference, B. A., Ginsberg, H. N., Graham, I., Ray, K. K., Packard, C. J., Bruckert, E., ... Catapano, A. L. (2017). Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*, 38(32), 2459–2472.

Fernández-Castillejo, S., Rubió, L., Hernáez, Á., Catalán, Ú., Pedret, A., Valls, R.-M., ... Solá, R. (2017). Determinants of HDL Cholesterol Efflux Capacity after Virgin Olive Oil Ingestion: Interrelationships with Fluidity of HDL Monolayer. *Molecular Nutrition & Food Research*, 61(12), 1700445.

- Goldstein, J. L., & Brown, M. S. (2009). History of Discovery: The LDL Receptor. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 29(4), 431–438.
- Gordon, D. J., Probstfield, J. L., Garrison, R. J., Neaton, J. D., Castelli, W. P., Knoke, J. D., ... Tyroler, H. A. (1989). High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*, 79(1), 8–15.
- Gordon, T., Castelli, W. P., Hjortland, M. C., Kannel, W. B., & Dawber, T. R. (1977). High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: The Framingham study. *The American Journal of Medicine*, 62(5), 707–714.
- Grundy, S. M. (2016). Does Dietary Cholesterol Matter? *Current Atherosclerosis Reports*, 18(11), 68.
- Grundy, S. M., Cleeman, J. I., Merz, C. N. B., Brewer, H. B., Clark, L. T., Hunninghake, D. B., ... Stone, N. J. (2004). Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*, 110(2), 227–239.
- Hernández, Á., Castañer, O., Elosua, R., Pintó, X., Estruch, R., Salas-Salvadó, J., ... Fitó, M. (2017). Mediterranean Diet Improves High-Density Lipoprotein Function in High-Cardiovascular-Risk Individuals: A Randomized Controlled Trial. *Circulation*, 135(7), 633–643.
- Hernández, Á., Fernández-Castillejo, S., Farràs, M., Catalán, Ú., Subirana, I., Montes, R., ... Fitó, M. (2014). Olive Oil Polyphenols Enhance High-Density Lipoprotein Function in Humans: A Randomized Controlled Trial. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 34(9), 2115–2119.
- Holligan, S. D., West, S. G., Gebauer, S. K., Kay, C. D., & Kris-Etherton, P. M. (2014). A moderate-fat diet containing pistachios improves emerging markers of cardiometabolic syndrome in healthy adults with elevated LDL levels. *British Journal of Nutrition*, 112(5), 744–752.
- Holtmeier, H.-J. (2013). *Cholesterin: Zur Physiologie, Pathophysiologie und Klinik*. Springer-Verlag.
- Huang, A., Patel, S., McAlpine, C. S., & Werstuck, G. H. (2018). The Role of Endoplasmic Reticulum Stress-Glycogen Synthase Kinase-3 Signaling in Atherogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(6), 1607.
- Kasper, H., & Burghardt, W. (2009). *Ernährungsmedizin und Diätetik*. Abgerufen von <http://ebookcentral.proquest.com/lib/hawhamburg-ebooks/detail.action?docID=1722593>
- Khera, A. V., Cuchel, M., de la Llera-Moya, M., Rodrigues, A., Burke, M. F., Jafri, K., ... Rader, D. J. (2011). Cholesterol Efflux Capacity, High-Density Lipoprotein Function, and Atherosclerosis. *The New England journal of medicine*, 364(2), 127–135.
- Körber, J. (2018). Ernährungsmedizin in der Rehabilitation. In H. K. Biesalski, S. C. Bischoff, M. Pirlich, & A. Weimann (Hrsg.), *Ernährungsmedizin: Nach dem Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer* (5., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Kostner, G. M., & März, W. (2001). Zusammensetzung und Stoffwechsel der Lipoproteine. In P. Schwandt, W. Richter, & K. G. Parhofer (Hrsg.), *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen: Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der Dyslipoproteinämien—Prävention der Atherosklerose* (2., völlig neu bearb. und erw. Aufl.). Stuttgart [u.a.]: Schattauer.

- Kostner, G. M., Scharnagl, H., Kostner, K., & März, W. (2007). Zusammensetzung und Stoffwechsel der Lipoproteine. In P. Schwandt & K. G. Parhofer (Hrsg.), *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen: Dyslipoproteinämien und Atherosklerose ; Diagnostik, Therapie und Prävention ; mit 193 Tabellen*. Schattauer Verlag.
- Linseisen, J., Welch, A. A., Ocké, M., Amiano, P., Agnoli, C., Ferrari, P., ... Slimani, N. (2009). Dietary fat intake in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition: Results from the 24-h dietary recalls. *European Journal of Clinical Nutrition*, 63(S4), S61–S80.
- Linton, M. F., Yancey, P. G., Davies, S. S., Jerome, W. G., Linton, E. F., Song, W. L., ... Vickers, K. C. (2019). The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis. In K. R. Feingold, B. Anawalt, A. Boyce, G. Chrousos, K. Dungan, A. Grossman, ... D. P. Wilson (Hrsg.), *Endotext*. Abgerufen von <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343489/>
- Liu, X., Garban, J., Jones, P. J., Vanden Heuvel, J., Lamarche, B., Jenkins, D. J., ... Kris-Etherton, P. M. (2018). Diets Low in Saturated Fat with Different Unsaturated Fatty Acid Profiles Similarly Increase Serum-Mediated Cholesterol Efflux from THP-1 Macrophages in a Population with or at Risk for Metabolic Syndrome: The Canola Oil Multicenter Intervention Trial. *The Journal of Nutrition*, 148(5), 721–728.
- Lückerath, E., & Müller, S.-D. (2011). *Diätetik und Ernährungsberatung: Das Praxisbuch ; 183 Tabellen* (4., unveränd. Aufl.). Stuttgart: Haug.
- Mahdavi-Roshan, M., Mirmiran, P., Arjmand, M., & Nasrollahzadeh, J. (2017). Effects of garlic on brachial endothelial function and capacity of plasma to mediate cholesterol efflux in patients with coronary artery disease. *The Anatolian Journal of Cardiology*.
- März, W., Kleber, M. E., Scharnagl, H., Speer, T., Zewinger, S., Ritsch, A., ... Laufs, U. (2017). Klinische Bedeutung des HDL-Cholesterins. *Herz*, 42(1), 58–66.
- Mathias, D. (2015). *Fit von 1 bis Hundert: Ernährung und Bewegung Aktuelles medizinisches Wissen zur Gesundheit* (3. Aufl.). Berlin [u.a.]: Springer.
- McEneny, J., Wade, L., Young, I. S., Masson, L., Duthie, G., McGinty, A., ... Thies, F. (2013). Lycopene intervention reduces inflammation and improves HDL functionality in moderately overweight middle-aged individuals. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 24(1), 163–168.
- Meng, H., Matthan, N. R., Fried, S. K., Berciano, S., Walker, M. E., Galluccio, J. M., & Lichtenstein, A. H. (2018). Effect of Dietary Carbohydrate Type on Serum Cardiometabolic Risk Indicators and Adipose Tissue Inflammatory Markers. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103(9), 3430–3438.
- Merkel, M. (2012). High-density Lipoprotein: Funktion und klinische Bedeutung. *Der Diabetologe*, 8(7), 544–549.
- Millar, C. L., Duclos, Q., & Blesso, C. N. (2017). Effects of Dietary Flavonoids on Reverse Cholesterol Transport, HDL Metabolism, and HDL Function. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*, 8(2), 226–239.
- Mortimer, C. E., & Müller, U. (2015). *Chemie: Das Basiswissen der Chemie* (12., korrigierte und aktualisierte Auflage). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

- Overbeck, P. (2017, August 30). ESC 2017: Ergebnisse der Mega-Studie REVEAL. CETP-Hemmer Anacetrapib senkt Risiko für Herzinfarkte. Abgerufen 1. August 2019, von [Kardiologie.org website: https://www.kardiologie.org/esc-kongress-2017/ischaemische-herzerkrankungen-koronare-herzkrankheit--khk/cetp-hemmer-anacetrapib-senkt-risiko-fuer-herzinfarkte/14954898](https://www.kardiologie.org/esc-kongress-2017/ischaemische-herzerkrankungen-koronare-herzkrankheit--khk/cetp-hemmer-anacetrapib-senkt-risiko-fuer-herzinfarkte/14954898)
- Parhofer, K. (2012). Cholesterinrücktransport und HDL-Funktion. *Der Kardiologe*, 6(4), 329–336.
- Pedret, A., Fernández-Castillejo, S., Valls, R.-M., Catalán, Ú., Rubió, L., Romeu, M., ... Solà, R. (2018). Cardiovascular Benefits of Phenol-Enriched Virgin Olive Oils: New Insights from the Virgin Olive Oil and HDL Functionality (VOHF) Study. *Molecular Nutrition & Food Research*, 62(16), 1800456.
- Phillips, M. C. (2014). Molecular Mechanisms of Cellular Cholesterol Efflux. *Journal of Biological Chemistry*, 289(35), 24020–24029.
- Qin, Y., Xia, M., Ma, J., Hao, Y., Liu, J., Mou, H., ... Ling, W. (2009). Anthocyanin supplementation improves serum LDL- and HDL-cholesterol concentrations associated with the inhibition of cholesteryl ester transfer protein in dyslipidemic subjects. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 90(3), 485–492.
- Richter, C. K., Skulas-Ray, A. C., Fleming, J. A., Link, C. J., Mukherjee, R., Krul, E. S., & Kris-Etherton, P. M. (2017). Effects of isoflavone-containing soya protein on *ex vivo* cholesterol efflux, vascular function and blood markers of CVD risk in adults with moderately elevated blood pressure: A dose–response randomised controlled trial. *British Journal of Nutrition*, 117(10), 1403–1413.
- Richter, W. O., & Schwandt, P. (2001). Fettstoffwechsel. In W. Siegenthaler (Hrsg.), *Klinische Pathophysiologie* (8., vollständig neu bearbeitete Auflage). Stuttgart [u.a.]: Georg Thieme Verlag.
- Rohatgi, A., Khera, A., Berry, J. D., Givens, E. G., Ayers, C. R., Wedin, K. E., ... Shaul, P. W. (2014). HDL Cholesterol Efflux Capacity and Incident Cardiovascular Events. *The New England journal of medicine*, 371(25), 2383–2393.
- Rosenson, R. S., Brewer, H. B., Davidson, W. S., Fayad, Z. A., Fuster, V., Goldstein, J., ... Yvan-Charvet, L. (2012). Cholesterol Efflux and Atheroprotection: Advancing the Concept of Reverse Cholesterol Transport. *Circulation*, 125(15), 1905–1919.
- Ross, R., Glomset, J., & Harker, L. (1977). Response to injury and atherogenesis. *The American Journal of Pathology*, 86(3), 675–684.
- Rothblat, G. H., & Phillips, M. C. (2010). High-density lipoprotein heterogeneity and function in reverse cholesterol transport. *Current opinion in lipidology*, 21(3), 229–238.
- Rye, K.-A., & Barter, P. J. (2014). Cardioprotective functions of HDLs. *Journal of Lipid Research*, 55(2), 168–179.
- Sacks, F. M., & Jensen, M. K. (2018). From High-Density Lipoprotein Cholesterol to Measurements of Function: Prospects for the Development of Tests for High-Density Lipoprotein Functionality in Cardiovascular Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 38(3), 487–499.
- Salazar, J., Olivar, L. C., Ramos, E., Chávez-Castillo, M., Rojas, J., & Bermúdez, V. (2015). Dysfunctional High-Density Lipoprotein: An Innovative Target for Proteomics and Lipidomics. *Cholesterol*, 2015.
- Scolaro, B., Nogueira, M. S., Paiva, A., Bertolami, A., Barroso, L. P., Vaisar, T., ... Castro, I. A. (2018). Statin dose reduction with complementary diet therapy: A pilot study of personalized medicine. *Molecular Metabolism*, 11, 137–144.

- Serna, J., García-Seisdedos, D., Alcázar, A., Lasunción, M. Á., Busto, R., & Pastor, Ó. (2015). Quantitative lipidomic analysis of plasma and plasma lipoproteins using MALDI-TOF mass spectrometry. *Chemistry and Physics of Lipids*, 189, 7–18.
- Shah, A. S., Tan, L., Long, J. L., & Davidson, W. S. (2013). Proteomic diversity of high density lipoproteins: Our emerging understanding of its importance in lipid transport and beyond. *Journal of Lipid Research*, 54(10), 2575–2585.
- Siddiqi, H. K., Kiss, D., & Rader, D. (2015). HDL-cholesterol and cardiovascular disease: Rethinking our approach. *Current Opinion in Cardiology*, 30(5), 536.
- Silbernagl, S. (2009). Herz und Kreislauf. In S. Silbernagl & F. Lang (Hrsg.), *Taschenatlas Pathophysiologie* (3., vollst. überarb. und erw. Aufl.). Stuttgart [u.a.]: Thieme.
- Silbernagl, S. (2012). *Taschenatlas Physiologie* (8., überarbeitete und erweiterte Auflage). Stuttgart: Thieme.
- Soliman, G. A. (2018). Dietary Cholesterol and the Lack of Evidence in Cardiovascular Disease. *Nutrients*, 10(6).
- Strydom, H. C. (2001). Pathologie der Atherosklerose. In P. Schwandt, W. Richter, & K. G. Parhofer (Hrsg.), *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen: Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der Dyslipoproteinämien—Prävention der Atherosklerose* (2., völlig neu bearb. und erw. Aufl.). Stuttgart [u.a.]: Schattauer.
- Statistisches Bundesamt. (2018). Todesursachen. Abgerufen 16. Juni 2019, von Statistisches Bundesamt website: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/\\_inhalt.html](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html)
- Talbot, C. P. J., Mensink, R. P., Smolders, L., Bakeroot, V., & Plat, J. (2018). Theobromine Does Not Affect Fasting and Postprandial HDL Cholesterol Efflux Capacity, While It Decreases Fasting miR-92a Levels in Humans. *Molecular Nutrition & Food Research*, 62(13), 1800027.
- Thiery, J., & Teupser, D. (2001). Oxidierte Low-density-Lipoproteine und Atherogenese. In P. Schwandt, W. Richter, & K. G. Parhofer (Hrsg.), *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen: Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der Dyslipoproteinämien—Prävention der Atherosklerose* (2., völlig neu bearb. und erw. Aufl.). Stuttgart [u.a.]: Schattauer.
- Tiwari, S., & Siddiqi, S. A. (2012). Intracellular Trafficking and Secretion of Very Low Density Lipoproteins. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 32(5), 1079–1086.
- Triolo, M., Annema, W., de Boer, J. F., Tietge, U. J. F., & Dullaart, R. P. F. (2014). Simvastatin and bezafibrate increase cholesterol efflux in men with type 2 diabetes. *European Journal of Clinical Investigation*, 44(3), 240–248.
- van Capelleveen, J. C., Kastelein, J. J. P., Zwinderman, A. H., van Deventer, S. J. H., Collins, H. L., Adelman, S. J., ... Hovingh, G. K. (2016). Effects of the cholesteryl ester transfer protein inhibitor, TA-8995, on cholesterol efflux capacity and high-density lipoprotein particle subclasses. *Journal of Clinical Lipidology*, 10(5), 1137–1144.e3.
- van der Steeg, W. A., Holme, I., Boekholdt, S. M., Larsen, M. L., Lindahl, C., Stroes, E. S. G., ... Kastelein, J. J. P. (2008). High-Density Lipoprotein Cholesterol, High-Density Lipoprotein Particle Size, and Apolipoprotein A-I: Significance for Cardiovascular Risk: The IDEAL and EPIC-Norfolk Studies. *Journal of the American College of Cardiology*, 51(6), 634–642.

- Vaupel, P., & Biesalski, H. K. (2018). Lipide. In H. K. Biesalski, S. C. Bischoff, M. Pirlich, & A. Weimann (Hrsg.), *Ernährungsmedizin: Nach dem Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer* (5., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Vaupel, Peter, Schaible, H.-G., & Mutschler, E. (2015). *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen: 158 Tabellen* (7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage). Stuttgart: WVG, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Walzog, B., & Fandrey, J. (2018). Blut: Ein flüssiges Organsystem. In H.-C. Pape, A. Kurtz, & S. Silbernagl (Hrsg.), *Physiologie* (8., unveränderte Auflage). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Wang, S., McLeod, R. S., Gordon, D. A., & Yao, Z. (1996). The microsomal triglyceride transfer protein facilitates assembly and secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins and decreases cotranslational degradation of apolipoprotein B in transfected COS-7 cells. *The Journal of Biological Chemistry*, *271*(24), 14124–14133.
- Wang, Z., Zhang, J., Zhang, S., Yan, S., Wang, Z., Wang, C., & Zhang, X. (2019). MiR-30e and miR-92a are related to atherosclerosis by targeting ABCA1. *Molecular Medicine Reports*, *19*(4), 3298–3304.
- WHO. (2017, Mai 17). Cardiovascular diseases (CVDs). Abgerufen 16. Juni 2019, von [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- Woudberg, N. J., Pedretti, S., Lecour, S., Schulz, R., Vuilleumier, N., James, R. W., & Frias, M. A. (2018). Pharmacological Intervention to Modulate HDL: What Do We Target? *Frontiers in Pharmacology*, *8*.
- Yu, X.-H., Zhang, D.-W., Zheng, X.-L., & Tang, C.-K. (2019). Cholesterol transport system: An integrated cholesterol transport model involved in atherosclerosis. *Progress in Lipid Research*, *73*, 65–91.
- Zanoni, P., Khetarpal, S. A., Larach, D. B., Hancock-Cerutti, W. F., Millar, J. S., Cuchel, M., ... Rader, D. J. (2016). Rare variant in scavenger receptor BI raises HDL cholesterol and increases risk of coronary heart disease. *Science (New York, N.Y.)*, *351*(6278), 1166–1171.
- Zhu, Y., Huang, X., Zhang, Y., Wang, Y., Liu, Y., Sun, R., & Xia, M. (2014). Anthocyanin Supplementation Improves HDL-Associated Paraoxonase 1 Activity and Enhances Cholesterol Efflux Capacity in Subjects With Hypercholesterolemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *99*(2), 561–569.
- Zimmermann, A., & Weber, M. M. (2018). Hyperlipoproteinämien. In H. K. Biesalski, S. C. Bischoff, M. Pirlich, & A. Weimann (Hrsg.), *Ernährungsmedizin: Nach dem Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer* (5., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

## **Eidesstaatliche Erklärung**

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Hamburg, den 28.8.2019

---

Janina Köhler