



## American Heart Association empfiehlt Omega-3-Fettsäuren bei Hypertriglyzeridämie

Die Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA können nach einer aktualisierten Empfehlung der American Heart Association (AHA) sowohl bei erhöhten als auch bei sehr hohen Triglyzerid-Werten, allein oder in Kombination mit Statinen, eingesetzt werden.

Einige Studien zeigten, dass erhöhte Triglyzerid-Werte ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor sind und zu Atherosklerose führen können, was das Risiko für einen Herzinfarkt und Schlaganfall steigert. Weiter können sehr hohe Triglyzeride (über 500 mg/dl) auch eine Pankreatitis, eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse, verursachen. Mäßig erhöhte Triglyzeride (200 bis zu 499 mg/dl) kommen in den USA häufiger vor, sehr hohe Triglyzerid-Werte ( $\geq 500$  mg/dl) treten dagegen seltener auf. Erhöhte Triglyzerid-Werte werden auch in vielen anderen Ländern immer häufiger beobachtet, was zu einem großen Teil auf die steigenden Raten von Adipositas und Typ 2 Diabetes zurückgeführt wird. Eine Alternative zu Medikamenten, die Triglyzeride senken können (z.B. Fibrate und Statine), sind Fischölkapseln mit Omega-3-Fettsäuren. In einer Stellungnahme der AHA aus dem Jahr 2002 wurden die darin enthaltenen EPA (Eicosapentaensäure) und DHA (Docosahexaensäure) mit einer Dosis von 2 bis 4 Gramm täglich zur Reduktion von Triglyzeriden bei Patienten mit erhöhten Werten empfohlen. Auf der Grundlage neuer wissenschaftlicher Daten wurden die Kenntnisse über die Wirkungen von Omega-3-Fettsäuren in pharmakologischen Dosen ( $> 3$  g/d gesamt EPA+DHA) neu ausgewertet und zusammengefasst.

Die AHA empfiehlt eine Therapie mit Omega-3-Fettsäuren bereits bei mäßig erhöhten Triglyzerid-Werten, ab 200 bis zu 499 mg/dl. Hier können EPA und DHA die Triglyzerid-Werte um 20 bis zu 30 % verringern. Dabei steigt das sogenannte „schlechte“ LDL-Cholesterin im Gegensatz zu früheren Annahmen nicht an. Daher hält die AHA eine Monotherapie bei mäßig erhöhten Triglyzeriden für effektiv und sicher. Bei sehr hohen Triglyzerid-Werten (ab 500 mg/dl) können Omega-3-Fettsäuren die Triglyzeride noch stärker, um mehr als 30 %, senken. Das reicht dennoch häufig nicht aus, um die Triglyzeride unter den Zielwert von 500 mg/dl zu bringen. War in den verwendeten Präparaten die DHA enthalten, so stieg das LDL-Cholesterin leicht an (15 bis 35 %). Noch ist nicht geklärt, ob hierdurch ein Risiko entsteht, da sich das Apolipoprotein B nicht erhöhte. Der Anstieg des LDL-Cholesterins könnte möglicherweise aufgrund von vergrößerten LDL-Partikeln entstehen. Bei sehr erhöhten Triglyzeriden reicht die alleinige Therapie mit Omega-3-Fettsäuren jedoch nicht aus, es bie-

tet sich dann bei den meisten Patienten nach Ansicht der AHA eine Kombination mit Statinen an. Bisher nicht ausreichend untersucht ist eine Kombination mit Fibraten oder mit Niacin, das ebenfalls Fett verringern kann.

Zu dieser aktualisierten AHA-Empfehlung trugen vor allem die Ergebnisse der REDUCE-IT-Studie (Reduction of Cardiovascular Events With EPA Intervention Trial) bei. Hier wurden tägliche, hoch dosierte Gaben von 4 g EPA bei rund 8.000 Patienten mit Hypertriglyzeridämie und einem hohen Risiko für Atherosklerose untersucht, die außerdem mit Statinen behandelt wurden. Eingesetzt wurde ein (verschreibungspflichtiges) Icosapent-Ethyl, ein hochgereinigter, stabiler Ethyl-Ester der EPA. Dabei wurden kardiovaskuläre Ereignisse signifikant im Vergleich zu Placebo verringert. Die Ergebnisse einer Studie mit 4 g EPA und DHA bei Hypertriglyzeridämie (STRENGTH Study) werden für 2020 erwartet.

Die AHA zieht das Fazit, dass die Omega-3-Fettsäuren (EPA+DHA oder nur EPA) in einer Dosis von 4 g täglich ( $> 3$  g/d gesamt EPA+DHA) eine effektive und sichere Option zur Reduzierung von Triglyzeriden als Monotherapie oder als Ergänzung zu anderen lipidsenkenden Mitteln ist.

Unsere Anmerkung: Ausdrücklich empfohlen werden von der AHA nur die verschreibungspflichtigen Omega-3-Fettsäuren. Unerwähnt bleibt, dass es z.B. qualitativ ebenso gute, hochgereinigte und stabile (Ethylester-)Präparate mit Omega-3-Fettsäuren als Nahrungsergänzungen gibt. Wie Professor William S. Harris, ein Teilnehmer an der Studie, dazu anmerkt: Es handelt sich dabei um die gleichen Moleküle!

### Quelle

Ann C. Skulas-Ray et al., Omega-3 Fatty Acids for the Management of Hypertriglyceridemia: A Science Advisory From the American Heart Association. In: *Circulation*, Online-Veröffentlichung vom 19.8.2019, doi: 10.1161/CIR.0000000000000709.

## Die Dosierung von Omega-3-Fettsäuren unter der Lupe

Um einen wünschenswerten Omega-3-Index von 8 % zu erreichen, könnten viele US-Amerikaner eine tägliche Dosis von 2 Gramm EPA (Eicosapentaensäure) und DHA (Docosahexaensäure) benötigen. Die Werte können auch durch die chemische Form der Omega-3-Fettsäuren beeinflusst werden.

Der Omega-3-Index misst die Werte der langkettigen Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA in den Membranen der roten Blutzellen als Prozentwert der gesamten Fettsäuren. Dabei gilt der Bereich von 8 bis 12 % als ein Indikator für die bessere, allgemeine Gesundheit, das gilt besonders für die Gesundheit des Herzens, der Augen und der Gelenke. Die Omega-3-Fettsäuren können daher einen gesunden Lebensstil fördern. Ergänzungen mit EPA und DHA erhöhen die Konzentrationen von Erythrozyten-EPA + DHA (Omega-3-Index), aber die nötige Menge und die Variabilität dieser Wirkung sind unklar. Eine Gruppe von US-amerikanischen und europäischen Forschern untersuchten daher in einer Studie die Wirkungen von EPA und DHA auf den Omega-3-Index.

Die Forscher konnten die Daten von 1.422 Personen aus 14 Interventionsstudien mit Omega-3-Fettsäuren einbeziehen. Rund 850 Teilnehmer hatten in der mittleren Studienzeit von 13 Wochen täglich Ergänzungen mit Omega-3-Fettsäuren erhalten, die anderen Teilnehmer nahmen zum Vergleich ein Placebo. In der Analyse wurden die Dosis der Omega-3-Fettsäuren, der Ausgangswert des Omega-3-Index, die chemische Form der Omega-3-Ergänzung (Ethyl-Ester im Vergleich zu Triglyzeriden), die Dauer der Therapie sowie Alter, Geschlecht, Gewicht und Größe der Teilnehmer bestimmt. Es zeigte sich, dass der Basis-Omega-3-Index mit der Ergänzung EPA und DHA von im Durchschnitt von 4,9 % auf 8,1 % anstieg. Dafür war eine tägliche Dosis von 2.000 mg EPA und DHA nötig. Dabei erhöhten Ergänzungen der Omega-3-Fettsäuren in der Form von Triglyzeriden den Omega-3-Index um etwa einen Prozentpunkt mehr als die Ethyl-Ester-Produkte. In einem Modell bezogen die Forscher dann die tägliche Dosis, den Baseline-Omega-3-Index und die Art der chemischen Formulierung (Ethyl-Ester oder Triglyzeride) ein. Damit erklärten sich 62 % der Varianz in den Reaktionen.

Die Forscher gaben dafür ein Beispiel: Man kann die ungefähren Dosen von EPA + DHA (Triglyzeridformen) berechnen, um einen mittleren Omega-3-Index von 8 % zu erreichen. Dabei sind in 13 Wochen folgende Mengen nötig: 2.200 mg/d für einen Basis-Omega-3-Index

von 2 %, 1.500 mg für einen Basis-Omega-3-Index von 4 % und 750 mg für einen Basis-Omega-3-Index von 6 %. Damit lässt sich voraussagen, dass die minimale Dosis von EPA + DHA notwendig ist, um zu 95 % sicher zu sein, dass der mittlere Basis-Omega-3-Index von 4 % auf 8 % (in 13 Wochen) steigen wird, wenn 1.750 g/d von Triglyzeriden oder 2.500 g/d von Ethyl-Ester eingesetzt werden. Die Tagesdosis, die über ein Leben lang benötigt wird, um einen Omega-3-Index von 8 % zu erreichen, ist vermutlich deutlich geringer. Die Dosis von täglich 2.000 mg EPA und DHA ist deutlich höher, als die bisher meist empfohlenen Dosen, um das kardiovaskuläre Risiko zu verringern. Ernährungsempfehlungen für den Fischverzehr in den USA gingen von rund 225 g Fisch pro Woche aus, das entspricht etwa 250 mg EPA und DHA täglich. Die American Heart Association (AHA) ging ebenso wie viele europäische Empfehlungen von ein bis zwei Fischmahlzeiten mit fettreichen Fischen pro Woche aus, um 500 mg EPA und DHA täglich zuzuführen und das kardiovaskuläre Risiko zu senken. Diese Dosen sind möglicherweise für die gesundheitlichen Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System zu gering.

Die Forscher ziehen das Fazit, dass von den getesteten Faktoren nur der Ausgangswert des Omega-3-Index und die chemische Formulierung der Omega-3-Fettsäuren signifikante Prädiktoren für die Reaktion des Omega-3-Index auf die Ergänzung war. Das hier entwickelte Modell kann in der Forschung verwendet werden, um die Omega-3-Index-Reaktion auf eine bestimmte Dosis von EPA und DHA-Dosis und die chemische Form einzuschätzen. Für die klinische Anwendung empfehlen die Forscher, bevorzugt den Omega-3-Index als direkten Test für den EPA- und DHA-Status zu verwenden, da es eine hohe interindividuelle Variabilität bei den Reaktionen auf die Omega-3-Ergänzungen gibt.

Quelle

Rachel E. Walker et al., Predicting the effects of supplemental EPA and DHA on the omega-3-index. In: *The American Journal of Clinical Nutrition*, Online-Veröffentlichung vom 8.8.2019, doi: 10.1093/ajcn/nqz161.

## Umwandlung der Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA

Durch die Aufnahme der Omega-3-Fettsäure EPA (Eicosapentaensäure) können sich auch die Werte der DHA (Docosahexaensäure) erhöhen. Dies beruht jedoch nicht auf einem Umwandlungsprozess, sondern auf einem verlangsamten EPA-Stoffwechsel, wie eine neue Studie zeigt.

Die beiden wichtigsten Omega-3-Fettsäuren EPA (Eicosapentaensäure) und DHA (Docosahexaensäure) werden als Schlüsselmetaboliten betrachtet. Viele Ernährungswissenschaftler halten sie längst für zumindest bedingt essentielle Nährstoffe. Obwohl biochemische Abläufe existieren, um diese beiden Omega-3-Fettsäuren ineinander zu konvertieren, ist es seit langem bekannt,

dass diätetische EPA und DHA nicht austauschbar sind. So ist etwa im Gehirn reichlich DHA vorhanden, weil es dort länger gehalten werden kann. Dagegen fehlt es hier nahezu völlig an EPA, die schnell abgebaut wird. Lange Zeit ging man in der Forschung über EPA (20:5n-3) und DHA (22:6n-3) davon aus, dass bei Säugetieren die DHA-Ergänzung auch zu einem Anstieg der zirkulierenden

EPA-Werte durch einen Prozess der Retrokonversion führt. Bei Nagetieren stellte man jedoch fest, dass der Anstieg der EPA vermutlich auf einen langsameren Metabolismus zurückzuführen ist, beim Menschen wurde dies jedoch nicht geprüft. Eine neue Studie kanadischer Forscher zeigt nun, dass der EPA-Anstieg offenbar auch beim Menschen nicht auf einer Retrokonversion, sondern auf einem langsameren Stoffwechselprozess der EPA basiert.

Die Forscher nutzten für ihre Untersuchungen die natürlichen Schwankungen des  $^{13}\text{C} : ^{12}\text{C}$ -Verhältnisses (Kohlenstoff-13-Isotopenhäufigkeit  $\delta^{13}\text{C}$  von Omega-3-Fettsäuren-Ergänzungen, um deren Stoffwechsel nach einer Ergänzung von DHA oder EPA beim Menschen zu beurteilen. An der (randomisierten) Studie nahmen 90 Männer und Frauen mit einem Durchschnittsalter von 21 Jahren teil. Sie wurden für die Zeit von 12 Wochen einer Gruppe zugeordnet. Die erste Gruppe nahm täglich 3 g DHA, die zweite Gruppe nahm täglich 3 g EPA, und die dritte Gruppe nahm zur Kontrolle ein Placebo mit Olivenöl ein. Bei allen Teilnehmern wurden vor Beginn und am Ende der Studie Blutproben genommen. Untersucht wurden darin jeweils die Konzentrationen und  $\delta^{13}\text{C}$  der Omega-3-Fettsäuren im Plasma.

Nach 12 Wochen zeigte sich, dass die DHA-Ergänzung mit einem Anstieg von 130 % in der Plasma-EPA verbunden war. Es zeigten sich jedoch keine Veränderungen in der Plasma  $\delta^{13}\text{C}$ -EPA. Weiter veränderten die EPA-Ergänzungen nicht die DHA-Konzentrationen im Plasma, sie erhöhten jedoch die  $\delta^{13}\text{C}$ -DHA in Richtung der  $\delta^{13}\text{C}$ -EPA. Dies zeigt erstmals beim Menschen, dass ein verlangsamerter EPA-Umsatz und nicht die DHA-Umwandlung der Mechanismus ist, der für den Anstieg der Plasma-EPA nach einer

DHA-Ergänzung verantwortlich ist. Die EPA-Ergänzung erhöhte die Plasma  $\delta^{13}\text{C}$ -DHA über das natürliche 13C:12C Verhältnis der EPA, die in der Ergänzung vorhanden war. Das zeigte substantielle Werte der in-vivo Synthese von DHA aus EPA an. Allerdings veränderten sich die Plasma-DHA-Konzentrationen dadurch nicht. Die Forscher fanden außerdem, dass die Ergänzung von EPA zu einem Anstieg von 880 % in den Plasma-EPA-Werten führte und außerdem die Werte der dritten Omega-3-Fettsäure DPA (Docosapentaensäure) um 200 % erhöhte.

Für die Forscher zeigen diese Ergebnisse deutlich, dass der Anstieg in der Plasma-EPA in der Folge einer DHA-Ergänzung beim Menschen nicht durch eine Umwandlung erfolgt. Verantwortlich für die Veränderungen ist stattdessen ein verlangsamer Metabolismus und/oder eine Akkumulation der Plasma-EPA. Außerdem können substantielle Mengen der EPA-Ergänzung in die DHA konvertiert werden.  $\delta^{13}\text{C}$  der Omega-3-Fettsäuren ist beim Menschen ein durchaus leistungsfähiges und bisher wenig genutztes Werkzeug, mit dem Veränderungen durch die nahrungsbedingte Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren im Plasma bestimmt werden können. Daraus könnten sich künftig neue Erkenntnisse über komplexe Prozesse im Stoffwechsel ergeben.

#### Quelle

Adam H. Metherel et al., *Compound-specific isotope analysis reveals no retroconversion of DHA to EPA but substantial conversion of EPA zu DHA following supplementation: a randomized control trial.* In: *The American Journal of Nutrition*, Online-Veröffentlichung vom 17.6.2019, doi: 10.1093/ajcn/nqz097.

#### ... und ein Hinweis von PreventNetwork:

Für empfindliche Personen bieten internationale Hersteller hypoallergene Verkapselungen von hochgereinigten Omega-3-Fettsäuren in ausgewogenem Verhältnis von EPA / DHA auch als Ethylester an (z. B. Super EPA Pro von Thorne Research).