

Herz 2022 · 47:354–365

<https://doi.org/10.1007/s00059-021-05067-6>

Eingegangen: 11. Januar 2021

Überarbeitet: 20. Juni 2021

Angenommen: 15. August 2021

Online publiziert: 23. September 2021

© Der/die Autor(en) 2021, korrigierte

Publikation 2021

N. Worm<sup>1</sup> · O. Weingärtner<sup>2</sup> · C. Schulze<sup>2</sup> · K. Lechner<sup>3</sup><sup>1</sup> Deutsche Hochschule für Prävention und Gesundheitsmanagement, Saarbrücken, Deutschland<sup>2</sup> Klinik für Innere Medizin I, Interventionelle Kardiologie/Angiologie, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland<sup>3</sup> Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen, Deutsches Herzzentrum München, München, Deutschland

# Gesättigte Fettsäuren und kardiovaskuläres Risiko

## Ist eine Revision der Ernährungsempfehlungen angezeigt?

### Einführung

In den 1940er-Jahren wurden von John Gofman erstmalig Lipoproteine separiert und anhand der Dichte in verschiedene Klassen eingeteilt [1]. In einer Serie kontrollierter Stoffwechselexperimente beschrieb der Biochemiker Ancel Keys etwa zeitgleich, dass gesättigte Fettsäuren („saturated fatty acids“, SFA) die Serumcholesterinkonzentration (Gesamt-C) und die LDL („low-density lipoprotein“-Cholesterin-Konzentration (LDL-C) anheben, während einfach und mehrfach ungesättigte Fettsäuren („monounsaturated fatty acids“ [MUFA] bzw. „polyunsaturated fatty acids“ [PUFA]) diese absenken [2]. Diese Ergebnisse konnten von Mark Hegsted repliziert werden [3]. In Zusammenschau mit der Beobachtung einer Assoziation zwischen erhöhtem Gesamt-C bzw. LDL-C und koronarer Herzkrankheit (KHK) in prospektiven Kohortenstudien (z. B. Framingham-Studie und Seven Countries Study; [1, 4–6]) wurde um 1960 die sog. Diet-heart-Hypothese (Fetthypothese der KHK bzw. „Fetthypothese“) formuliert.

Darauffolgende epidemiologische Erhebungen fielen uneinheitlich aus und kontrollierte Diätinterventionsstudien mit patientenrelevanten klinischen Endpunkten widersprachen in der Summe der „Fetthypothese“ (siehe Abschnitte „Prospektive Kohortenstudien“ und „Klinische Studien“; [7, 8]). Aufgrund einer steigenden Inzidenz der KHK und

dem damit verbundenen Handlungsdruck wurden im Jahr 1977 von den US-amerikanischen Gesundheitsbehörden erstmals konkrete Ernährungsempfehlungen zur KHK-Prävention an die Bevölkerung abgegeben. Sie umfassten, der „Fetthypothese“ folgend, die Empfehlung einer Reduktion des Fettkonsums auf 30 Energieprozent (E%), des SFA-Anteils auf höchstens 10 E% und der Nahrungscholesterinzufuhr auf höchstens 300 mg/Tag [9]. Trotz fehlender bzw. schwacher Evidenzbasis und entsprechender Kritik [10–13] wurden im Jahre 1994 diese starken Handlungsempfehlungen von Fachgesellschaften in den USA (National Cholesterol Education Project der USA; [14]) sowie beispielsweise in England [15] und Deutschland [16] weitestgehend unverändert übernommen. Die zunehmende Diskrepanz zwischen Evidenz und Empfehlungen an die Bevölkerung [17–23] führte bis dato nicht zum Umdenken bei den Fachgesellschaften.

### Gesättigte Fettsäuren – eine biologisch heterogene Gruppe

Die Nomenklatur der Fettsäuren unterscheidet rein nach chemischer Struktur gesättigte, einfach ungesättigte und mehrfach ungesättigte Fettsäuren. SFA werden weiter in kurzkettige (2 bis 5 C-Atome), mittelkettige (6 bis 12 C-Atome), langkettige (13 bis 20 C-Atome) und sehr langkettige (21 bis 24 C-Atome), nicht-verzweigte und verzweigte FS eingeteilt.

Diese Einteilung lässt keine einheitlichen biologischen Effekte ableiten. So sind beispielsweise die Serumspiegel zweier im Milchfett vorkommender SFA mit einem niedrigeren kardiometabolischen Risiko assoziiert [24]. Hingegen ist für die gesättigte Palmitinsäure (C16:0) sowie für die durch ihre Desaturierung entstehende Palmitoleinsäure (C16:1 n-7) und 7-Hexadecensäure (C16:1 n-9) eine positive Assoziation mit metabolischem Syndrom (MetS), Typ-2-Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen beschrieben [25–29]. Bemerkenswert und von zentraler Bedeutung für das Verständnis des Zusammenhangs zwischen SFA und kardiovaskulärem Risiko ist allerdings, dass diese bei Insulinresistenz und Hyperinsulinämie in hohem Maße aus Kohlenhydraten mittels De-novo-Lipogenese (DNL) von Myristinsäure (C14:0) und Palmitinsäure (C:16:0) entstehen [30] und entsprechend auch als Biomarker für die DNL dienen [31].

### Physiologische Wirkungen gesättigter Fettsäuren

Die verschiedenen SFA erfüllen im Organismus unterschiedliche biologische Aufgaben [32, 33]. Experimentell wirken bestimmte SFA potenziell risikosteigernd (siehe Abschnitt „Gesättigte Fettsäuren und Lipidstoffwechsel“), andere sind mit potenziell protektiven Effekten assoziiert (siehe Tab. 1; [32, 34–37]): Z. B. wird Buttersäure (C4:0) mit verstärkter Thermogenese, erhöhter Fettoxidation,

**Tab. 1** Risikosteigernde vs. potenziell positive bzw. präventive, risikomindernde Effekte durch gesättigte Fettsäuren. (Nach [31–36, 53, 134])

Gesättigte Fettsäuren	Potenziell risikosteigernd	Potenziell risikomindernd
Buttersäure (C4:0)	–	Verstärkt Thermogenese, erhöht Fettoxidation, vermindert hepatische Fettsynthese, erhöht Energieverbrauch, vermindert Gewichtszunahme, steigert Insulinsensitivität, verbessert Zuckerstoffwechsel, senkt Blutlipide, mindert Inflamationsneigung
Valeriansäure (C5:0)	–	Antiinflammatorisch, blutlipidsenkend
Capronsäure (C6:0)	–	Antibakteriell und antiviral
Caprylsäure (C8:0)	–	Antiviral, vermindert Sekretion von ApoB und VLDL-C, vermindert De-novo-Lipogenese, verstärkt glukosestimulierte Insulinsekretion
Caprinsäure (C10:0)	–	Mindert hepatische Lipogenese, senkt Blutlipide, mindert intestinale Entzündungsneigung und oxidativen Stress, stärkt die Darmbarriere
Laurinsäure (C12:0) <sup>a</sup>	Erhöht LDL-C	Erhöht HDL-C <sup>a</sup> , senkt Triglyzeride <sup>a</sup> , senkt Gesamt-C:HDL-C <sup>a</sup> und LDL-C:HDL-C <sup>a</sup> , stimuliert GLP-1-Ausschüttung und senkt postprandiale Glukose, senkt Herzfrequenz- und Blutdruck
Myristinsäure (C14:0) <sup>a</sup>	Erhöht LDL-C	Erhöht HDL-C <sup>a</sup> , senkt Triglyzeride <sup>a</sup>
Pentadecansäure (C15:0)	–	Antiinflammatorisch, antifibrotisch, stabilisiert Erythrozyten, aktiviert Reparaturmechanismen in Mitochondrien
Palmitinsäure (C16:0) <sup>a,b</sup>	Erhöht LDL-C, aktiviert Inflammasom	Erhöht HDL-C <sup>a</sup> , senkt Triglyzeride <sup>a</sup>

*ApoB* Apolipoprotein B, *VLDL-C* „very low-density lipoprotein cholesterol“, *HDL-C* „high-density lipoprotein cholesterol“, *LDL-C* „low-density lipoprotein cholesterol“, *GLP-1* „glucagon-like peptide 1“

<sup>a</sup>im isokalorischen Austausch gegen Kohlenhydrate (nach [53])

<sup>b</sup>bei Insulinresistenz/Hyperinsulinämie in hohem Maße per De-novo-Lipogenese aus Stärke/Zucker synthetisiert

verminderter hepatischer Fettsynthese, erhöhtem Energieverbrauch, verminderter Gewichtszunahme, gesteigerter Insulinsensitivität und verbessertem Zuckerstoffwechsel, Senkung von Blutlipiden sowie Minderung der Inflamationsneigung in Verbindung gebracht; für Valeriansäure (C5:0) sind antiinflammatorische und blutlipidsenkende Effekte nachweisbar; für Capronsäure (C6:0) finden sich antibakterielle und antivirale Effekte; für die Caprylsäure (C8:0) werden ebenfalls antivirale Aktivität, verminderte Sekretion von Apolipoprotein B (ApoB) und VLDL-C („very low-density lipoprotein cholesterol“), verminderte DNL und verstärkte glukosestimulierte Insulinsekretion diskutiert; Caprinsäure (C10:0) greift in die hepatische Lipogenese ein, zeigt dabei eine cholesterinwie auch triglyzeridsenkende Wirkung, mindert die intestinale Entzündungsneigung und den oxidativen Stress und stärkt

die Darmbarriere; Laurinsäure (C12:0) stimuliert die GLP („glucagon-like peptide“)-1-Ausschüttung und senkt damit die postprandiale Glukose und zeigt herzfrequenz- und blutdrucksenkende Wirkung; Pentadecansäure (C15:0) aus Milchfett wirkt in vivo antiinflammatorisch, antifibrotisch, stabilisiert Erythrozyten und aktiviert Reparaturmechanismen in Mitochondrien.

Für diese Effekte liegen mehrheitlich keine randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien („randomized controlled trials“, RCT) zu klinischen Endpunkten vor. Allerdings deuten Beobachtungsstudien mit ihrer inversen Assoziation zwischen Markern des Milchfettkonsums (Serumspiegel von C15:0 und C17:0) und dem kardiometabolischen Risiko auf präventive Effekte hin (siehe Abschnitt „Wirkung gesättigter Fettsäuren in intakten Lebensmitteln“).

## Blutlipide und kardiovaskuläres Risiko – ein Paradigmenwechsel

Die kausale Rolle von ApoB-haltigen Lipoproteinen, also von VLDL, IDL („intermediate-density lipoprotein“, = „remnants“), LDL und Lipoprotein (a) (Lp[a]), bei der Atherogenese gilt als belegt. Allerdings weisen mehrere Linien der Evidenz darauf hin, dass LDL-C, der klinisch gebräuchlichste Surrogatmarker für ApoB, keine verlässlichen Rückschlüsse auf die Beeinflussung des kardiovaskulären Risikos durch Ernährungsinterventionen zulässt [38–40]. So zeigten RCT mit mediterraner Kost eine deutliche Minderung kardiovaskulärer Endpunkte ohne signifikante Senkung des LDL-C [41, 42]. Erwähnenswert in diesem Zusammenhang ist auch, dass eine Therapie mit SGLT2 („sodium-glucose linked transporter 2“)-Hemmern trotz einer Erhöhung des LDL-C um 5–10% [43] bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, Herzinsuffizienz und chronischer Nierenerkrankung zu einer signifikanten Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte führte [44–46]. Andere Medikamente wie Hormonersatzpräparate (Östrogen/Progestin) oder auch eine Klasse der Lipidsenker (Cholesterinesterproteininhibitoren) erzielten wiederum trotz deutlicher Senkung des LDL-C keine Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte [40].

Eine höhere Vorhersagekraft für das kardiovaskuläre Risiko als LDL-C hat das Non-HDL („high-density lipoprotein“-C (Gesamtcholesterin minus HDL-C), da es die Cholesterinkonzentration aller atherogen wirkenden Lipoproteine abbildet. V.a. bei Menschen mit Insulinresistenz und MetS ist aufgrund qualitativer Veränderungen im Lipidprofil im Sinne einer Zunahme von VLDL-C dieser Parameter zur Risiko- beurteilung besser geeignet als LDL-C [47]. Noch genauer ist die Vorhersagekraft von ApoB [48] als direktem Maß für die Partikelanzahl aller atherogenen Partikel [39, 40, 49, 50]. Denn es ist zu beachten, dass es in bestimmten metabolischen Situationen – beispielsweise bei nichtalkoholischer Fettlebererkrankung („non alcoholic fatty liver disease“, NAFLD), MetS und Diabetes mellitus –

zur erheblichen Diskordanz von LDL-C und ApoB (Marker für die LDL-Partikel-Anzahl) kommen kann. Dies erklärt sich durch Veränderungen des LDL-Partikel-Phänotyps bei erhöhtem hepatischen Triglyzeridpool. Dadurch kommt es im Rahmen einer Reihe von koordinierten pathophysiologischen Veränderungen im Lipidprofil zur Bildung großer, triglyzeridreicher VLDL-Partikel, woraus wiederum kleine und cholesterin-depletierte LDL-Partikel entstehen. In dieser Situation ist die LDL-C-Konzentration im Vergleich zur LDL-Partikel-Anzahl (ApoB) diskordant niedrig und führt bei dieser Subgruppe von Patienten ( $\leq 50\%$  der Bevölkerung) zur erheblichen Unterschätzung des atherogenen Risikos [39, 51]. Dies begründet auch die Empfehlung der ESC (European Society of Cardiology)/EAS (European Atherosclerosis Society)-Leitlinie „Dyslipidämie“, bei Patienten mit Diabetes mellitus, hohen Triglyzeriden und mit niedrigem LDL-C die Messung von ApoB und Non-HDL zur genaueren Risikostratifizierung eine Messung von ApoB dem LDL-C vorzuziehen (Empfehlungskategorie 1, Evidenzgrad A; [47]). Kurz zusammengefasst, bildet LDL-C das Risiko adäquat ab, solange es mit ApoB, d. h. mit der Partikelanzahl, konkordant ist. Zu beachten ist, dass dies bei einer substanziellen Subgruppe der Bevölkerung jedoch nicht der Fall ist, z. B. bei Patienten mit NAFLD, MetS und Diabetes mellitus [52].

Die atherogene Dyslipidämie, die pathognomonische Fettstoffwechselstörung bei MetS und gestörter Glukosetoleranz/Typ-2-Diabetes, kann in der Regel im Routinelabor erkannt und durch eine LDL-Partikel-Differenzierung genauer phänotypisiert werden. Im Routinelabor hinweisend sind erhöhte Triglyzeride, ein erniedrigtes HDL-C sowie ein meist normales LDL-C. Das erweiterte Lipoproteinprofil zeigt eine relative Zunahme triglyzerid- und ApoC3-angereicherter VLDL-Partikel (VLDL1) sowie einen erhöhten Anteil an kleinen LDL-Partikeln (LDL III und LDL IV), einen erhöhten Anteil an kleinen HDL-Partikeln und ein meist erhöhtes ApoB [51]. Pathophysiologisch zurückzuführen sind diese koordinierten Veränderungen des

Herz 2022 · 47:354–365 <https://doi.org/10.1007/s00059-021-05067-6>  
© Der/die Autor(en) 2021

N. Worm · O. Weingärtner · C. Schulze · K. Lechner

## Gesättigte Fettsäuren und kardiovaskuläres Risiko. Ist eine Revision der Ernährungsempfehlungen angezeigt?

### Zusammenfassung

Die „Fetthypothese der koronaren Herzkrankheit“, derzufolge „gesättigte Fettsäuren“ („saturated fatty acids“, SFA) die LDL („low-density lipoprotein“)-Cholesterin-Konzentration (LDL-C) steigern und folglich das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöhen, prägte die Ernährungsempfehlungen der letzten 60 Jahre, zunächst in den USA und später auch in Europa. Über die Jahre mehrte sich Evidenz aus Epidemiologie und kontrollierten klinischen Studien, dass der Konsum von SFA per se nicht mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergeht bzw. die Einschränkung des Konsums von SFA keine präventive Wirkung zeigt. Die Fokussierung auf den SFA-Gehalt negiert die biologisch heterogenen und zum Teil biologisch günstigen Wirkungen unterschiedlicher SFA. Zudem wird hierbei außer Acht gelassen,

dass SFA in intakten Lebensmitteln in unterschiedliche komplexe Matrizes eingebunden sind, die aus Dutzenden Nährstoffen mit unterschiedlicher Struktur und Begleitstoffen bestehen und damit jeweils unterschiedliche biologische Antworten und metabolische Effekte auslösen. Entsprechend sind solche nährstoffbasierten Empfehlungen prinzipiell wenig zielführend und zudem schlecht umsetzbar. Hinzu kommt, dass LDL-C kein geeigneter Marker ist, um den Effekt von Lebensstilintervention wie der Ernährung oder aber der körperlichen Aktivität auf das globale kardiovaskuläre Risiko zu beurteilen.

### Schlüsselwörter

LDL-Cholesterin · Kardiovaskuläre Erkrankungen · Prävention · Nährstoffe · Lebensstil · Milchfett

## Saturated fatty acids and cardiovascular risk. Is a revision of the recommendations on nutrition indicated?

### Abstract

The “fat hypothesis of coronary heart disease”, according to which saturated fatty acids (SFA) increase the concentration of low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) and consequently increase the risk for cardiovascular diseases, influenced the nutritional recommendations over the last 60 years, initially in the USA and later also in Europe. Over the years there accumulated a growing body of evidence from epidemiology and controlled clinical studies that the consumption of SFA per se was not associated with an increased cardiovascular risk and the limitation of consumption of SFA did not show a preventive effect. The focus on the SFA content negated the biologically heterogeneous and sometimes biologically favorable effects of various SFAs. In addition,

it was neglected that SFAs in foodstuffs are bound in a variety of complex matrices, which are composed of dozens of nutrients with different structures and concomitant substances and therefore each triggers different biological responses and metabolic effects. Accordingly, such nutrient-based recommendations are principally not very productive and also difficult to realize. In addition, LDL-C is not a suitable marker to assess the effect of lifestyle interventions, such as nutrition or physical activity, on the global cardiovascular risk.

### Keywords

LDL cholesterol · Cardiovascular diseases · Prevention · Nutrients · Lifestyle · Dairy fat

Lipoproteinphänotyps auf einen erhöhten hepatischen Triglyzeridpool [51]. Die NAFLD, inzwischen als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen anerkannt [53], ist hierbei das Bindeglied. Bemerkenswert ist, dass der pathophysiologisch aus dem erhöhten hepatischen Triglyzeridanteil resultierende Lipidphänotyp klinisch mit dem

Vorliegen eines TCFA („thin-cap fibroatheroma“)-Plaque-Phänotyps assoziiert ist [39, 40, 50]. Dieser Zusammenhang könnte über die verlängerte Verweildauer im Plasma und die damit erhöhte Expositionszeit des arteriellen Endothels mit proinflammatorischen und proatherogenen Bestandteilen, wie ApoC3, und der damit in der Summe erhöhten Athe-

### **Infobox 1** Kurzgefasst: Gesättigte Fettsäuren und Lipoproteine jenseits der LDL-Konzentration

Im Austausch gegen Kohlenhydrate bewirken SFA konzeptionell eine Zunahme der LDL-Partikel-Größe (einhergehend mit Anstieg des LDL-C, aber keinem oder nur geringem Effekt auf ApoB), einen Anstieg von ApoA bzw. HDL-C und eine Reduktion des Triglyzeridanteils in VLDL-Partikeln und Chylomikronen-Remnants. Ein Austausch von MUFA und PUFA gegen SFA zeigt konzeptionell einen Anstieg von ApoB und ApoA bzw. LDL-C und HDL-C sowie einen neutralen Effekt auf Gesamt-C:HDL-C und Triglyzeride [54, 55].

rogenität begründet sein [39, 40, 49, 50].

### **Gesättigte Fettsäuren und Lipidstoffwechsel**

3 SFA (C12:0, C14:0 und C16:0) gehen in Stoffwechsexperimenten mit einem Anstieg von LDL-C einher [54]. Bei der gemeinhin empfohlenen Minderung der SFA-Zufuhr – im isokalorischen Austausch gegen Kohlenhydrate – kommt es zur Senkung von Gesamt-C, LDL-C und ApoB, aber auch von ApoA und HDL-C, und zur Steigerung der Triglyzeridkonzentration. Die Verhältnisse Triglyzeride:HDL-C, Gesamt-C:HDL-C bzw. LDL-C:HDL-C werden nicht signifikant verändert [54]. Beim Austausch von SFA gegen PUFA oder MUFA wie Linolsäure (C18:2 n-6) oder Alpha-Linolensäure (C18:3 n-3) oder Ölsäure (C18:1n-9) kommt es zu einer Senkung von ApoB, Gesamt-C und LDL-C, allerdings auch von ApoA und HDL-C. Gesenkt werden auch Triglyzeride, Triglyzeride:HDL-C und Gesamt-C:HDL-C [54].

Relevanter sind vermutlich die qualitativen Veränderungen des Lipoproteinprofils, welche in einem Standardlipidprofil nicht ersichtlich sind. So kommt es durch Senkung der SFA-Zufuhr in der Regel zu einer Minderung der Anteile großer LDL-Partikel [40, 49]. Meist erreicht man damit eine Senkung des Surrogatmarkers LDL-C, nicht aber eine nennenswerte Minderung von ApoB. Damit könnte eine diätetisch erzielte Senkung des LDL-C die präventive Wirkung

deutlich überschätzen [40]. Formeln zur Risikovorhersage, die primär LDL-C fokussieren, lassen nach einer Beschränkung der gegenwärtig durchschnittlichen SFA-Zufuhr von 12–15 E% auf 5 E% eine Senkung des LDL-C um etwa 0,25 mmol/l (9,7 mg/dl) erwarten. Das wiederum resultiert theoretisch in einer Senkung des kardiovaskulären Risikos um etwa 5 % [40]. Bei den oben aufgezählten ungünstigen Einflüssen einer SFA-Senkung auf ApoA, HDL, LDL-Partikel-Größe und triglyzeridreiche Remnant-Partikel würde dies aber möglicherweise eine präventive Wirkung der LDL-Senkung weitgehend oder gänzlich kompensieren [40].

### **Phänotyp und Lipidstoffwechsel**

Generell gilt, dass der Einfluss von SFA auf den Lipidstoffwechsel entscheidend vom Kohlenhydratanteil der Nahrung, von der Kalorienbilanz und der Insulinsensitivität abhängig ist. So steigt unter kohlenhydratbetonter, fettarmer Kost der Anteil an kleinen LDL-Partikeln, die, wie auch postprandiale Remnant-Partikel, in großen Kohortenstudien mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko assoziiert waren. Dieser Lipidphänotyp wird gefördert durch eine langfristige positive Kalorienbilanz (durch Überernährung und/oder sedentären Lebensstil), insbesondere in Zusammenschau weiterer Faktoren wie Schlafmangel, Dysstress etc., was wiederum die Entstehung von Insulinresistenz fördert. Mit der dadurch bedingten Hyperinsulinämie werden Kohlenhydrate über die DNL zu hohen Anteilen in Fett umgewandelt und in der Leber eingelagert. Die Steatose fördert die Ausprägung der atherogenen Dyslipidämie unabhängig vom Körpergewicht [56]. Beim dyslipidämischen, metabolischen Phänotyp mit erhöhtem hepatischen Triglyzeridpool entstehen triglyzeridreiche VLDL (VLDL1), die besonders reich an der durch DNL synthetisierten Palmitinsäure (C16:0) sind [39, 57]. Durch Anreicherung mit Apolipoprotein C3 und dem charakteristischen Partikelipidom (z. B. Palmitinsäure C16:0) wirken der VLDL- und der LDL-Phänotyp bei Insulinresistenz und NAFLD proinflammatorisch und bilden somit ei-

ne gewisse Brücke zwischen Lipid- und inflammatorischem Risiko [58].

Umgekehrt nimmt bei deutlicher Kohlenhydratreduktion und hoher Fettzufuhr („low carb“) – selbst bei hohem Anteil von SFA – die Produktion von größeren LDL-Partikeln zu und der Anteil triglyzeridreicher Lipoproteine ab [40]. Diese insbesondere bei der Subgruppe von Patienten mit Insulinresistenz, MetS, NAFLD, gestörter Glukosetoleranz und Typ-2-Diabetes günstig einzuschätzenden Effekte sind auf Veränderungen der Körperzusammensetzung zurückzuführen, v. a. auf die Abnahme ektoper Fettdepots [59, 60]. So kommt es bei strikter Kohlenhydratrestriktion zum Abbau von Leberfett, da hierbei selbst ohne Energiereduktion die hepatische Fettoxidation gesteigert und die DNL gemindert ist [51, 61, 62].

### **Genetische Varianten und Lipidstoffwechsel**

#### **Gesättigte Fettsäuren**

Wenngleich die Effektstärken gering sind, ist eine weitere Erklärung für die Verschiebung im Lipoproteinprofil durch SFA die genetische Prädisposition [33]. So ist für Varianten im ApoE-Gen (*APOE*) eine ungünstige metabolische Lipoproteinantwort auf alimentäre SFA beschrieben [51]. Konkret konnte gezeigt werden, dass Träger der weniger häufigen *APOE4*-Allele nach einer definierten Menge von SFA [63] und postprandial [64] einen ausgeprägteren Lipidanstieg im Plasma aufweisen, als Nicht-*APOE4*-Träger [33]. Diese Gen-Diät-Interaktionen (Nutrigenetik) zeigten sich auch für Adipositas. So interagierte der Konsum von SFA mit einem gewichteten genetischen Risikoscore für das Adipositasrisiko [64]. Dabei fand sich die Assoziation zwischen SFA-Aufnahme und Body-Mass-Index (BMI) nur in der oberen Terzile, d. h. es sprechen jene 33 % der Bevölkerung mit einer stärkeren genetischen Disposition zur Adipositas sensitiver auf SFA an [64].

Diese Daten weisen darauf hin, dass es genetische Unterschiede bei der Metabolisierung von SFA gibt. Ein regelmäßiges Monitoring von Biomarkern ist somit

bei Ernährungsinterventionen wie auch bei pharmakologischen Interventionen anzuraten, solange prädiktive Biomarker für Therapieansprechen nicht verfügbar sind [65].

## Sterole

Als Folge der empfohlenen Meidung von SFA wurden ab den 70er-Jahren vermehrt pflanzliche Öle und Streichfette mit hohen Anteilen an ungesättigten Fettsäuren „zur Senkung des Cholesterinspiegels“ empfohlen. Eine vermehrte Aufnahme von Phytosterinen (2 g/Tag) über solche sog. Functional Foods – wie beispielsweise Margarine – senkt LDL-C um bis zu 10%. Dies hat zur Empfehlung von Phytosterinen zur LDL-C-Senkung in der aktuellen ESC/EAS-Leitlinie zum Management der Dyslipidämien geführt [47], der das Paradigma zugrunde liegt, dass jede LDL-C-senkende Lebensstilmaßnahme empfehlenswert sei. In den letzten Jahrzehnten kamen noch „funktionelle Nahrungsmittel“ hinzu, die mit Phytosterinen angereichert sind, um über deren Cholesterinresorption hemmende Wirkung das LDL-C noch ausgeprägter zu senken [47].

Der Serumcholesterinspiegel wird einerseits durch die endogene Cholesterinbiosynthese (hepatische und extrahepatische Cholesterinbiosynthese) und andererseits durch die intestinale Cholesterinresorption reguliert [66]. Die Cholesterinhomöostase wird somit durch ein Gleichgewicht zwischen Cholesterinresorption und Cholesterinsynthese erreicht: Menschen mit hoher intestinaler Cholesterinresorption weisen eine niedrige endogene Cholesterinsynthese auf, während Menschen mit niedriger intestinaler Cholesterinresorption durch eine hohe endogene Cholesterinsyntheseleistung gekennzeichnet sind [67]. Lathosterol, eine Vorstufe der endogenen Cholesterinbiosynthese, kann als Marker für die Cholesterinsynthesekapazität bestimmt werden [68]. Diese individuellen Unterschiede in der Cholesterinhomöostase sind genetisch reguliert und haben einen starken Einfluss auf die Effektivität LDL-C-senkender Medikamente, was sich auch in einer unterschiedlichen Reduktionsrate von kardiovaskulären

Ereignissen widerspiegelt. So profitieren Menschen mit hoher intestinaler Cholesterinresorption deutlich weniger von einer Statintherapie [69], während Menschen mit hoher intestinaler Cholesterinresorption und damit erhöhten Phytosterinkonzentrationen besonders von einer Hemmung der Cholesterinresorption durch Ezetimib profitieren [70].

Nur in pflanzlichen Organismen werden Phytosterine (Campesterin und Sitosterine) synthetisiert. Sie unterscheiden sich strukturell von Cholesterin lediglich durch eine Methyl- bzw. Ethylgruppe. Deren Resorption dient zur Bestimmung der intestinalen Cholesterinresorptionskapazität [68]. Cholesterin und Phytosterine liegen ungefähr zu gleichen Anteilen in der westlichen Ernährung vor (400 mg/Tag). Beide werden in Mizellen transportiert und über NPC1L1 („Niemann-Pick C1-like 1“) in den Enterozyten aufgenommen. Im Enterozyten (und später auch im Hepatozyten) werden sie aber voneinander unterschieden. Während das intestinal resorbierte Cholesterin bis zu 50% verestert und im weiteren Verlauf dem Stoffwechsel zur Verfügung steht, werden die Phytosterine „erkannt“ und über ABCG5/8 („ATP-binding cassette sub-family G member 5/8“) in das Darmlumen zurückgepumpt. Dieser Mechanismus funktioniert beim „gesunden“ Menschen so effektiv, dass 98% der Phytosterine wieder intestinal ausgeschieden werden und die Phytosterinkonzentration im Blut etwa 1000-fach geringer ist als die des Cholesterins [71].

Bei der sehr seltenen autosomalrezessiv vererbten Erkrankung Sitosterolämie ist aufgrund eines Defekts von ABCG5/8 die Phytosterinausscheidung kompromittiert. Es kommt zu einem bis zu 100-fachen Anstieg der Phytosterinkonzentrationen im Plasma [72]. Diese Menschen sind gekennzeichnet durch eine sehr frühe maligne Atherosklerose, hochgradige Aortenstenosen und oft durch einen frühzeitigen kardiovaskulären Tod. Das Verständnis dieser Erkrankung sowie weitere epidemiologische Untersuchungen haben den Verdacht genähert, dass Phytosterine *per se* atherogen sind. Diese Hypothese wurde in einer kürzlich publizierten genetischen

Analyse an knapp 100.000 Menschen verifiziert. Helgadottir et al. untersuchten den Einfluss aller in den Cholesterin- und Phytosterinstoffwechsel eingebundenen Gene auf das kardiovaskuläre Risiko [73]. In ihrer Analyse unterschieden sie Gene, die Cholesterin, aber nicht Phytosterine beeinflussen, wie beispielsweise ApoB, LDL-Rezeptor, HMG-CoA(3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A)-Reduktase und Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9), von Genen, die Cholesterin und Phytosterine beeinflussen wie ABCG5, ABCG8 und NPC1L1. Für jede Erhöhung des Non-HDL-C um 1 mmol/l steigerten Gene, die nur Cholesterin beeinflussen, das kardiovaskuläre Risiko um den Faktor 1,5. Gene, die neben dem Serumcholesterinspiegel auch den Serumphytosterinspiegel durch Minder- respektive Überexpression des Steroltransporters ABCG5 (und NPC1L1), beeinflussen, erhöhten das Risiko jedoch 2-fach.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass der sehr seltene komplette Funktionsverlust des Proteins ABCG5/8 (=Sitosterolämie) von in der Prävalenz unterschätzten genetischen Varianten abzugrenzen ist, welche zwar eine geringer ausgeprägte, aber klinisch relevante Sterolaufnahmestörung verursachen [73], und es über die vermehrte Zufuhr von Phytosterinen auch zu einer Verdopplung der Phytosterinkonzentrationen im Plasma kommen kann [74]. Insbesondere Menschen mit einer genetischen Konstellation von ABCG5/8 und NPC1L1, die zu einer vermehrten Sterolaufnahme führt, sind hierbei besonders gefährdet [67]. Vor dem Hintergrund der Atherogenität ist die Empfehlung von Phytosterinen zur LDL-C-Senkung in der aktuellen ESC/EAS-Leitlinie zum Management der Dyslipidämien [47] kritisch zu sehen, und möglicherweise wird sich eine Änderung dieser Empfehlung ergeben [71, 73].

Umgekehrt könnten Patienten mit Varianten in den Genen, die für die apikalen Steroltransportproteine ABCG5/G8 kodieren, von einer Reduktion von diätetischen Sterole und von einer pharmakologischen Therapie mit Ezetimib besonders profitieren.

Diese Erkenntnis hat weitreichende Konsequenzen, da sie verständlich macht, dass die Betrachtung von LDL-C für die Einschätzung des kardiovaskulären Risikos und für personalisierte Therapieentscheidungen nicht ausreichend ist. Die genauere gaschromatographische Bestimmung der individuellen Unterschiede im Hinblick auf die Cholesterinhomöostase von Lathosterin (Marker für endogene Cholesterinsynthese) wie auch von Campesterin und Sitosterin (als Marker für Cholesterinresorption) ermöglicht eine differenziertere Betrachtung und Identifizierung von Menschen mit einer hohen Sterolresorption. Diese „high resorber“ sollten frühzeitig diätetisch betreut und einer individualisierten lipidsenkenden Therapie zugeführt werden [67].

## Gesättigte Fettsäuren und kardiovaskuläre Erkrankungen

Die isolierte Betrachtung des Einflusses einzelner Fettsäuren auf ausgewählte Surrogatparameter kardiovaskulärer Gesundheit wie z. B. das LDL-C ermöglicht keine sinnvolle klinische Einschätzung des Effekts von Lebensmitteln oder Ernährungsmustern auf das globale kardiovaskuläre Risiko und ist daher wohl wenig zielführend.

## Prospektive Kohortenstudien

In den letzten 40 Jahren wurden zahlreiche prospektive Kohortenstudien zum Einfluss der SFA auf kardiovaskuläre Erkrankungen durchgeführt. Mehrheitlich hatten sie gezeigt, dass der SFA-Konsum kein unabhängiges kardiovaskuläres Risiko darstellt, d. h. weder mit kardiovaskulärer Sterblichkeit noch mit Gesamtsterblichkeit assoziiert ist [7, 17, 75]. Metaanalysen haben die Studien zusammenhängend gewichtet und bewertet [76–82] und die fehlende Assoziation zwischen SFA-Konsum und KHK bestätigt. Auch zwischen der Blutkonzentration an SFA und KHK konnte kein Zusammenhang beobachtet werden [79], was auch bei einer deutschen Kohorte in der LURIC (Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health)-Studie bestätigt wurde [83]. Interessanterweise waren

in mehreren Kohortenstudien erhöhte Plasmaspiegel der beiden Fettsäuren, die primär endogen durch DNL aus Kohlenhydraten entstehen (C16:0 und C16:1 n7), mit kardiovaskulärem Risiko und Mortalität assoziiert [84]. Demgegenüber fand man für die Serumspiegel der Fettsäuren, die als Marker für Milchfettkonsum dienen (C15:0 und C17:0), eine inverse Assoziation mit dem kardiometabolischen Risiko [37]. Dies spiegelt die Diskordanz zwischen alimentären und im Serum gemessenen SFA-Spiegeln wider [85].

In Beobachtungsstudien findet sich ein konsistenter inverser Zusammenhang zwischen SFA-Konsum und Schlaganfall [78, 86]. Auch die PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology)-Studie mit Ernährungsdaten von 136.384 Teilnehmern aus 21 Ländern mit niedrigem, mittlerem und höherem Pro-Kopf-Einkommen und einem Follow-up von 7 Jahren bestätigte die Assoziation zwischen höherem SFA-Konsum und dem geminderten Schlaganfallrisiko (und auch der Gesamtsterblichkeit). Hingegen fand sie zwischen SFA-Konsum und Myokardinfarkt oder insgesamt bezüglich der kardiovaskulären Sterblichkeit keinen Zusammenhang [87].

Bedacht werden muss allerdings, dass Beobachtungs- bzw. Kohortenstudien insbesondere in der Ernährungsmedizin sehr störanfällig sind (unzuverlässige subjektive Erhebungsmethoden, Confounding durch unzureichende Adjustierung von relevanten Lebensstilfaktoren, „selection bias“ oder „residual confounding“, „healthy user bias“ etc.; [88–91]). Versuche, aus solchen Studien mittels rechnerischer Austauschmodelle (SFA gegen Kohlenhydrate oder gegen MUFA bzw. PUFA) eine Risikobeeinflussung darzustellen [92, 93], sind wenig pragmatisch und nicht beweisführend für kausale Zusammenhänge.

## Klinische Studien

Bei zahlreichen RCT wurde die „Fetthypothese“ bzw. der Effekt einer SFA-Senkung getestet, wobei SFA entweder durch Kohlenhydrate (fettreduzierte Diät) oder ungesättigte Fettsäuren (fettmodifizierte Diät) ausgetauscht wur-

den. Allerdings waren weitere RCT von einer unifaktoriellen Intervention abgewichen (Finnish Mental Hospital Study [FMHS], Oslo Diet-Heart Study [ODHS], St. Thomas' Atherosclerosis Regression Study [STARS], Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial [WHI]) und hatten erweiterte Ernährungsmodifikationen mit präventivem Potenzial (vermehrter Konsum von Früchten und Gemüse/Nüssen/Fisch bzw. Einsatz von Margarinen mit Omega-3-Fettsäuren und Vitamin-D-Anreicherung/ unterschiedliche Transfettsäurenzufuhr/ Ballaststoffsupplementation/Minderung der Zuckerrzufuhr/Gewichtsreduktion etc.) und damit multifaktorielle Interventionen getestet [75, 77, 94]. Zudem handelt es sich bei der FMHS nicht um eine RCT. In frühen Metaanalysen wurden dennoch alle als „Überprüfung der Fetthypothese“ zusammengefasst [75, 77, 94–105]. Mehrheitlich war dabei weder eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität noch der Gesamtsterblichkeit nachweisbar [106].

Ein im August 2020 aktualisierter Cochrane-Review schloss 15 RCT ein [107], darunter auch 3 mit multifaktorieller Intervention (ODHS, STARS, WHI). Die erzielte SFA-Senkung ergab im Vergleich zur Kontrollgruppe

- keine signifikante Senkung der Gesamtsterblichkeit (relatives Risiko [RR]: 0,96; 95 %-Konfidenzintervall [KI]: 0,90–1,03);
- keine signifikante Senkung der kardiovaskulären Sterblichkeit (RR: 0,95; 95 %-KI: 0,80–1,12);
- keine signifikante Senkung des nichttödlichen Myokardinfarkts (RR: 0,97; 95 %-KI: 0,87–1,07);
- keine signifikante Senkung der KHK-Sterblichkeit (RR: 0,97; 95 %-KI: 0,82–1,16);
- unklare Effekte auf Gesamtmyokardinfarkte (tödliche und nichttödliche), Hirninfarkte, KHK-Ereignisse (tödliche und nichttödliche);
- signifikante Senkung der Kombination von weichen und harten Endpunkten („kombinierte kardiovaskuläre Ereignisse“; RR: 0,83; 95 %-KI: 0,70–0,98);



**Abb. 1** ▲ Beispiele von Nahrungsmitteln mit höherem Gehalt an gesättigten Fettsäuren „saturated fatty acids“ (SFA), für die kein kardiovaskuläres Risiko nachweisbar ist: Metaanalysen von Langzeitbeobachtungsstudien haben ausgewiesen, dass der vermehrte Konsum von fermentierten Milchprodukten [135] und dunkler Schokolade [136] mit geminderter Inzidenz von koronarer Herzkrankheit (KHK) und Hirninfarkt assoziiert ist. Vollmilch, Sahne und Butter [115, 137, 138] sind nicht mit KHK oder Hirninfarkt assoziiert, und für Eierkonsum findet sich keine Assoziation mit KHK und möglicherweise ein gemindert Risiko für Hirninfarkt [139, 140]

- keine signifikante Senkung des Risikos (RR: 0,86; 95 %-KI: 0,67–1,09) zum kombinierten Endpunkt („kombinierte kardiovaskuläre Ereignisse“), bei einer Subanalyse nach Ausschluss von RCT mit multifaktorieller Intervention (ODHS, STARS, WHI).

### Wirkung gesättigter Fettsäuren in intakten Lebensmitteln

Etablierte Ernährungsempfehlungen kategorisieren SFA als biologisch einheitlich wirkende Gruppe und beurteilen die gesundheitliche Bedeutung von Lebensmitteln pauschal nach ihrem SFA-Gehalt, so auch der neu eingeführte Nutri-Score. Dies lässt ungeachtet, dass Menschen nicht isolierte Fettsäuren, sondern Lebensmittel mit unterschiedlichen SFA essen, die eine unterschiedliche Absorptionskinetik aufweisen, unter-

schiedlich transportiert und verstoffwechselt werden und unterschiedliche biologische Wirkungen auslösen. Zudem sind SFA in unterschiedliche, komplexe Matrizes eingebunden, die aus Dutzenden Nährstoffen mit unterschiedlicher Struktur und Begleitstoffen bestehen. Damit lösen unterschiedliche SFA-haltige Lebensmittel verschiedene biologische Antworten und metabolische Effekte aus, die weniger auf isolierten Fettsäuren als auf der Summe aller Bestandteile des Lebensmittels beruhen [108]. Das Milchfett beispielsweise, das tierische Fett mit dem höchsten SFA-Anteil, wird je nach Darreichungsform von Hunderten biologisch wirksamen Nähr- und Inhaltsstoffen begleitet, für die potenzielle gesundheitliche Vorteile bekannt sind [108]. Die verschiedenen Milchprodukte wirken in Abhängigkeit von Fermentations-, Pateurierungs-

oder Homogenisierungsverfahren unterschiedlich auf den Lipidstoffwechsel, was gemeinhin in Ernährungsempfehlungen unberücksichtigt bleibt [109]. Seit Langem weist auch die Datenlage für vermehrten Konsum von Milch und Milchprodukten – auch von vollfetten – kein erhöhtes kardiovaskuläres und zum Teil sogar ein signifikant vermindertes Risiko aus [110–119]. Zudem sind die Marker für den Verzehr von Milchprodukten (C15:0 bzw. Pentadecansäure und C17:0 bzw. Heptadecansäure) invers mit dem Risiko für kardiometabolische Erkrankungen assoziiert [24, 37].

Für den Konsum von unverarbeitetem rotem Fleisch, dessen Fettanteil im Gegensatz zur weit verbreiteten Meinung zu mehr als 50 % aus ungesättigten Fettsäuren besteht, konnte in kontrollierten Stoffwechselstudien bis dato kein Risikosignal für eine Erhöhung kardiometabolischer Risiken beobachtet werden.

bolischer Risikofaktoren gezeigt werden [120]. Kohortenstudien und randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien zu klinisch relevanten Endpunkten ergeben nach dem GRADE(Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)-System nur „niedrige“ bis „sehr niedrige“ Evidenz für eine Senkung des kardiovaskulären Risikos durch Minderkonsum [121, 122]. Entsprechend ist ein klinisch relevanter Nutzen einer Einschränkung des Konsums von rotem Fleisch fraglich, und konkrete Empfehlungen zu einem Minderkonsum aus ernährungsphysiologischer Sicht sind möglicherweise wenig sinnvoll [123]. In dieser Hinsicht sollte erwähnt werden, dass es aus ethisch-moralischen wie auch aus ökologischen Gründen wohl sinnvoll ist, Fleisch aus artgerechter Haltung zu beziehen und den Konsum auf ein sinnvolles Maß zu beschränken.

Zusammenfassend bewertet, zeigen verschiedene Linien der Evidenz, dass die Zufuhr von SFA – eingebunden in die natürliche Nahrungsmatrix z. B. bei naturbelassenen Milchprodukten, unverarbeitetem Fleisch, Eiern und Kakaoprodukten (Schokolade) – nicht das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Sterblichkeit steigert (■ Abb. 1) [33].

## Schlussfolgerung und Perspektive

Insgesamt deutet die Evidenz nicht darauf hin, dass eine Reduktion SFA-haltiger Lebensmittel harte kardiovaskuläre Endpunkte oder die Sterblichkeit reduziert [33]. Entsprechend erscheint die Empfehlung vieler Leitlinien, wie auch der ESC/EAS-Leitlinie „Dyslipidämie“, Lebensmittel nach ihrem Gehalt an SFA zu bewerten und pauschal deren Minderverzehr zu empfehlen, wenig sinnvoll.

Die Effekte von Lebensmitteln auf das globale kardiovaskuläre Risiko resultieren einerseits aus der Wirkung der Summe der Bestandteile eines Lebensmittels und andererseits aus der Gesamtheit der Ernährung, welche wohl am verlässlichsten durch Ernährungsmuster abgebildet wird. Lebensmittel-

basierte Empfehlungen wären deswegen nicht nur pragmatischer, sondern wohl auch sinnvoller als die isolierte Betrachtung einzelner Nahrungsbestandteile [33, 55, 65, 108, 124–130]. Die aktuell vorliegende Evidenz spricht hierbei für die Empfehlung von Essmustern reich an naturbelassenen, unverarbeiteten Nahrungsmitteln aus pflanzlichen und tierischen Quellen sowie arm an Zucker und raffinierter Stärke und frei von Transfettsäuren [50].

Für die metabolischen Bedürfnisse der immer größer werdenden Subgruppe der Bevölkerung mit Adipositas, Bewegungsmangel, Insulinresistenz und deren Folgen (MetS, NAFLD, Prä- und Typ-2-Diabetes) zeigen konsistente Daten aus mehreren Evidenzlinien einen günstigeren Einfluss für kohlenhydratreduzierte, ballaststoffreiche, fett- und proteinreichere Ernährungsformen auf Risikomarker als fettreduzierte Ernährungsmuster [39, 50, 131, 132].

Bei diesem dysmetabolischen, dyslipidämischen Phänotyp wirken sich insbesondere mediterran ausgerichtete, kohlenhydratreduzierte Essmuster günstig auf das kardiometabolische Risikoprofil und die Reduktion ektopter Fettdepots aus [50].

Genetische und erworbene Faktoren bestimmen individuell unterschiedliche metabolische Antworten auf Nahrungsmittel. Die Zukunft der Ernährungsempfehlungen liegt in der Integration und Übersetzung von Information über Genotyp (Nutrigenomics; [133]), metabolischen Phänotyp [39] und Umweltfaktoren [50] in personalisierte Empfehlungen. Die Anwendung künstlicher Intelligenz, Ableitungen aus tragbaren digitalen Messinstrumenten (Blutzuckermessung, Schlafracking, Bewegungsmonitore etc.) und die weitere Erforschung des Metaboloms werden dazu beitragen, dem Individuum personalisierte Ernährungsentscheidungen an die Hand zu geben [133].

## Korrespondenzadresse

### N. Worm

Deutsche Hochschule für Prävention und Gesundheitsmanagement  
Saarbrücken, Deutschland  
nicolai.worm@t-online.de

**Funding.** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** N. Worm, O. Weingärtner, C. Schulze und K. Lechner geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

## Literatur

1. Gofman JW, Lindgren F (1950) The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis. *Science* 111:166–171. <https://doi.org/10.1126/science.111.2877.166>
2. Keys A, Mickelsen O, Ev Met al (1950) The relation in man between cholesterol levels in the diet and in the blood. *Science* 112:79–81. <https://doi.org/10.1126/science.112.2899.79>
3. Hegsted DM, McGandy RB, Myers ML et al (1965) Quantitative effects of dietary fat on serum cholesterol in man. *Am J Clin Nutr* 17:281–295
4. Kannel WB, Dawber TR, Friedman GD et al (1964) Risk factors in coronary heart disease. An evaluation of several serum lipids as predictors of coronary heart disease; the Framingham study. *Ann Intern Med* 61:888–899. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-61-5-888>

5. Keys A (1970) Coronary heart disease in seven countries. XVII. The diet. *Circulation* 41:162–183
6. Keys A (1980) Coronary heart disease, serum cholesterol, and the diet. *Acta Med Scand* 207:153–160
7. Harcombe Z, Baker JS, Davies B (2017) Evidence from prospective cohort studies did not support the introduction of dietary fat guidelines in 1977 and 1983: a systematic review. *Br J Sports Med* 51:1737–1742. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096409>
8. Harcombe Z, Baker JS, Cooper SM et al (2015) Evidence from randomised controlled trials did not support the introduction of dietary fat guidelines in 1977 and 1983: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart* 2:e196. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2014-000196>
9. Select Committee on Nutrition and Human Needs (1977) *Dietary goals for the United States*, 1st edn. U.S. Govt. Print. Off, Washington
10. Reiser R (1978) Oversimplification of diet: coronary heart disease relationships and exaggerated diet recommendations. *Am J Clin Nutr* 31:865–875. <https://doi.org/10.1093/ajcn/31.5.865>
11. Mann GV (1977) Diet-Heart: end of an era. *N Engl J Med* 297:644–650. <https://doi.org/10.1056/nejm197709222971206>
12. Ahrens EH Jr. (1985) The diet-heart question in 1985: has it really been settled? *Lancet* 1:1085–1087. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(85\)92381-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(85)92381-5)
13. Oliver MF (1987) Dietary fat and coronary heart disease. *Br Heart J* 58:423–428. <https://doi.org/10.1136/hrt.58.5.423>
14. National Cholesterol Education Program (1994) *Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II)*. *Circulation* 89:1333–1445
15. National Advisory Committee on Nutritional Education (NACNE) (1983) *A discussion paper on proposals for nutritional guidelines for health education in Britain*. London, The Health Education Council
16. DGE (2000) *Ernährungsbericht 2000*. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V, Frankfurt
17. Worm N (1995) Ernährung und koronare Herzkrankheit: Wie sinnvoll ist Diät? [Nutrition and coronary heart disease: how important is diet? *Versicherungsmedizin* 47:116–122
18. Ravnskov U (1995) Quotation bias in reviews of the diet-heart idea. *J Clin Epidemiol* 48:713–719
19. Oliver MF (1997) It is more important to increase the intake of unsaturated fats than to decrease the intake of saturated fats: evidence from clinical trials relating to ischemic heart disease. *Am J Clin Nutr* 66:980s. <https://doi.org/10.1093/ajcn/66.4.980S>
20. Weinberg SL (2004) The diet-heart hypothesis: a critique. *J Am Coll Cardiol* 43:731–733
21. Hoenselaar R (2012) Saturated fat and cardiovascular disease: the discrepancy between the scientific literature and dietary advice. *Nutrition* 28:118–123. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2011.08.017>
22. Ravnskov U, DiNicolantonio JJ, Harcombe Z et al (2014) The questionable benefits of exchanging saturated fat with polyunsaturated fat. *Mayo Clin Proc* 89:451–453. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.11.006>
23. DiNicolantonio JJ (2014) The cardiometabolic consequences of replacing saturated fats with carbohydrates or Omega-6 polyunsaturated fats: Do the dietary guidelines have it wrong? *Open Heart* 1:e32. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2013-000032>
24. Mozaffarian D, Wu JHY (2018) Flavonoids, dairy foods, and cardiovascular and metabolic health: a review of emerging biologic pathways. *Circ Res* 122:369–384. <https://doi.org/10.1161/circresaha.117.309008>
25. Zong G, Zhu J, Sun L et al (2013) Associations of erythrocyte fatty acids in the de novo lipogenesis pathway with risk of metabolic syndrome in a cohort study of middle-aged and older Chinese. *Am J Clin Nutr* 98:319–326. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.061218>
26. Qureshi W, Santaren ID, Hanley AJ et al (2019) Risk of diabetes associated with fatty acids in the de novo lipogenesis pathway is independent of insulin sensitivity and response: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *BMJ Open Diabetes Res Care* 7:e691. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000691>
27. Lai H, Imamura F, Korat AA et al (2019) Trans fatty acid biomarkers and incident type 2 diabetes: pooled analysis from 10 prospective cohort studies in the fatty acids and outcome research consortium (FORCE) (OR33-02-19). *Curr Dev Nutr*. <https://doi.org/10.1093/cdn/nzz039.0R33-02-19>
28. Lee JJ, Lambert JE, Hovhannisyan Y et al (2015) Palmitoleic acid is elevated in fatty liver disease and reflects hepatic lipogenesis. *Am J Clin Nutr* 101:34–43. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.092262>
29. Wu JH, Lemaitre RN, Imamura F et al (2011) Fatty acids in the de novo lipogenesis pathway and risk of coronary heart disease: the Cardiovascular Health Study. *Am J Clin Nutr* 94:431–438. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.012054>
30. Schwarz JM, Linfoot P, Dare D et al (2003) Hepatic de novo lipogenesis in normoinsulinemic and hyperinsulinemic subjects consuming high-fat, low-carbohydrate and low-fat, high-carbohydrate isoenergetic diets. *Am J Clin Nutr* 77:43–50
31. Mozaffarian D (2015) Diverging global trends in heart disease and type 2 diabetes: the role of carbohydrates and saturated fats. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3:586–588. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(15\)00208-9](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(15)00208-9)
32. German JB, Dillard CJ (2010) Saturated fats: a perspective from lactation and milk composition. *Lipids* 45:915–923. <https://doi.org/10.1007/s11745-010-3445-9>
33. Astrup A, Magkos F, Bier DM et al (2020) Saturated fats and health: a reassessment and proposal for food-based recommendations: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.077>
34. Legrand P, Rioux V (2010) The complex and important cellular and metabolic functions of saturated fatty acids. *Lipids* 45:941–946
35. Nettleton JA, Legrand P, Mensink RP (2015) ISSFAL 2014 debate: it is time to update saturated fat recommendations. *Ann Nutr Metab* 66:104–108. <https://doi.org/10.1159/000371585>
36. Unger AL, Torres-Gonzalez M, Kraft J (2019) Dairy fat consumption and the risk of metabolic syndrome: an examination of the saturated fatty acids in dairy. *Nutrients* 11(9):2200. <https://doi.org/10.3390/nu11092200>
37. Venn-Watson S, Lumpkin R, Dennis EA (2020) Efficacy of dietary odd-chain saturated fatty acid pentadecanoic acid parallels broad associated health benefits in humans: could it be essential? *Sci Rep* 10:8161. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64960-y>
38. Mente A, Dehghan M, Rangarajan S et al (2017) Association of dietary nutrients with blood lipids and blood pressure in 18 countries: a cross-sectional analysis from the PURE study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5:774–787. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(17\)30283-8](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30283-8)
39. Lechner K, McKenzie AL, Kränkel N et al (2020) High-risk atherosclerosis and metabolic phenotype: the roles of ectopic adiposity, atherogenic dyslipidemia, and inflammation. *Metab Syndr Relat Disord* 18:176–185. <https://doi.org/10.1089/met.2019.0115>
40. Krauss RM, Kris-Etherton PM (2020) Public health guidelines should recommend reducing saturated fat consumption as much as possible: NO. *Am J Clin Nutr* 112:19–24. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa111>
41. de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N et al (1994) Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 343:1454–1459
42. Fito M, Cladellas M, de la Torre R et al (2005) Antioxidant effect of virgin olive oil in patients with stable coronary heart disease: a randomized, crossover, controlled, clinical trial. *Atherosclerosis* 181:149–158
43. Filippas-Ntekouan S, Tsimihodimos V, Filippatos T et al (2018) SGLT-2 inhibitors: pharmacokinetics characteristics and effects on lipids. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 14:1113–1121. <https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1541348>
44. Zhuang P, Zhang Y, He W et al (2019) Dietary fats in relation to total and cause-specific mortality in a prospective cohort of 521 120 individuals with 16 years of follow-up. *Circ Res* 124:757–768. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.314038>
45. Langslet G, Zinman B, Wanner C et al (2020) Cardiovascular outcomes and LDL-cholesterol levels in EMPA-REG OUTCOME®. *Diab Vasc Dis Res*. <https://doi.org/10.1177/1479164120975256>
46. Malik AH, Yandrapalli S, Goldberg M et al (2020) Cardiovascular outcomes with the use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiol Rev* 28:116–124. <https://doi.org/10.1097/crd.0000000000000265>
47. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al (2020) 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 41:111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
48. Sniderman AD, Thanassoulis G, Glavinovic T et al (2019) Apolipoprotein B particles and cardiovascular disease: a narrative review. *JAMA Cardiol*. 4(12):1287–1295. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.3780>
49. Siri-Tarino PW, Krauss RM (2016) Diet, lipids, and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 27:323–328. <https://doi.org/10.1097/mol.0000000000000310>
50. Lechner K, von Schacky C, McKenzie AL et al (2020) Lifestyle factors and high-risk atherosclerosis: Pathways and mechanisms beyond traditional risk factors. *Eur J Prev Cardiol* 27:394–406. <https://doi.org/10.1177/2047487319869400>
51. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM et al (2020) Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 41:2313–2330. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz962>

52. Athinarayanan SJ, Hallberg SJ, McKenzie AL et al (2020) Impact of a 2-year trial of nutritional ketosis on indices of cardiovascular disease risk in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 19:208. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01178-2>
53. Stahl EP, Dhindsa DS, Lee SK et al (2019) Nonalcoholic fatty liver disease and the heart: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 73:948–963. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.050>
54. Mensink RP (2016) Effects of saturated fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a systematic review and regression analysis. World Health Organization, Geneva
55. Wu JHY, Micha R, Mozaffarian D (2019) Dietary fats and cardiometabolic disease: mechanisms and effects on risk factors and outcomes. *Nat Rev Cardiol* 16:581–601. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0206-1>
56. Hojland Ipsen D, Tveden-Nyborg P, Lykkesfeldt J (2016) Normal weight dyslipidemia: Is it all about the liver? *Obesity* 24:556–567. <https://doi.org/10.1002/oby.21443>
57. Al-Mrabeh A, Zhyzhneuskaya SV, Peters C et al (2020) Hepatic lipoprotein export and remission of human type 2 diabetes after weight loss. *Cell Metab* 31:233–249.e234. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.11.018>
58. Hwang DH, Kim JA, Lee JY (2016) Mechanisms for the activation of Toll-like receptor 2/4 by saturated fatty acids and inhibition by docosahexaenoic acid. *Eur J Pharmacol* 785:24–35. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.04.024>
59. Volek JS, Fernandez ML, Feinman RD et al (2008) Dietary carbohydrate restriction induces a unique metabolic state positively affecting atherogenic dyslipidemia, fatty acid partitioning, and metabolic syndrome. *Prog Lipid Res* 47:307–318. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2008.02.003>
60. Hyde PN, Sapper TN, Crabtree CD et al (2019) Dietary carbohydrate restriction improves metabolic syndrome independent of weight loss. *JCI Insight* 4(12):e128308. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.128308>
61. Mardinoglu A, Wu H, Bjornson E et al (2018) An integrated understanding of the rapid metabolic benefits of a carbohydrate-restricted diet on hepatic steatosis in humans. *Cell Metab* 27:559–571.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.01.005>
62. Corey KE, Wilson LA, Altinbas A et al (2019) Relationship between resolution of non-alcoholic steatohepatitis and changes in lipoprotein sub-fractions: a post-hoc analysis of the PIVENS trial. *Aliment Pharmacol Ther* 49:1205–1213. <https://doi.org/10.1111/apt.15216>
63. Chiu S, Williams PT, Krauss RM (2017) Effects of a very high saturated fat diet on LDL particles in adults with atherogenic dyslipidemia: A randomized controlled trial. *PLoS ONE* 12:e170664. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170664>
64. Jackson KG, Lockyer S, Carvalho-Wells AL et al (2012) Dietary fat manipulation has a greater impact on postprandial lipid metabolism than the apolipoprotein E (epsilon) genotype—insights from the SATgene study. *Mol Nutr Food Res* 56:1761–1770. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201200452>
65. Spector TD, Gardner CD (2020) Challenges and opportunities for better nutrition science—an essay by Tim Spector and Christopher Gardner. *BMJ* 369:m2470. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2470>
66. Weingärtner O, Lütjohann D, Böhm M et al (2010) Relationship between cholesterol synthesis and intestinal absorption is associated with cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 210:362–365. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.01.003>
67. Lütjohann D, Stellaard F, Mulder MT et al (2019) The emerging concept of “individualized cholesterol-lowering therapy”: A change in paradigm. *Pharmacol Ther* 199:111–116. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.03.004>
68. Miettinen TA, Tilvis RS, Kesaniemi YA (1990) Serum plant sterols and cholesterol precursors reflect cholesterol absorption and synthesis in volunteers of a randomly selected male population. *Am J Epidemiol* 131:20–31
69. Miettinen TA, Gylling H, Strandberg T et al (1998) Baseline serum cholestanol as predictor of recurrent coronary events in subgroup of Scandinavian simvastatin survival study. *Finnish 45 Investigators. BMJ* 316:1127–1130
70. Hagiwara N, Kawada-Watanabe E, Koyanagi R et al (2017) Low-density lipoprotein cholesterol targeting with pitavastatin + ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidaemia: the HIJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial. *Eur Heart J* 38:2264–2276. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx162>
71. Weingärtner O, Patel SB, Lütjohann D (2020) It's time to personalize and optimize lipid-lowering therapy. *Eur Heart J* 41:2629–2631. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa445>
72. Sudhop T, von Bergmann K (2004) Sitosterolemia—a rare disease. Are elevated plant sterols an additional risk factor? *Z Kardiol* 93:921–928. <https://doi.org/10.1007/s00392-004-0165-2>
73. Helgadottir A, Thorleifsson G, Alexandersson KF et al (2020) Genetic variability in the absorption of dietary sterols affects the risk of coronary artery disease. *Eur Heart J* 41:2618–2628. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa531>
74. Weingärtner O, Böhm M, Laufs U (2009) Controversial role of plant sterol esters in the management of hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 30:404–409. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn580>
75. Ravnkov U (1998) The questionable role of saturated and polyunsaturated fatty acids in cardiovascular disease. *J Clin Epidemiol* 51:443–460
76. Mente A, de Koning L, Shannon HS et al (2009) A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 169:659–669. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.38>
77. Skeaff CM, Miller J (2009) Dietary fat and coronary heart disease: summary of evidence from prospective cohort and randomised controlled trials. *Ann Nutr Metab* 55:173–201. <https://doi.org/10.1159/000229002>
78. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB et al (2010) Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 91:535–546. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27725>
79. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S et al (2014) Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 160:398–406
80. de Souza RJ, Mente A, Maroleanu A et al (2015) Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 351:h3978. <https://doi.org/10.1136/bmj.h3978>
81. Harcombe Z, Baker JS, Davies B (2017) Evidence from prospective cohort studies does not support current dietary fat guidelines: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 51:1743–1749. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096550>
82. Zhu Y, Bo Y, Liu Y (2019) Dietary total fat, fatty acids intake, and risk of cardiovascular disease: a dose-response meta-analysis of cohort studies. *Lipids Health Dis* 18:91. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1035-2>
83. Kleber ME, Delgado GE, Dawczynski C et al (2018) Saturated fatty acids and mortality in patients referred for coronary angiography—The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study. *J Clin Lipidol* 12(53):455–463.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.01.007>
84. Lai HTM, de Oliveira OMC, Lee Y et al (2019) Serial plasma phospholipid fatty acids in the de novo lipogenesis pathway and total mortality, cause-specific mortality, and cardiovascular diseases in the cardiovascular health study. *J Am Heart Assoc* 8:e12881. <https://doi.org/10.1161/jaha.119.012881>
85. Volk BM, Kunces LJ, Freidenreich DJ et al (2014) Effects of step-wise increases in dietary carbohydrate on circulating saturated fatty acids and palmitoleic acid in adults with metabolic syndrome. *PlosOne* 9:e113605. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113605>
86. Kang ZQ, Yang Y, Xiao B (2020) Dietary saturated fat intake and risk of stroke: Systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 30:179–189
87. Dehghan M, Mente A, Zhang X et al (2017) Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32252-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32252-3)
88. Ioannidis JP (2013) Implausible results in human nutrition research. *BMJ* 347:f6698. <https://doi.org/10.1136/bmj.f6698>
89. Peace KE, Yin J, Rochani H et al (2018) A serious flaw in nutrition epidemiology: a meta-analysis study. *Int J Biostat*. <https://doi.org/10.1515/ijb-2018-0079>
90. Archer E, Marlow ML, Lavie CJ (2018) Controversy and debate: Memory-Based Methods Paper 1: the fatal flaws of food frequency questionnaires and other memory-based dietary assessment methods. *J Clin Epidemiol* 104:113–124. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2018.08.003>
91. Ioannidis JPA (2019) Unreformed nutritional epidemiology: a lamp post in the dark forest. *Eur J Epidemiol* 34:327–331. <https://doi.org/10.1007/s10654-019-00487-5>
92. Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL et al (2009) Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr* 89:1425–1432. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.27124>
93. Farvid MS, Ding M, Pan A et al (2014) Dietary linoleic acid and risk of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation* 130:1568–1578. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.114.010236>
94. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S (2010) Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 7:e1000252. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000252>
95. Hooper L, Summerbell CD, Higgins JP et al (2001) Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *Cochrane*

- Database Syst Rev. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002137>
96. Ramsden CE, Hibbeln JR, Majchrzak SF et al (2010) n-6 fatty acid-specific and mixed polyunsaturate dietary interventions have different effects on CHD risk: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 104:1586–1600. <https://doi.org/10.1017/s0007114510004010>
  97. Hooper L, Summerbell CD, Thompson R et al (2012) Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002137.pub3>
  98. Ramsden CE, Zamora D, Leelarthaepin B et al (2013) Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of coronary heart disease and death: evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis. *BMJ* 346:e8707. <https://doi.org/10.1136/bmj.e8707>
  99. Schwingshackl L, Hoffmann G (2014) Dietary fatty acids in the secondary prevention of coronary heart disease: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Bmj Open* 4:e4487. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004487>
  100. Hooper L, Martin N, Abdelhamid A et al (2015) Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011737>
  101. Ramsden CE, Zamora D, Majchrzak-Hong S et al (2016) Re-evaluation of the traditional diet-heart hypothesis: analysis of recovered data from Minnesota Coronary Experiment (1968–73). *BMJ* 353:i1246. <https://doi.org/10.1136/bmj.i1246>
  102. Harcombe Z, Baker JS, DiNicolantonio JJ et al (2016) Evidence from randomised controlled trials does not support current dietary fat guidelines: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart* 3:e409. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2016-000409>
  103. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY et al (2017) Dietary fats and cardiovascular disease: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation* 136:e1–e23. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000510>
  104. Hamley S (2017) The effect of replacing saturated fat with mostly n-6 polyunsaturated fat on coronary heart disease: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutr J* 16:30. <https://doi.org/10.1186/s12937-017-0254-5>
  105. Thornley S, Schofield G, Zinn C et al (2019) How reliable is the statistical evidence for limiting saturated fat intake? A fresh look at the influential Hooper meta-analysis. *Intern Med* 149:1418–1424. <https://doi.org/10.1111/imj.14325>
  106. Heileson JL (2020) Dietary saturated fat and heart disease: a narrative review. *Nutr Rev* 78:474–485
  107. Hooper L, Martin N, Jimoh OF et al (2020) Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011737.pub3>
  108. Astrup A, Bertram HC, Bonjour JP et al (2019) WHO draft guidelines on dietary saturated and trans fatty acids: time for a new approach? *BMJ* 366:l4137. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4137>
  109. Timon CM, O'Connor A, Bhargava N et al (2020) Dairy consumption and metabolic health. *Nutrients*. <https://doi.org/10.3390/nu12103040>
  110. Gibson RA, Makrides M, Smithers LG et al (2009) The effect of dairy foods on CHD: a systematic review of prospective cohort studies. *Br J Nutr* 102:1267–1275. <https://doi.org/10.1017/S0007114509371664>
  111. Elwood PC, Pickering JE, Givens DI et al (2010) The consumption of milk and dairy foods and the incidence of vascular disease and diabetes: an overview of the evidence. *Lipids* 45:925–939. <https://doi.org/10.1007/s11745-010-3412-5>
  112. Soedamah-Muthu SS, Ding EL, Al-Delaimy WK et al (2011) Milk and dairy consumption and incidence of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 93:158–171. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29866>
  113. Hu D, Huang J, Wang Y et al (2014) Dairy foods and risk of stroke: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 24:460–469. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2013.12.006>
  114. Drouin-Chartier JP, Brassard D, Tessier-Grenier M et al (2016) Systematic review of the association between dairy product consumption and risk of cardiovascular-related clinical outcomes. *Adv Nutr* 7:1026–1040. <https://doi.org/10.3945/an.115.011403>
  115. Alexander DD, Bylsma LC, Vargas AJ et al (2016) Dairy consumption and CVD: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 115:737–750
  116. Guo J, Astrup A, Lovegrove JA et al (2017) Milk and dairy consumption and risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol* 32:269–287. <https://doi.org/10.1007/s10654-017-0243-1>
  117. Soedamah-Muthu SS, de Goede J (2018) Dairy consumption and cardiometabolic diseases: systematic review and updated meta-analyses of prospective cohort studies. *Curr Nutr Rep* 7:171–182
  118. Fontecha J, Calvo MV, Juarez M et al (2019) Milk and dairy product consumption and cardiovascular diseases: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *Adv Nutr* 10:S164–s189. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy099>
  119. Hirahatake KM, Astrup A, Hill JO et al (2020) Potential cardiometabolic health benefits of full-fat dairy: the evidence base. *Adv Nutr* 11:533–547. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz132>
  120. O'Connor LE, Kim JE, Campbell WW (2017) Total red meat intake of  $\geq 0.5$  servings/d does not negatively influence cardiovascular disease risk factors: a systemically searched meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 105:57–69. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.142521>
  121. Zeraatkar D, Han MA, Guyatt GH et al (2019) Red and processed meat consumption and risk for all-cause mortality and cardiometabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Ann Intern Med* 171:655–665. <https://doi.org/10.7326/m19-0655>
  122. Zeraatkar D, Johnston BC, Bartoszko J et al (2019) Effect of lower versus higher red meat intake on cardiometabolic and cancer outcomes: a systematic review of randomized trials. *Ann Intern Med*. <https://doi.org/10.7326/m19-0622>
  123. Johnston BC, Zeraatkar D, Han MA et al (2019) Unprocessed red meat and processed meat consumption: dietary guideline recommendations from the nutritional recommendations (NutriRECS) consortium. *Ann Intern Med* 171:756–764. <https://doi.org/10.7326/m19-1621>
  124. Mozaffarian D (2014) Saturated fatty acids and type 2 diabetes: more evidence to re-invent dietary guidelines. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2:770–772. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(14\)70166-4](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(14)70166-4)
  125. Ströhle A (2015) Fettzufuhr und Prävention ausgewählter Krankheiten. *Med Monatsschr Pharm* 38:455–457
  126. Mozaffarian D (2016) Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.018585>
  127. Liu AG, Ford NA, Hu FB et al (2017) A healthy approach to dietary fats: understanding the science and taking action to reduce consumer confusion. *Nutr J* 16:53
  128. Mozaffarian D (2017) Foods, nutrients, and health: when will our policies catch up with nutrition science? *Lancet Diabetes Endocrinol* 5:85–88. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(16\)30265-0](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(16)30265-0)
  129. Astrup A, Geiker NRW, Magkos F (2019) Effects of full-fat and fermented dairy products on cardiometabolic disease: food is more than the sum of its parts. *Adv Nutr* 10:924s–930s. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz069>
  130. Lechner K, Schunkert H (2020) Recommendations on sodium intake for cardiovascular health: conviction or evidence? *Eur Heart J* 41:3374–3375. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa545>
  131. Gepner Y, Shelef I, Schwarzfuchs D et al (2018) Effect of distinct lifestyle interventions on mobilization of fat storage pools: CENTRAL magnetic resonance imaging randomized controlled trial. *Circulation* 137:1143–1157. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.030501>
  132. Lechner K, Erickson N, Lechner B et al (2017) Ernährungsempfehlungen beim metabolisch-vasculären Syndrom. *Dtsch Med Wochenschr* 142:1613–1626. <https://doi.org/10.1055/s-0043-118334>
  133. Hietaranta-Luoma HL, Tahvonen R, Iso-Touru T et al (2014) An intervention study of individual, apoE genotype-based dietary and physical-activity advice: impact on health behavior. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 7:161–174. <https://doi.org/10.1159/000371743>
  134. Wu D, Liu J, Pang X et al (2014) Palmitic acid exerts pro-inflammatory effects on vascular smooth muscle cells by inducing the expression of C-reactive protein, inducible nitric oxide synthase and tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Int J Mol Med* 34:1706–1712. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2014.1942>
  135. Zhang K, Chen X, Zhang L et al (2020) Fermented dairy foods intake and risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of cohort studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 60:1189–1194. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1564019>
  136. Morze J, Schwedhelm C, Bencic A et al (2020) Chocolate and risk of chronic disease: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur J Nutr* 59:389–397. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-01914-9>
  137. Pimpin L, Wu JH, Haskelberg H et al (2016) Is butter back? A systematic review and meta-analysis of butter consumption and risk of cardiovascular disease, diabetes, and total mortality. *PLoS ONE* 11:e158118. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158118>
  138. Bechthold A, Boeing H, Schwedhelm C et al (2019) Food groups and risk of coronary heart disease, stroke and heart failure: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 59:1071–1090. <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1392288>
  139. Drouin-Chartier JP, Chen S, Li Y et al (2020) Egg consumption and risk of cardiovascular disease: three large prospective US cohort studies, systematic review, and updated meta-analysis. *BMJ* 368:m513. <https://doi.org/10.1136/bmj.m513>

140. Krittanawong C, Narasimhan B, Wang Z et al (2021) Association between egg consumption and risk of cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 134:76–83. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.05.046>

## KlimaDocs: Mehr Gesundheit durch Klimaschutz!

Unter diesem Motto ruft der gemeinnützige Verein KlimaDocs e.V. zu entschlossenerem Handeln gegen den fortschreitenden Klimawandel und seine zahlreichen negativen Gesundheitsfolgen auf. Hierzu gehören insbesondere Atemwegs-, Stoffwechsel-, Infektions- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie Allergien und psychische Krankheiten [1]. Hinsichtlich des Gesundheitsschutzes spielen Ärztinnen und Ärzte eine wichtige Rolle bei der Bewahrung der natürlichen Lebensbedingungen auf der Erde, z.B. indem sie ihre Patientinnen und Patienten über die Zusammenhänge informieren.

### Aufklärung im Wartezimmer

Für eine ausführliche Aufklärung bietet der ärztliche Arbeitsalltag jedoch oftmals keinen Raum. Hier möchte der KlimaDocs e.V. unterstützen und bietet ansprechendes und eingängiges Informationsmaterial für das Wartezimmer an. Mit Flyern, Postern oder einem Videoclip wird gezeigt, wie eng unsere Gesundheit mit der natürlichen Umwelt zusammenhängt. Praktische Tipps dienen als Motivation, den Alltag auf einfache Art und Weise gesundheitsfördernd und nachhaltig zu gestalten.

**Die Botschaft:** Jede und jeder kann etwas tun und eine Veränderung zum Besseren bewirken.

### Co-Benefits für Gesundheit und Klima

Besonderes Augenmerk wird auf die zahlreichen gesundheitlichen Vorteile gelegt, die mit klima- und umweltfreundlichem Verhalten einhergehen. Diese sogenannten Co-Benefits sind bei den Themen **Ernährung** und **Mobilität** am offensichtlichsten. Eine vollwertige und vorwiegend pflanzenbasierte Ernährung, zu der z.B. die Planetary Health Diet zählt, stärkt nicht nur unsere Gesundheit, sondern schont auch das Klima und die Natur. Denn durch einen geringeren Konsum von Fleisch und hochverarbeiteten Lebensmitteln werden natürliche Landflächen bewahrt und Treibhausgasemissionen eingespart [2].

Aktive Fortbewegung zahlt sich ebenfalls doppelt aus – sie hält nicht nur körperlich, sondern auch geistig fit [3]. Gleichzeitig werden durch häufigeres Fahrradfahren oder



Zu-Fuß-Gehen Luftverschmutzung und der Ausstoß klimaschädlicher Gase durch den motorisierten Verkehr reduziert. Weitere Aspekte, die in den Materialien und auf der KlimaDocs-Website beleuchtet werden, sind erneuerbare Energieversorgung, bewusster Konsum oder Biodiversitätsschutz.

### Engagement für ein Leben innerhalb planetarer Grenzen

Ärztinnen und Ärzte erreichen viele Menschen unterschiedlicher Altersstufen und sozioökonomischen Status. Sie haben damit die Möglichkeit, die Zusammenhänge von Gesundheit und Klimaschutz in die Mitte des öffentlichen Diskurses zu bringen und so die gesellschaftliche Transformation, die die planetaren Grenzen respektiert, mitzugestalten.

**Wer KlimaDoc werden möchten**, kann das Informationsmaterial auf der KlimaDocs-Website kostenfrei bestellen.

**Weitere Informationen finden Sie unter** [www.klimadocs.de](http://www.klimadocs.de)



QR-Code scannen und KlimaDoc werden

### Literatur:

1. Climate change and health [Internet]. Who.int. 2022 [zuletzt zugegriffen: 13 Juli 2022]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/climate-change-and-health>
2. Willett W et al. Food in the Anthropocene: The EAT–Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *The Lancet*. 2019;393(10170):447-492.
3. Physical activity [Internet]. Who.int. 2022 [zuletzt zugegriffen: 13 Juli 2022]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>