

**Einfluss einer Nährstoffkombination mit rot
fermentiertem Reis auf die Cholesterolverte
sowie die Homocystein-Konzentration**

**Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover**

**zur Erlangung des Grades
Doktorin der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)**

genehmigte Dissertation von

Tina Heinz, Diplom-Ernährungswissenschaftlerin

[2017]

Referent: Prof. Dr. oec. troph. Andreas Hahn

Korreferent: Prof. Dr. rer. nat. Dr.-Ing. habil. Ralf Günter Berger

Tag der Promotion: 20.06.2017

Kurzzusammenfassung

Hypercholesterolämie ist ein etablierter Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie vor allem die koronare Herzkrankheit. Ein LDL-Cholesterolspiegel von ≥ 160 mg/dl wird, sofern keine weiteren Risikofaktoren vorliegen, laut National Cholesterol Education Program (NCEP) als grenzwertig hoch angesehen und sollte gesenkt werden. Bisherige Studien zeigten einen cholesterolsenkenden Effekt durch die Gabe von Präparaten mit rot fermentiertem Reis (RFR), welche 6 mg/Tag bis 11 mg/Tag des Hauptwirkstoffs Monacolin K beinhalten. Hyperhomocysteinämie ist mit kardiovaskulären Erkrankungen, Schlaganfall sowie venöser Thrombose assoziiert. Durch die Einnahme von 0,5 mg/Tag bis 15,0 mg/Tag Folsäure können erhöhte Homocystein-Konzentrationen gesenkt werden. Ziel der vorliegenden ernährungsphysiologischen Studie war die Klärung der Frage, inwieweit 3 mg/Tag Monacolin K aus dem RFR-Extrakt in Kombination mit einer physiologischen Dosis Folsäure mit 200 μ g/Tag die Konzentrationen von LDL-Cholesterol (LDL-C), Homocystein (Hcy) sowie weiteren Blutfettwerten in hypercholesterolämischen Probanden senken.

In einer randomisierten, placebokontrollierten und doppelblinden Interventionsstudie wurden 142 nicht-Statint behandelte Männer und Frauen mit Hypercholesterolämie (LDL-C ≥ 160 und ≤ 220 mg/dl) und erhöhten Hcy-Werten (≥ 10 μ mol/l) in zwei Behandlungsgruppen aufgeteilt. Über einen Zeitraum von 12 Wochen erhielten die Teilnehmer täglich entweder das Verumpräparat mit RFR-Extrakt (3 mg Monacolin K) und Folsäure oder ein Placebo.

Nach einer 12-wöchigen Intervention reduzierten sich der LDL-C-Wert (-14,8%), die Gesamtcholesterolkonzentration (-11,2%) sowie der LDL/HDL-Quotient (-14,1%) in der Verum-Gruppe hochsignifikant ($p < 0,001$) im Vergleich zu den Basalwerten. Diese Abnahme erfolgte vor allem in den ersten 6 Studienwochen. 51% der mit RFR-behandelten Probanden erreichten den vom NCEP empfohlenen Grenzwert von LDL-C < 160 mg/dl. Innerhalb der Placebo-Gruppe wurden keine signifikanten Änderungen beobachtet. Nach 6 und 12 Wochen waren die LDL-C-Werte, die Gesamtcholesterolkonzentrationen und der LDL/HDL-Quotient der Verum-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe hochsignifikant ($p < 0,001$) niedriger. Die HDL-C-Werte blieben unverändert. In der Verum-Gruppe sanken die Hcy-Werte (-12,5%) hochsignifikant im Vergleich zur Placebo-Gruppe und 26% der Studienteilnehmer erreichten nach 12 Wochen den Referenzbereich von < 10 μ mol/l. Während der Studie traten keine Unverträglichkeiten oder unerwünschte Ereignisse auf.

Die vorliegende Studie zeigte, dass bereits die tägliche Aufnahme von RFR-Extrakt mit einem vergleichsweise geringen Gehalt an Monacolin K (3 mg) sowie einer physiologischen Dosis an Folsäure (200 μ g) zur Senkung erhöhter LDL-C-Spiegel und Hcy-Werten führt.

Schlagnworte: LDL-Cholesterol, Monacolin K, Homocystein

Abstract

Hypercholesterolemia is a well-known risk factor for cardiovascular diseases, such as coronary heart diseases. If there are no other risk factors, LDL-cholesterol (LDL-C) levels of ≥ 4.14 mmol/l are considered borderline-high by National Cholesterol Education Program (NCEP) and should be lowered. Previous studies have demonstrated a cholesterol-lowering effect of red yeast rice (RYR) supplements which contained 6 mg/day to 11 mg/day of monacolin K. Hyperhomocysteinemia is associated with cardiovascular diseases, stroke and venous thrombosis. Elevated homocysteine (Hcy) concentrations could be reduced through a supplementation of folic acid in doses of 0.5 mg to 15.0 mg. The objective of the present nutritional study was to investigate the lowering effect of LDL-C, Hcy and other plasma lipids in hypercholesterolemic subjects after supplementing a RYR-product with a relatively low content of monacolin K (3 mg/d) in combination with a physiological dose of folic acid (200 μ g/d).

One-hundred and forty-two non-statin-treated subjects with hypercholesterolemia (LDL-C ≥ 4.14 mmol/l and ≤ 5.69 mmol/l) and elevated Hcy values (≥ 10 μ mol/l) were randomized to the supplement group with RYR or the placebo group. Participants of the supplement group consumed 3 mg monacolin K plus 200 μ g folic acid per day over the study duration of 12 weeks. Therefore, a randomized, double-blind, and placebo-controlled intervention study was conducted.

Compared to the basal levels a significant ($p < 0.001$) reduction of LDL-C (-14.8%), total cholesterol (-11.2%) and LDL/HDL ratio (-14.1%) was determined in the supplement group after twelve weeks. These differences occurred mainly in the first six weeks of intervention. A total of 51% of the subjects treated with RYR achieved the NCEP advised limit of LDL-C < 4.14 mmol/l. No significant changes were exhibited within the placebo group. In comparison with the placebo group, LDL-C concentrations, total cholesterol levels and LDL/HDL ratio of the supplement group were significantly ($p < 0.001$) different after 6 and 12 weeks of intervention. HDL-cholesterol levels remained unchanged. Compared to the placebo group, the Hcy concentrations of the supplement group were significantly reduced by 12.5% and 26% of the subjects reached the threshold level of Hcy < 10 μ mol/l after 12 weeks. No intolerances or serious adverse events were observed in both treatment groups.

The present intervention study demonstrated that a relatively low dose of 3 mg monacolin K per day from RYR extract plus a physiological dose of folic acid (200 μ g/d) can reduce elevated LDL-C concentrations and Hcy levels.

Keywords: LDL-cholesterol, monacolin K, homocysteine

Inhaltsverzeichnis

Kurzzusammenfassung	I
Abstract	II
Inhaltsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	VII
Abbildungsverzeichnis	X
Abkürzungsverzeichnis	XI
1 Einleitung und Fragestellung	1
2 Atherosklerose und Risikofaktoren	4
2.1 Atherosklerose	4
2.1.1 Pathogenese	4
2.1.2 Ätiologie	6
2.1.3 Epidemiologie	7
2.2 Risiko- und Einflussfaktoren der Atherosklerose	9
2.2.1 Hypercholesterolämie als Risikofaktor	9
2.2.2 Hyperhomocysteinämie als Risikofaktor	21
2.3 Therapiekonzepte bei Hypercholesterolämie	27
2.3.1 Änderung des Lebensstils	27
2.3.2 Medikamentöse Therapie	28
2.3.3 Lebensmittelinhaltsstoffe	31
2.3.4 Rot fermentierter Reis	32
2.4 Therapiekonzepte bei Hyperhomocysteinämie	38
2.4.1 Vitamin B-Komplex	38
2.4.2 Folsäure	40
3 Material und Methoden	43
3.1 Ziel der Interventionsstudie und Studiendesign	43
3.2 Studienablauf	44
3.3 Auswahlkriterien der Probanden	47

3.3.1	Einschlusskriterien	47
3.3.2	Ausschlusskriterien	47
3.4	Prüfpräparate	49
3.4.1	Zusammensetzung der Prüfpräparate	49
3.4.2	Verteilung der Prüfpräparate	50
3.4.3	Überprüfung der eingenommenen Prüfpräparate (Compliance)	51
3.5	Erhebungsinstrumente	52
3.5.1	Erhebung der anthropometrischen Daten.....	53
3.5.2	Bestimmung der biochemischen Parameter	53
3.5.3	Berechnung des PROCAM-Score	55
3.5.4	Ernährungs- und Lebensstilfaktoren.....	55
3.6	Statistische Verfahren	57
4	Ergebnisse	60
4.1	Charakterisierung des Studienkollektivs	60
4.1.1	Auswertungspopulationen	60
4.1.2	Anthropometrische und soziodemographische Daten.....	63
4.1.3	Verteilung der Prüfpräparate (Einteilung in Subgruppen)	65
4.1.4	Lebensstilfaktoren	66
4.2	Einfluss auf Parameter des Lipidstoffwechsels.....	75
4.2.1	LDL-Cholesterolkonzentrationen (primäre Zielgröße).....	75
4.2.2	Gesamtcholesterolkonzentrationen	79
4.2.3	HDL-Cholesterolkonzentrationen.....	80
4.2.4	LDL/HDL-Quotient.....	81
4.2.5	Triacylglycerole	82
4.3	Einfluss auf Homocystein (sekundäre Zielgröße)	83
4.4	Einfluss auf Parameter des Glukose- und Insulinstoffwechsels	85
4.4.1	Nüchternglukose	85
4.4.2	Glykohämoglobin (HbA1c).....	85
4.4.3	Nüchterninsulin	86
4.5	Einfluss auf den PROCAM-Score.....	88

4.6	Einfluss auf Sicherheitsparameter, immunologischen Parameter und auf das kleine Blutbild.....	95
4.7	Verträglichkeit und Akzeptanz des Studienpräparates.....	97
5	Diskussion.....	99
5.1	Studienkollektiv und Studiendesign.....	99
5.2	Auswirkung der Nährstoffkombination auf die Cholesterolkonzentrationen.....	101
5.2.1	LDL-Cholesterolkonzentration.....	101
5.2.2	Weitere Parameter des Lipidstoffwechsels.....	110
5.3	Auswirkung der Nährstoffkombination auf die Homocystein-Konzentration.....	113
5.4	Auswirkung auf den PROCAM-Score.....	116
5.5	Sicherheit und Verträglichkeit der verwendeten Nährstoffkombination.....	118
6	Zusammenfassung und Schlussfolgerung.....	119
7	Literaturverzeichnis.....	122
8	References.....	122
9	Anhang.....	146
	Tabellenverzeichnis – Anhang.....	147
	A1: Probandeninformation.....	149
	A2: Aufnahmefragebogen; CRF Screening.....	155
	A3: Einwilligung- und Datenschutzerklärung.....	163
	A4: Probandenfragebogen zur Basisuntersuchung; CRF t ₀	165
	A5: Probandenfragebogen zur Zwischen- bzw. Abschlussuntersuchung; CRF t ₆ bzw. CRF t ₁₂	170
	A6: 3-Tage-Ernährungsprotokoll.....	176
	A7: PROCAM-Score.....	178
	A8: Verlauf der anthropometrischen Daten.....	179
	A9: Aufnahme der Fettsäuren.....	180
	A10: Veränderung der Bewegungsaktivität.....	182
	A11: Sicherheitsparameter.....	183
	A12: Verträglichkeit der Studienpräparate.....	186
	A13: Akzeptanz der Studienpräparate.....	194

A14: Umrechnungstabelle für Cholesterolverte von mg/dl in mmol/l.....	195
Lebenslauf.....	XIII
Publikationsverzeichnis	XIV
Danksagung	XV

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Eigenschaften und Lipidgehalte der Lipoproteine.....	12
Tabelle 2: Lebensmittelinhaltsstoffe und deren cholesterolsenkende Wirkung	31
Tabelle 3: Übersicht einiger bisheriger Interventionsstudien mit rot fermentiertem Reis	36
Tabelle 4: Zusammensetzung der Prüfprodukte: Verum und Placebo	49
Tabelle 5: Verteilung der Präparate im 6er-Block auf vier Subgruppen.....	51
Tabelle 6: Übersicht über die Zielparameter und deren Erhebungszeitpunkte	52
Tabelle 7: Analysemethoden der laborchemischen Parameter	54
Tabelle 8: Übersicht über Populationen (Gesamt, ITT- und PP-Population)	61
Tabelle 9: Gründe für Studienabbruch.....	62
Tabelle 10: Übersicht über die Compliance des gesamten Studienkollektivs.....	62
Tabelle 11: Beschreibung des Gesamtkollektivs, Verum- und Placebo-Gruppe zu Studienbeginn	63
Tabelle 12: Schulabschluss und berufliche Beschäftigung der Probanden der Verum- und Placebo-Gruppe zu Studienbeginn.....	65
Tabelle 13: Einteilung der Verum- und Placebo-Gruppe in Subgruppen zu Studienbeginn...65	
Tabelle 14: Vergleich der aufgenommenen Nahrungsbestandteile zu Studienbeginn (t_0) und zum Studienende (t_{11}) in Verum-Gruppe und Placebo-Gruppe.....	67
Tabelle 15: Bewegungsverhalten im Alltag der Probanden der Verum- und Placebo-Gruppe zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn	69
Tabelle 16: Veränderung des Bewegungsverhaltens im Alltag der Verum- und Placebo- Gruppe während der 12-wöchigen Studiendauer.....	70
Tabelle 17: Bewegungsaktivität im Alltag der Verum- und Placebo-Gruppe zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn (positive Antworten)	70
Tabelle 18: Veränderung der Bewegungsaktivität: kurze Strecken mit dem Fahrrad oder zu Fuß der Verum- und Placebo-Gruppe während der 12-wöchigen Studiendauer	71
Tabelle 19: Stundenanzahl (pro Woche) an sportlichen Aktivitäten zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn.....	72
Tabelle 20: Veränderung des Bewegungsverhaltens im Alltag der Verum- und Placebo- Gruppe während der 12-wöchigen Studiendauer.....	72
Tabelle 21: Medikamenteneinnahme der Probanden der Verum- und Placebo-Gruppe zu Studienbeginn	73
Tabelle 22: Nahrungsergänzungsmittelaufnahme der Probanden der Verum- und Placebo- Gruppe zu Studienbeginn.....	74
Tabelle 23: Veränderung der Medikamenten- und Nahrungsergänzungsmittelaufnahme Verum- und Placebo-Gruppe während der 12-wöchigen Studiendauer	74

Tabelle 24: Absolute und relative Änderungen der Plasma-LDL-C-Konzentrationen zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn (ITT-Population).....	75
Tabelle 25: Absolute und relative Änderungen der Plasma-LDL-C-Konzentrationen zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn (PP-Population).....	76
Tabelle 26: Absolute und relative Änderungen der Plasma-LDL-C-Konzentrationen von Frauen und Männern der Verum-Gruppe zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn.....	77
Tabelle 27: Absolute und relative Änderungen des niedrigen und höheren Plasma-LDL-C-Bereiches der Verum-Gruppe zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn	78
Tabelle 28: Absolute und relative Änderungen der Plasma-GC-Konzentrationen zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn.....	79
Tabelle 29: Absolute und relative Änderungen der Plasma-HDL-C-Konzentrationen zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn.....	80
Tabelle 30: Absolute und relative Änderungen der Plasma-LDL/HDL-Quotienten zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn.....	81
Tabelle 31: Absolute und relative Änderungen der Triacylglycerole-Konzentrationen zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn.....	82
Tabelle 32: Absolute und relative Änderungen der Plasma-Homocysteinspiegel zu Studienbeginn (t_0) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn (ITT-Population).....	84
Tabelle 33: Absolute und relative Änderungen der Plasma-Homocysteinspiegel zu Studienbeginn (t_0) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn (PP-Population)	84
Tabelle 34: Änderungen der Nüchternplasmaglukose zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn.....	85
Tabelle 35: Änderungen der Plasma-HbA1c-Konzentrationen zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn.....	86
Tabelle 36: Änderungen der Plasma-Insulin-Konzentrationen zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn.....	87
Tabelle 37: Prozentuale Änderung der PROCAM-Scores zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn	88
Tabelle 38: Änderung des Probandenanteils der Verum-Gruppe (%) bzgl. des PROCAM-Scores zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn	89
Tabelle 38: Risikofaktoren des PROCAM-Scores (Geschlecht, Alter, Raucherstatus, fam. Herzinfarkt) der Verum- und Placebo-Gruppe zu Studienbeginn	89

Tabelle 40: Änderung der Risikofaktoren des PROCAM-Scores zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn.....	90
Tabelle 41: Prozentuale Änderung des PROCAM-Score bei Risikoprobanden zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn.....	92
Tabelle 42: Risikofaktoren des PROCAM-Scores (Geschlecht, Alter, Raucherstatus, familiärer Herzinfarkt) der Risikoprobanden zu Studienbeginn	92
Tabelle 43: Änderungenn der Risikofaktoren des PROCAM-Scores bei Risikoprobanden zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn.....	93
Tabelle 44: Vergleich der Risikofaktoren des niedrigen und erhöhten Homocystein-Bereiches zu Studienbeginn.....	94

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathogenetischer Prozess der Atherosklerose.....	5
Abbildung 2: Häufigste Todesursachen in Deutschland im Jahr 2015	8
Abbildung 3: Strukturformel von Cholesterol.....	9
Abbildung 4: Vier wesentliche Stufen der Cholesterol-Biosynthese.....	10
Abbildung 5: LDL-Rezeptorweg	14
Abbildung 6: Zusammenhang zwischen LDL-Cholesterol und koronarer Herzkrankheit	17
Abbildung 7: Sensitivität und Spezifität verschiedener Algorithmen und Risikofaktoren.....	20
Abbildung 8: Strukturformel von Homocystein	21
Abbildung 9: Rolle des Homocystein im Methionin- und Cysteinstoffwechsel	22
Abbildung 10: Strukturformeln verschiedener Statine im Vergleich zu HMG-CoA.....	29
Abbildung 11: Strukturformeln von Lovastatin: Lactonform und Hydroxysäureform	29
Abbildung 12: Rot fermentierter Reis.....	32
Abbildung 13: Strukturformel von Monacolin K	33
Abbildung 14: Zeitlicher Ablauf der Interventionsstudie	46
Abbildung 15: Verwendetes Prüfprodukt der Interventionsstudie.....	49
Abbildung 16: Flow-Chart zur ITT- und PP-Population	60
Abbildung 17: Einteilung der Verum- und Placebo-Gruppe in Subgruppen.....	66
Abbildung 18: Bewegungsverhalten im Alltag (in %) der Probanden.....	69
Abbildung 19: Änderung der mittleren Plasma-LDL-C-Konzentrationen	76
Abbildung 20: Änderung der mittleren Plasma-Homocystein-Konzentrationen	83
Abbildung 21: Berechnung des PROCAM-Scores nach dem Weibull-Modell – 1.Schritt.....	178
Abbildung 22: Berechnung des PROCAM-Scores nach dem Weibull-Modell – 2.Schritt.....	178

Abkürzungsverzeichnis

ACAT	Acyl-CoA-Cholesterol-Acyltransferase
Acetyl-CoA	Acetyl-Coenzym A
AMP	Adenosinmonophosphat
AMPK	AMP-aktivierte Proteinkinase
Apo	Apoproteine
ATP	Adenosintriphosphat
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BHMT	Betain-Homocystein-Methyltransferase
BMI	Body-Mass-Index
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
CCSPS	China Coronary Secondary Prevention Study
CRF	Case Report Form (Prüfbogen)
CYP3A	Cytochrom P450 3A
DGE	Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V.
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EFSA	Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (European Food Safety Authority)
ER	Endoplasmatisches Retikulum
FDA	Food and Drug Administration
GC	Gesamtcholesterol
GCP	Good Clinical Practice
GGT	Gammaglutamyltransferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HbA1c	Glykohämoglobin
Hcy	Homocystein (homocysteine)
HDL-C	High Density Lipoprotein-Cholesterol
HHcy	Hyperhomocysteinämie
HKE	Herz-Kreislauf-Erkrankungen
HMG-CoA Reduktase	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase
hsCRP	hochsensitives C-reaktives Protein
IDL	intermediate density lipoproteins
ITT-Analyse	Intention-To-Treat-Analyse
k.A.	keine Angabe
k.U.	kein Unterschied

KHK	koronare Herzkrankheit
LADR	Laborärztliche Arbeitsgemeinschaft Diagnostik und Rationalisierung e.V.
LCAT	Lecithin-Cholesterol-Acyltransferase
LDL-C	Low Density Lipoprotein-Cholesterol
LOCF	last observation carried forward
LPL	Lipoproteinlipase
MCP-1	monocyte chemotactic protein-1
MCSF	macrophage colony stimulating factor
MS	Methionin-Synthase
MTHFR	Methylen-THF-Reduktase
MVZ	Medizinisches Versorgungszentrum Hannover
MW	Mittelwert
n	Anzahl der Probanden
NCEP	National Cholesterol Education Program
oxLDL	oxidiertes LDL-Cholesterol
p	Signifikanzniveau
PALP	Pyridoxalphosphat
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
P-Gruppe	Placebo-Gruppe
-PP	-Pyrophosphat
PP-Analyse	Per-Protocol-Analyse
PROCAM-Studie	Prospective Cardiovasculäre Münster-Studie
RFR	rot fermentierter Reis
RYR	red yeast rice
SAH	S-Adenosylhomocystein
SAM	S-Adenosylmethionin
SD	Standardabweichung
SH	Sulfohydryl-Gruppe
T	Tag
t ₀ , t ₆ , t ₁₂	Untersuchungszeitpunkt zu Studienbeginn (Basisuntersuchung), nach 6 Wochen (Zwischenuntersuchung), nach 12 Wochen (Abschlussuntersuchung)
TG	Triacylglycerole
THF	Tetrahydrofolsäure
VCAM-1	vascular cell adhesion molecule-1
V-Gruppe	Verum-Gruppe
VLDL	very low density lipoproteins

1 Einleitung und Fragestellung

Die atherosklerotische Gefäßveränderung, welche mit Elastizitätsverlust, Lumeneinengung und Durchblutungsstörungen verbunden ist, führt zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie vor allem der koronaren Herzkrankheit sowie weiteren kardiovaskulären Erkrankungen (Steinberg et al. 1989; Steinberg 2002; Sharma et al. 2009). Als multifaktorielle Erkrankung kann bei der Atherosklerose zwischen beeinflussbaren und nicht beeinflussbaren Risikofaktoren unterschieden werden (NCEP ATP III 2002). Zu den Risikofaktoren, die durch einen gesunden Lebensstil beeinflussbar sind, gehören beispielsweise Hypercholesterolämie und Hyperhomocysteinämie (Singh et al. 2002; Libby et al. 2011).

Hypercholesterolämie gilt als etablierter Risikofaktor für die Entstehung der Atherosklerose. Erhöhte Low Density Lipoprotein-Cholesterol (LDL-C) Konzentrationen und deren Umwandlung in die oxidierte LDL-Form (oxLDL) sind an der Bildung des atherosklerotischen Plaques beteiligt (Moore & Freeman 2006; Libby et al. 2011). Verschiedene Interventionsstudien zeigten, dass eine Senkung erhöhter LDL-C-Spiegel das kardiovaskuläre Risiko, das Auftreten von tödlichen Herzinfarkten, Schlaganfällen sowie die Gesamtmortalität reduzieren kann (Law et al. 2003; Baigent et al. 2005; Fulcher et al. 2015; Preiss et al. 2015). Bei Hypercholesterolämie sind ein gesunder Ernährungs- und Lebensstil, regelmäßige Bewegung und gegebenenfalls eine Gewichtsreduktion effektive Maßnahmen, um erhöhte Blutfettwerte zu reduzieren (NCEP ATP III 2002; Alwaili et al. 2009). Falls die cholesterolsenkenden Ziele durch diese Lebensstilmodifikationen nicht erreicht werden, können medikamentöse Behandlungsstrategien, d.h. die Einnahme von Statinen, Gallensäurekomplexbildnern oder Fibraten, Anwendung finden (Alwaili et al. 2009). Weiterhin haben ausgewählte Lebensmittelinhaltsstoffe wie Phytosterole, Antioxidantien und rot fermentierter Reis (RFR) eine hypocholesterolämische Wirkung (Ras et al. 2014; Barbagallo et al. 2015).

RFR ist ein traditionelles asiatisches Lebensmittel und wird für die Zubereitung von Speisen und Getränken verwendet (Wang et al. 1997; Heber et al. 1999; Bogsrud et al. 2010). Die Herstellung des RFR erfolgt durch die Fermentation von weißem Reis *Oryza sativa* mit Hefeschimmelpilzen wie *Monascus purpureus* (Wang et al. 1997; Li et al. 2004; Wang & Lin 2007). Während des Fermentationsprozesses entstehen neben den rötlichen Farb- und Geschmacksstoffen auch unterschiedliche Mengen an bioaktiven Substanzen wie die Monacoline. Die verschiedenen Monacolinformen hemmen die Aktivität der hepatischen HMG-CoA-Reduktase und vermindern hierdurch die endogene Cholesterolsynthese (Endo et al. 1985a; Endo et al. 1985b; Endo A. 1979; Alberts et al. 1980; Heber et al. 1999). Der

Hauptwirkstoff ist hierbei Monacolin K. Bisherige Studien mit RFR-Produkten, die 6 mg/Tag bis 11 mg/Tag Monacolin K beinhalten, wiesen einen LDL-C senkenden Effekt um 21% bis 30% nach (Heber et al. 1999; Lin et al. 2005; Becker et al. 2009; Halbert et al. 2010). Aufgrund der Studienlage stellte die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (European Food Safety Authority, EFSA) fest, dass eine tägliche Aufnahme von 10 mg Monacolin K zur Aufrechterhaltung eines normalen LDL-C-Plasmaspiegels beiträgt (European Food Safety Authority (EFSA) 2011). Allerdings konnte bereits mit einem Gehalt von 3 mg/Tag Monacolin K aus RFR eine Abnahme des LDL-C-Spiegels um 21% bis 31% nachgewiesen werden (Affuso et al. 2010; Ruscica et al. 2014; Marazzi et al. 2015). In diesen Studien wurden jedoch Nährstoffkombinationen verwendet, die neben RFR weitere cholesterolsenkende Lebensmittelinhaltsstoffe beinhalten. Es stellt sich die Frage, ob der lipidsenkende Effekt durch eine geringe Dosierung von 3 mg/Tag Monacolin K oder durch die Kombination aller cholesterolsenkenden Wirkstoffe, welche in der Nährstoffkombination enthalten waren, verursacht wurde.

Neben Hypercholesterolämie fördert Hyperhomocysteinämie (HHcy) über verschiedene Mechanismen die endotheliale Dysfunktion und den atherosklerotischen Prozess. Daher wird Homocystein (Hcy) als unabhängiger Risikofaktor für die Atherosklerose angesehen. HHcy ist mit kardiovaskulären Erkrankungen wie koronarer Herzkrankheit, Herzinfarkt, Schlaganfall, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und venöser Thrombose assoziiert (Perry et al. 1995; Bots et al. 1999; Stubbs et al. 2000; Wald et al. 2002). Eine Reduktion der Hcy-Werte führt zu einer Abnahme des Risikos der kardiovaskulärer Erkrankungen (Homocysteine Studies Collaboration 2002; Wald et al. 2002). Regelmäßige Bewegung, ein gemäßigter Alkoholkonsum und eine an Obst und Gemüse reichhaltige Ernährungsweise stehen mit niedrigen Hcy-Werten im Zusammenhang (Refsum et al. 2006). Die Hauptursache für die Entstehung der HHcy ist vor allem ein Mangel an Folsäure, Vitamin B₆ und B₁₂. In zahlreichen Studien wurde nachgewiesen, dass die zusätzliche Einnahme dieser B-Vitamine zur Senkung erhöhter Hcy-Werte führt (Schnyder et al. 2002; Toole et al. 2004; House et al. 2010; Bostom et al. 2011; Ghanbari et al. 2016).

Insbesondere die Folsäurekonzentration verhält sich umgekehrt proportional zu den Hcy-Werten und dem Risiko für Schlaganfall, Stenose sowie für kardiovaskuläre Erkrankungen (Selhub et al. 2000; Voutilainen et al. 2001; Bazzano et al. 2002). Demzufolge ist ein Mangel an Folsäure mit HHcy assoziiert und führt zu einer erhöhten Inzidenz an koronarvaskulären Ereignissen. Die tägliche Einnahme von 0,5 mg bis 15,0 mg Folsäure resultierte in einem Hcy-senkenden Effekt von 10,9% bis 57,7% und die endotheliale Dysfunktion verbesserte sich (den Heijer et al. 1998; Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. 1998; Righetti et al. 2003;

Moat et al. 2006; Zoungas et al. 2006; Guo et al. 2009; Li et al. 2016). Es konnte nachgewiesen werden, dass die Einnahme von Folsäure das Risiko für Schlaganfall um 10% und für kardiovaskuläre Erkrankungen um 4% senkt (Li et al. 2016)

Mit diesem Hintergrundwissen wurde im Rahmen einer 12-wöchigen randomisierten, placebokontrollierten und doppelblinden Interventionsstudie die Wirksamkeit einer Nährstoffkombination überprüft, bestehend aus einer geringen Menge an Monacolin K (3 mg/Tag) und einer physiologischen Dosis an Folsäure (200 µg/Tag). Bislang liegen keine Daten zu den Wirkungen einer kombinierten Gabe der genannten Lebensmittelinhaltsstoffe vor. Ziel dieser ernährungsphysiologischen Studie war die Klärung der Frage, inwieweit 3 mg/Tag Monacolin K aus RFR den LDL-C-Spiegel von hypercholesterolämischen Probanden, die nicht mit Statinen behandelt wurden, senken. Hierbei erfolgte ein Vergleich zur LDL-C-Konzentration von Studienteilnehmern, die während dieser Zeit ein Placebopräparat einnahmen. Weiterhin sollte der Einfluss auf weitere laborchemische Parameter des Lipidstoffwechsels und des PROCAM-Scores untersucht werden. Die Verwendung von 200 µg Folsäure in dieser Nährstoffkombination war unter präventiven Gesichtspunkten von Interesse, da eine ausreichende Versorgung mit Folsäure zum Erhalt eines normalen Hcy-Spiegels beiträgt. Daher wurde in der 12-wöchigen Interventionsstudie der Einfluss auf die Hcy-Konzentration der hypercholesterolämischen Probanden überprüft.

In der vorliegenden Dissertation wird zu Beginn auf die Pathogenese der Atherosklerose und die Bedeutung der Risikofaktoren Hypercholesterolämie und Hyperhomocysteinämie eingegangen. Des Weiteren werden Therapiemöglichkeiten aufgezeigt, wobei die in bisherigen Interventionsstudien nachgewiesene Wirkung von RFR sowie Folsäure im Mittelpunkt steht. Anschließend erfolgen die Beschreibung des Studienablaufs, welche dieser Arbeit zugrunde liegt, und die Darstellung der Ergebnisse der 12-wöchigen ernährungsphysiologischen Studie. Die Resultate werden im Hinblick auf die Fragestellung und im Vergleich zu vorherigen Humanstudien kritisch diskutiert.

2 Atherosklerose und Risikofaktoren

2.1 Atherosklerose

Bei der Atherosklerose handelt es sich um eine Verdickung sowie Verhärtung der arteriellen Innenwände mit resultierendem Elastizitätsverlust und Lumeneinengung (Singh et al. 2002). Somit kommt es zu einer schlechten Durchblutung und sowohl Sauerstoff als auch Energie liefernde Substanzen werden vermindert zugeführt. An Gefäßverzweigungen wie den Halsarterien oder der Aorta bilden sich häufig atherosklerotische Plaques. Bei Ruptur und (partiell) Verschluss der Herzkranzgefäße kann ein akuter Herzinfarkt, plötzlicher Herztod oder Angina pectoris auftreten. Durchblutungsstörungen der gehirnversorgenden Arterien führen zu einem Schlaganfall und beim Ablösen des Plaques an der Oberschenkelarterie sowie an anderen Beinarterien kann es zur peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) kommen (Singh et al. 2002).

2.1.1 Pathogenese

Die innere Gefäßwand der gesunden Arterie besitzt eine Schicht aus Endothelzellen und subendotheliales Bindegewebe, welche die *Tunica intima* vor Blutbestandteilen schützt (Abbildung 1a) (Libby et al. 2011). Glatte Muskelzellen befinden sich vereinzelt in der *Tunica intima* und zum Großteil in der *Tunica media*. Die äußere *Tunica adventitia* beinhaltet u.a. Mastzellen, Fibroblasten und Nervenenden (Libby et al. 2011). Neben der Funktion als Schutzbarriere dienen die Endothelzellen dem Austausch von Substanzen sowie Signalen zwischen Blut und Gefäßschichten (Singh et al. 2002). Weiterhin sind sie an Entzündungsvorgängen beteiligt und haben Einfluss auf die Blutflussgeschwindigkeit. Durch die Produktion von vasoaktiven Substanzen wie v.a. Stickstoffmonoxid wird die Thrombozytenaggregation und Leukozytenadhäsion am Endothel vermindert (Davignon & Ganz 2004; Gimbrone & Garcia-Cardena 2016). Des Weiteren reguliert Stickstoffmonoxid den Blutdruck, denn bei erhöhtem Blutfluss wandert diese Substanz bspw. in die glatten Gefäßmuskelzellen der *Tunica media* und führt zur Vasodilatation (Joannides et al. 1995; Davignon & Ganz 2004; Gimbrone & Garcia-Cardena 2016). Ein Mangel an Stickstoffmonoxid, welcher beispielsweise durch eine verringerte Biosynthese oder oxidativem Stress bedingt ist, fördert die endotheliale Dysfunktion (Bonetti 2002; Singh et al. 2002; Davignon & Ganz 2004). Diese Fehlfunktion der Endothelzellen hat zur Folge, dass die Gefäßprotektion vermindert ist und die Pathogenese der Atherosklerose begünstigt wird (Bonetti 2002; Gimbrone & Garcia-Cardena 2016).

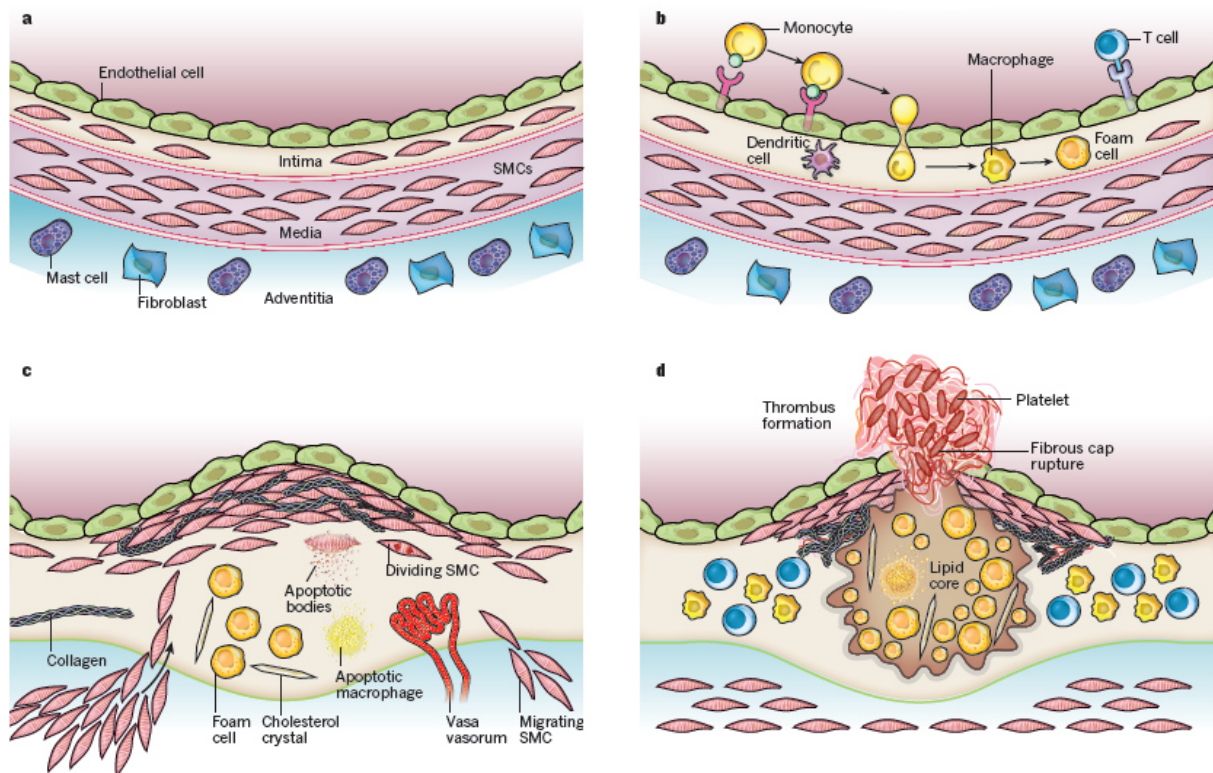


Abbildung 1: Pathogenetischer Prozess der Atherosklerose

a.) Aufbau einer gesunden Arterienwand b.) Migration von Monozyten in Intima und Umwandlung zu Schaumzellen c.) Bildung eines atherosklerotischen Plaques d.) Plaque-Ruptur und Thrombosebildung (Libby et al. 2011)

Die Initiation der Atherosklerose wird durch verschiedene Theorien erklärt. Joseph Leonard Goldstein verfasste die Hypothese der Lipoprotein-induced-atherosclerosis (Goldstein & Brown 1977; Steinberg 2009). Aufgrund einer erhöhten LDL-C-Konzentration im Plasma gelangen v.a. LDL-Partikel durch das verletzte Endothel in den subendothelialen Raum der Arterienwand. Die Ansammlung und Modifizierung von LDL in die oxidierte LDL-Form (oxLDL) ist demnach die Ursache für die Entstehung der Atherosklerose (Goldstein & Brown 1977; Steinberg 2009). In der Response-to-injury-Hypothese von Russell Ross ist hingegen die Verletzung der Endothelschicht der Auslöser für die chronische Erkrankung (Ross et al. 1977). Durch langfristiges Einwirken verschiedener Risikofaktoren wie Hyperlipidämie, Hyperhomocysteinämie, Hypertonie oder auch Nikotinabusus kommt es zur Läsion und endothelialen Dysfunktion (Ross et al. 1977; Ross 1999; Gimbrone & Garcia-Cardena 2016). Die Fehlfunktion des Endothels hat zur Folge, dass durch die erhöhte Gefäßpermeabilität vermehrt LDL-Partikel in den subendothelialen Raum der Arterienwand strömen und durch Sauerstoffradikale in oxLDL umgewandelt werden (Libby et al. 2011; Gimbrone & Garcia-Cardena 2016). Daraufhin kommt es zur Expression von Zelladhäsionsmolekülen wie vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) oder E-Selectin an der Endothelschicht und zur Produktion von Chemokinen wie monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) (Ross 1999; Libby 2012). Auf diese Weise wird eine Entzündungsreaktion ausgelöst. Zirkulierende Monozyten werden

angelockt, dringen in die *Tunica intima* ein und differenzieren unter Beteiligung von ausgeschütteten Zytokinen wie macrophage colony stimulating factor (MCSF) zu Makrophagen (Abbildung 1b) (Ross 1999; Libby et al. 2011; Libby 2012). Die oxLDL werden über die Scavenger-Rezeptoren der Makrophagen aufgenommen (Gui et al. 2012; Libby 2012). Allerdings verfügt diese Form der Phagozytose nicht über einen negativen Rückkopplungsmechanismus, weshalb es in den Makrophagen zur Cholesterollakkumulation kommt (Moore & Freeman 2006; Libby et al. 2011). Schließlich transformieren die mit Lipiden überladenen Makrophagen zu Schaumzellen, wovon sich mehrere in der Arterienwand zu Fettstreifen – den sogenannten fatty streaks – zusammenlagern (Ross 1999; Moore & Freeman 2006; Libby et al. 2011).

Aufgrund der endothelialen Dysfunktion sind weitere antiatherogene Eigenschaften der Gefäßwand wie die Hemmung von Leukozytenadhäsion und Thrombozytenaggregation reduziert (Gimbrone & Garcia-Cardena 2016). Monozyten und Makrophagen produzieren proinflammatorische Zytokine und Chemokine (u.a. Interleukin-1 β , Tumor-Nekrose-Faktor- α). Daraufhin werden weitere Monozyten, T-Lymphozyten sowie Thrombozyten angelockt. Diese haften vermehrt an der Endothelschicht und gelangen teilweise in den subendothelialen Raum (Libby et al. 2011; Libby 2012). Thrombozyten schütten den platelet-derived growth factor aus, weshalb die glatten Muskelzellen aus der *Tunica media* in die *Tunica intima* migrieren, proliferieren und Kollagen, Proteoglykane sowie Elastin sezernieren (Ross 1999; Libby et al. 2011; Libby 2012). Es kommt zur Entwicklung einer fibrösen Kappe (Abbildung 1c). Die Fettstreifen und die fibröse Kappe bilden zusammen den atherosklerotischen Plaque mit einem lipidreichen, nekrotischen Kern. Cholesterolkristalle führen zur Verkalkung (Libby et al. 2011; Gimbrone & Garcia-Cardena 2016). Im Verlauf der Erkrankung wächst der Lipidkern, die Arterienwand wölbt sich nach innen und aufgrund von mangelnder Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen sowie aufgrund von Durchblutungsstörungen kommt es zur Nekrose (Libby et al. 2011). Bei Plaque-Ruptur kann eine Thrombose das Gefäß komplett oder teilweise verschließen (Ross 1999; Libby et al. 2011), weshalb je nach Lokalisation beispielsweise ein Herzinfarkt oder Schlaganfall auftritt. (Abbildung 1d).

2.1.2 Ätiologie

Bereits im Jugendalter beginnt der atherosklerotische Prozess, indem es zur Bildung von Fettstreifen kommt (Napoli et al. 1997; Singh et al. 2002). Das permanente Einwirken mehrerer Risikofaktoren führt mit der Zeit zur Bildung eines Plaques und bei Ruptur zum arteriellen Verschluss des Gefäßsystems. Hierbei lässt sich zwischen beeinflussbaren und nicht beeinflussbaren Risikofaktoren unterscheiden (NCEP ATP III 2002).

Unbeeinflussbare Faktoren sind das männliche Geschlecht, ein höheres Lebensalter und die genetische Veranlagung. Insofern ein Familienangehöriger vor dem 60. Lebensjahr an einem

Herzinfarkt oder Schlaganfall erkrankte, ist das Erkrankungsrisiko für weitere Verwandte erhöht. Atherosklerotisch bedingte Koronarerkrankungen treten bei Männern ab 40 Jahren und bei Frauen nach der Menopause häufiger auf. Mit dem Alter steigen die Konzentrationen an Gesamtcholesterol (GC), LDL-C und der Triacylglycerole (TG) im Plasma, wobei Männer höhere Werte aufweisen als Frauen (Assmann et al. 1998). Ab dem 50. Lebensjahr bzw. nach der Menopause liegen die Cholesterolverte der Frauen über denen der Männer. Des Weiteren ist die Konzentration an High Density Lipoprotein-Cholesterol (HDL-C) im Plasma bei Frauen höher (Assmann et al. 1998; Leitzmann & Elmadfa 2015) als bei Männern (Assmann et al. 1998). Die weiblichen Geschlechtshormone haben wahrscheinlich eine gefäßprotektive Wirkung, weshalb das atherosklerotische Risiko bei Frauen nach der Menopause steigt.

Zu den Risikofaktoren, die durch einen gesunden Lebens- und Ernährungsstil beeinflussbar sind, gehören Hypercholesterolämie bzw. Hyperlipoproteinämie, Hyperhomocysteinämie, Bluthochdruck (arterielle Hypertonie), Zigarettenrauchen, chronischer Stress, körperliche Inaktivität, Übergewicht sowie Adipositas und erhöhte Blutgerinnungsneigung (Singh et al. 2002; Libby et al. 2011). Eine Erkrankung an bspw. Diabetes mellitus, Hyperthyreose, chronischem Nierenversagen oder auch die Einnahme von bestimmten Medikamenten wie Steroide, Retinoide usw. begünstigen das atherosklerotische Geschehen. Neue Risikofaktoren bzw. Biomarker sind das hochsensitive C-reaktive Protein (hsCRP), Lipoprotein(a), Fibrinogen, asymmetrisches Dimethylarginin und oxidativer Stress.

2.1.3 Epidemiologie

Die atherosklerotischen Gefäßveränderungen führen zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen (HKE), welche in den westlichen Industrieländern zu den häufigsten Todesursachen zählen (WHO 2015). In Deutschland starben 356 616 Menschen, d.h. 38,5% aller Sterbefälle des Jahres 2015, an HKE wie koronarer Herzkrankheit, akutem Herzinfarkt und Herzinsuffizienz (Abbildung 2, nächste Seite). Hiervon verstarben 50 948 Menschen an einem Herzinfarkt, wovon 57% Männer und 43% Frauen waren (Statistisches Bundesamt 2017b). 92% der Verstorbenen, deren Todesursache eine HKE war, hatten ein Alter von über 65 Jahren erreicht (Statistisches Bundesamt 2017b).

Seit 1998 sinkt die Sterberate an HKE erkrankten Männern und Frauen (Robert Koch Institut 2015). Grund hierfür ist ein gesünderer Lebensstil, die Verbesserung der Therapiemöglichkeiten und der Fortschritt in der ambulanten Diagnostik. Sowohl Risikofaktoren wie Bluthochdruck und Fettstoffwechselstörungen als auch Herzinfarkte oder koronare Herzkrankheiten werden effektiver behandelt. In der deutschen Bevölkerung hat sich der Nikotinkonsum leicht reduziert, wobei die Erkrankung an Diabetes mellitus und die Adipositasprävalenz wiederum angestiegen sind (Heidemann et al. 2013; Lampert et al. 2013; Mensink et al. 2013).

Häufigste Todesursachen 2015

in Tsd.

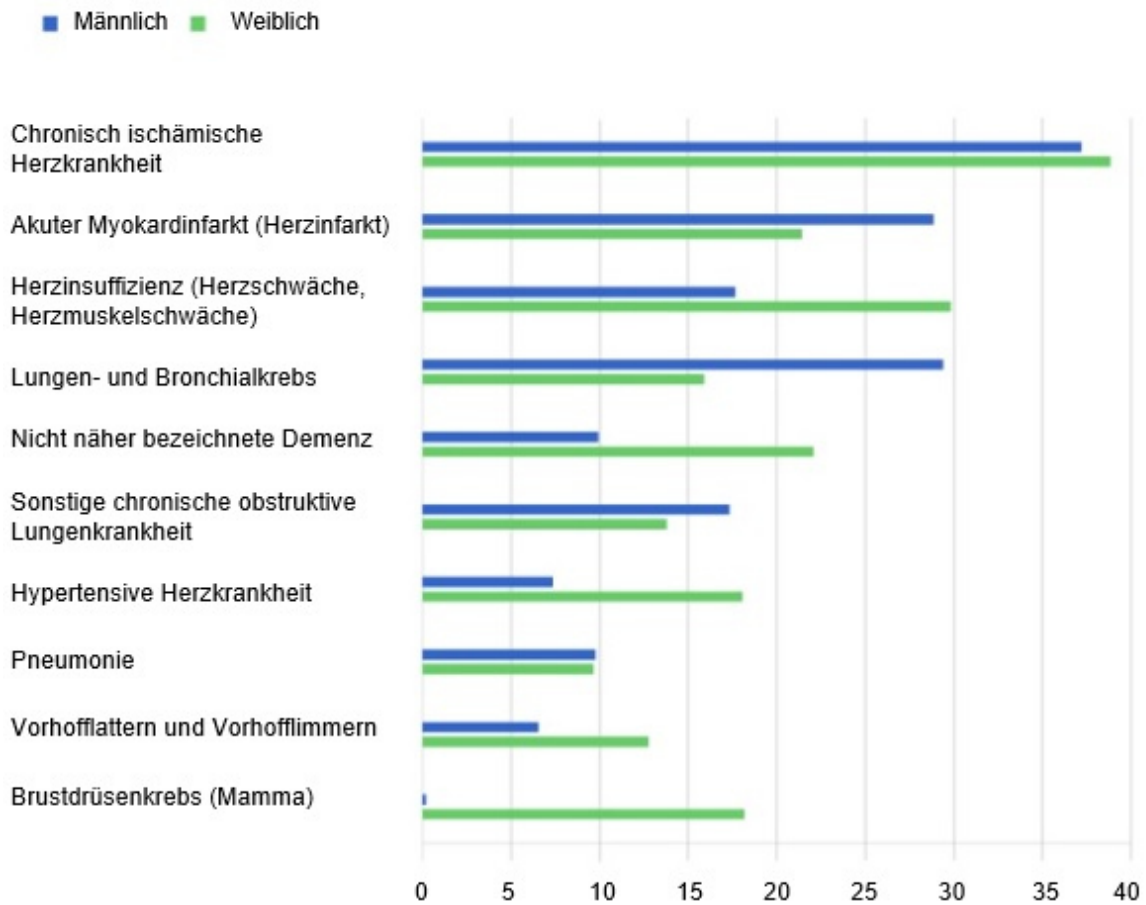


Abbildung 2: Häufigste Todesursachen in Deutschland im Jahr 2015 (Statistisches Bundesamt 2017a)

2.2 Risiko- und Einflussfaktoren der Atherosklerose

2.2.1 Hypercholesterolämie als Risikofaktor

Die Hypercholesterolämie wird als wesentlicher Risikofaktor der Atherosklerose eingestuft und begünstigt die Initiation sowie Manifestation der chronisch-entzündlichen Erkrankung.

2.2.1.1 Charakterisierung von Cholesterol

Cholesterol ($C_{27}H_{46}O$) ist ein polyzyklischer Alkohol, der aufgrund seines gesättigten tetrazyklischen Sterangerüsts zur Gruppe der Steroide zählt (Abbildung 3).

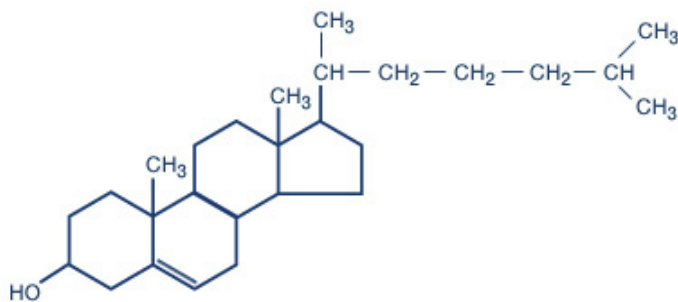


Abbildung 3: Strukturformel von Cholesterol (DGFF 2017)

Das lipophile Cholesterol wird in die Zellmembran eingebaut und erhöht als wichtiger Membranbestandteil die Stabilität (Charlton-Menys & Durrington 2008). Das essentielle Molekül ist die Ausgangsverbindung für die Biosynthese von Gallensäuren wie Chol- sowie Chenodesoxycholsäure, den herzwirksamen Glykosiden und den Steroidhormonen (Ikonen 2006; Charlton-Menys & Durrington 2008). Somit kann der menschliche Organismus die Sexualhormone Testosteron, Estradiol sowie Progesteron und die Corticoide wie beispielsweise Cortisol und Aldosteron bilden. Während der Cholesterolbiosynthese entsteht 7-Dehydrocholesterol. Dies ist die Ausgangssubstanz für Cholesterol und für Cholecalciferol (Vitamin D₃), welches in das physiologisch aktive Hormon Calcitriol umgewandelt wird (Ikonen 2006; Charlton-Menys & Durrington 2008).

Der gesamte Cholesterolspeicher im menschlichen Organismus liegt bei 140 g und täglich verbraucht der Mensch 0,5 g bis 1,5 g des Sterols (Leitzmann & Elmadfa 2015; Hahn et al. 2016). Hierbei werden ca. 0,5 g bis 1,0 g Cholesterol endogen synthetisiert und weniger als 0,5 g erfolgen durch den Verzehr von Lebensmitteln mit tierischer Herkunft. Cholesterol wird, mit einer Resorptionsrate von 30% bis 60% der zugeführten Menge, aus der Nahrung schlecht aufgenommen (Charlton-Menys & Durrington 2008). Die Ausscheidung erfolgt über die Leber und den Dünndarm in Form von Gallensäuren, die über die Gallenwege in den Darm sezerniert

werden. Pro Tag werden über diesen Weg etwa 0,8 g bis 1,0 g Cholesterol ausgeschieden (Leitzmann & Elmadfa 2015; Hahn et al. 2016).

2.2.1.2 Cholesterolbiosynthese und deren Regulation

Aus einem Acetyl-Coenzym A (Acetyl-CoA), welches zwei Kohlenstoffatome besitzt und aus der β -Oxidation sowie Glykolyse resultiert, entsteht nach über 30 Reaktionsschritten das Cholesterol mit einem Gerüst aus 27 Kohlenstoffatomen (Manzoni & Rollini 2002; Ikonen 2006). Die Biosynthese erfolgt in allen Zellen, v.a. aber in denen der Leber und Darm-mukosa. Der Syntheseprozess beginnt im Zytosol, endet im glatten Endoplasmatischen Retikulum (ER) und lässt sich in vier wesentliche Stufen einteilen: Bildung von Mevalonat, Isopentenyl-Pyrophosphat, Squalen und Cholesterol (Abbildung 4).

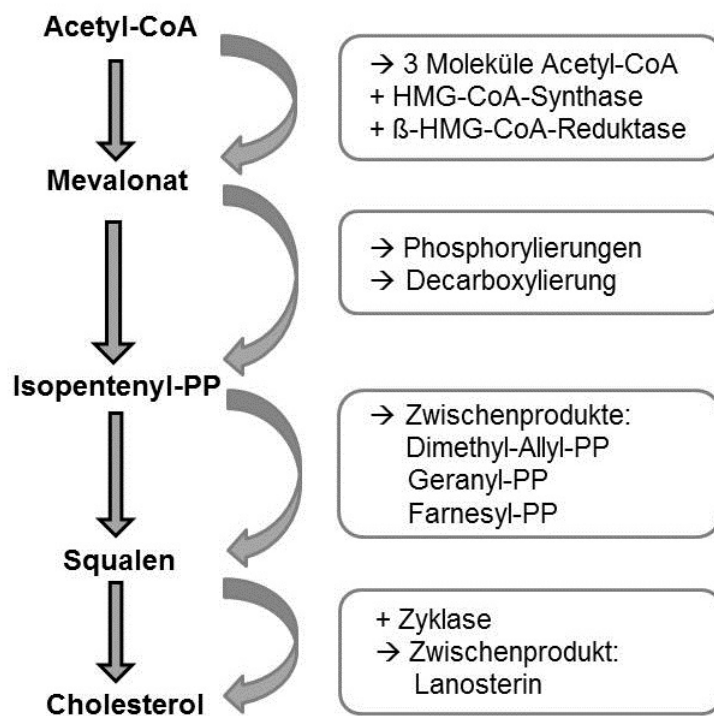


Abbildung 4: Vier wesentliche Stufen der Cholesterol-Biosynthese (nach: Heinrich et al. 2014; Hahn et al. 2016)

HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; -PP: -Pyrophosphat

- Stufe 1: Aus drei Molekülen Acetyl-CoA entsteht ein β -Hydroxy- β -Methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) unter Mitwirkung der HMG-CoA-Synthase. HMG-CoA wird zu Mevalonat reduziert, wobei dieser Schritt von der β -HMG-CoA-Reduktase katalysiert wird.
- Stufe 2: Aus Mevalonat entsteht nach drei ATP-abhängigen Phosphorylierungen und einer Decarboxylierung das Molekül Isopentenyl-Pyrophosphat (-PP).

- Stufe 3: Isopentenyl-PP isomerisiert zu Dimethyl-Allyl-PP, welches zusammen mit einem Isopentenyl-PP zu Geranyl-PP reagiert. Die Kondensationsreaktion wiederholt sich und Geranyl-PP verbindet sich mit einem weiteren Isopentenyl-PP zu Farnesyl-PP. Anschließend wird das Zwischenprodukt Farnesyl-PP in das ER transportiert. Zwei Moleküle Farnesyl-PP werden durch Kondensation und Reduktion zu Squalen addiert, welches dreißig Kohlenstoffatome besitzt.
- Stufe 4: Nach der Epoxidierung von Squalen kommt es mithilfe einer Zyklase zur Ringbildung und Lanosterin entsteht, welches ein typisches Sterangerüst besitzt. Nach zwanzig weiteren Reaktionen entsteht im finalen Schritt Cholesterol.

Die Cholesterol-Moleküle werden als Cholesterolester im Zytosol gespeichert und häufig in dieser Form transportiert (Ikonen 2006). Die Veresterung der hydrophilen OH-Gruppe ist durch die beiden Enzyme Acyl-CoA-Cholesterol-Acyltransferase (ACAT) und Lecithin-Cholesterol-Acyltransferase (LCAT) möglich. Im ER der Zellen findet die Veresterung mithilfe von ACAT statt, indem die Fettsäure (z.B. Ölsäure oder Sterinsäure) eines Acyl-CoAs auf Cholesterol übergeht. Im Blut erfolgt die Übertragung einer Fettsäure von Lecithin auf Cholesterol durch LCAT und als Produkte entstehen Cholesterolester sowie Lysolecithin (Charlton-Menys & Durrington 2008). Cholesterolester können nur in Form von Cholesterol und Fettsäuren metabolisiert werden, sodass eine Rückwandlung in diese Spaltprodukte notwendig ist (Lecerf & Lorgetil 2011).

Regulation der Cholesterolbiosynthese

Die HMG-CoA-Reduktase bestimmt die Reaktionsgeschwindigkeit der Cholesterolbiosynthese und ist das Schlüsselenzym (Manzoni & Rollini 2002; Ikonen 2006). Der Syntheseprozess wird in Abhängigkeit vom aktuellen Bedarf und der exogenen Zufuhr, d.h. durch das mit der Nahrung aufgenommene Cholesterol, reguliert. Die Menge und die Aktivität des Schlüsselenzyms wird mithilfe verschiedener Mechanismen verändert. Dies erfolgt entweder über die allosterische Hemmung, die Phosphorylierung durch Adenosinmonophosphat (AMP), durch hormonelle Regulation oder mittels der Inhibition der Transkriptionsfaktoren (Charlton-Menys & Durrington 2008; Hahn et al. 2016).

Bei einem Cholesterolüberschuss erfolgt eine Verminderung der Cholesterolbiosynthese über die allosterische Hemmung der HMG-CoA-Reduktase. Die Halbwertszeit des Enzyms verkürzt sich, sobald die zelluläre Menge an Mevalonat oder Cholesterol in der Zelle erhöht ist.

Im Fall eines zellulären Energiemangels und eines Konzentrationsanstieges von AMP kommt es zum Stillstand der Energie verbrauchenden Cholesterolbiosynthese. AMP aktiviert die AMP-aktivierte Proteinkinase (AMPK), welche die HMG-CoA-Reduktase reversibel phosphoryliert und somit inaktiviert.

Weiterhin wird der Syntheseprozess hormonell reguliert. Unter Mitwirkung von Adenosintriphosphat (ATP) wird die HMG-CoA-Reduktase von Insulin sowie den Schilddrüsenhormonen aktiviert und die Biosynthese wird gesteigert. Glukagon und AMP führen wiederum zur Phosphorylierung und Inaktivierung der HMG-CoA-Reduktase, sodass die Cholesterolproduktion gehemmt wird.

Des Weiteren wird die Biosynthese auf transkriptioneller Ebene reguliert. Wenn ausreichend Nahrungscholesterol oder endogen synthetisiertes Cholesterol in der Zelle vorhanden ist, hemmt das Sterol die Aktivierung spezifischer Transkriptionsfaktoren, die u.a. das Schlüsselenzym induzieren. Die Transkriptionsraten der Gene für die Biosynthese werden herunterreguliert. Bei einem Mangel an Cholesterol nimmt die Transkription dieser Gene zu und endogenes Cholesterol wird wieder produziert.

2.2.1.3 Cholesterol-Stoffwechsel und Transport durch Lipoproteine

Das hydrophobe Cholesterol sowie weitere apolare Lipide werden mithilfe von polaren Lipoproteinen im wässrigen Milieu des Blutes und der Lymphe transportiert. Lipoproteine bestehen aus einem lipophilen Kern, der v.a. Cholesterolester, TG sowie fettlösliche Vitamine beinhaltet, und einer hydrophilen Hülle mit amphiphilen Lipiden wie Phosphoglyceriden, Cholesterol und Apo(lipo)proteinen (Segrest et al. 2001). Die Apoproteine werden im ER der Leber- sowie Darmmukosazellen gebildet und stabilisieren die Lipoproteine, ermöglichen die Wasserlöslichkeit des Komplexes und wirken als Trägerprotein, Enzymaktivator oder Ligand für spezifische Rezeptoren (Segrest et al. 2001).

Tabelle 1: Eigenschaften und Lipidgehalte der Lipoproteine (Heinrich et al. 2014)

	Chylomikronen	VLDL	LDL	HDL
Dichte (g/ml)	0,93	0,93-1,006	1,019-1,063	1,063-1,210
Durchmesser (nm)	75-1200	30-80	18-25	5-12
TG (%)	86	55	6	4
Cholesterol und Cholesterolester (%)	5	19	50	19
Phospolipide (%)	7	18	22	34
Apoproteine (%)	2	8	22	42
wichtigste Apoproteine	B ₄₈ , E, C-II	C-II, B ₁₀₀ , E	B ₁₀₀	C-II, A, E

VLDL: very low density lipoproteins; LDL: low density lipoproteins; HDL: high density lipoproteins; TG: Triacylglycerole

Zu den Lipoproteinen zählen Chylomikronen, VLDL (very low density lipoproteins), IDL (intermediate density lipoproteins), LDL (low density lipoproteins) und HDL (high density lipoproteins), welche unterschiedliche Dichten und verschiedene Apoproteine (Apo) besitzen (Tabelle 1). Im Nüchternserum befinden sich in etwa 10% VLDL, 70% LDL und 20% HDL.

Die in den Mukosazellen des Dünndarmes gebildeten Chylomikronen resorbieren Nahrungsfette und befördern die aufgenommenen TG, Cholesterolester sowie fettlöslichen Vitamine über die Lymphe sowie das Blut direkt in das periphere Gewebe (Charlton-Menys & Durrington 2008; Lecerf & Lorgeril 2011). Bestandteile der TG-reichen Chylomikronen sind u.a. das Trägerprotein Apo B₄₈ sowie Apo C-II und Apo E, wobei die beiden letzteren Apo vom im Blut zirkulierenden HDL übertragen werden. Apo C-II aktiviert die Lipoproteinlipase (LPL), welche sich an den Kapillarendothelzellen und am extrahepatischen Gewebe befindet. Eine Vielzahl der TG wird in freie Fettsäuren und Glycerin gespalten (Charlton-Menys & Durrington 2008). Die Fettsäuren werden entweder im Fettgewebe gespeichert oder in den Muskelzellen verbrannt und das Glycerin wird in Leber, Darm und Niere verstoffwechselt (Charlton-Menys & Durrington 2008). Die TG-armen und daher cholesterinreichen Chylomikronen-Reste (Remnants) werden mithilfe der Rezeptorliganden Apo E sowie Apo B₄₈ über die Endozytose von den Leberzellen aufgenommen und abgebaut (Charlton-Menys & Durrington 2008). In der Leber werden endogen synthetisiertes Cholesterin und TG zusammen mit Apo B₁₀₀ zu VLDL verpackt (Charlton-Menys & Durrington 2008). Das Lipoprotein gelangt ins Blutplasma und erhält von HDL Apo E sowie Apo C-II. Aufgrund der Aktivierung der LPL am Kapillarendothel kommt es erneut zur Spaltung der TG und deren Abgabe an das periphere Gewebe (v.a. Muskel- und Fettgewebe). Das restliche Lipoprotein geht in eine Intermediärstufe über und es erfolgt eine Umwandlung zum IDL. Ungefähr 70% der IDL werden mittels Apo E-Rezeptor-vermittelter Endozytose von der Leber aufgenommen und abgebaut (Horn et al. 2015). Die restlichen 30% werden zum cholesterinreichen LDL umgewandelt. Es kommt zur Übergabe der Apo E sowie Apo C-II an die zirkulierenden HDL, sodass LDL noch im Besitz des Apo B₁₀₀ ist. Ein geringer Anteil an LDL wird über den Apo E/Apo B₁₀₀-Rezeptor der Leberzellen aufgenommen. Der Großteil der LDL-Fraktion dient zum Transport von Cholesterolester in das extrahepatische Gewebe und der Zellversorgung mit freiem Cholesterin. Mit einer Lebensdauer von 5 Tagen zirkulieren diese Lipoproteine im Blut und werden je nach Bedarf von peripheren Zellen aufgenommen.

LDL-Rezeptorweg

Die Aufnahme der LDL-Partikel in die Zelle erfolgt über die Bindung an den spezifischen LDL-Rezeptor, dessen Ligand Apo B₁₀₀ ist (Abbildung 5).

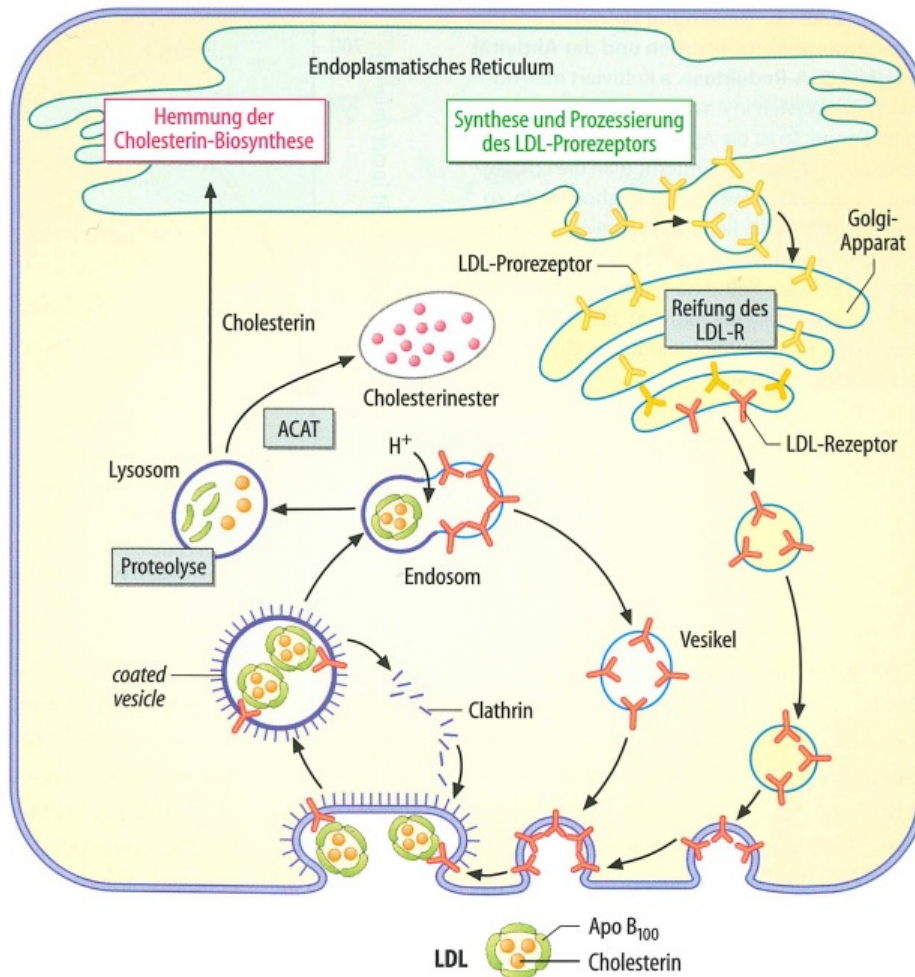


Abbildung 5: LDL-Rezeptorweg (Heinrich et al. 2014)

Mithilfe einer stabilisierenden Clathrinschicht wird über Endozytose der Komplex aus LDL und LDL-Rezeptor aufgenommen und es bilden sich coated vesicles (Charlton-Menys & Durrington 2008). Nach Abgabe des Clathringerüsts fusioniert der Komplex mit einem Endosom, in welchem aufgrund einer ATP-abhängigen Protonenpumpe ein pH-Wert von unter 6,5 erreicht wird (Charlton-Menys & Durrington 2008). Daraufhin dissoziiert der LDL-Rezeptor vom Komplex und wandert in Vesikeln zurück an die Plasmamembran, sodass weitere LDL-Partikel binden können (Charlton-Menys & Durrington 2008). Das im Endosom vorhandene LDL fusioniert mit einem Lysosom und wird proteolytisch abgebaut (Charlton-Menys & Durrington 2008). Die Cholesterolester werden mithilfe der hydrolytischen Lipase in Cholesterin und freie Fettsäuren gespalten. Das im Zytosol freigesetzte Cholesterin nimmt auf zwei verschiedene Wege Einfluss auf die Zelle. Zum einen reduziert es die Transkription der β -HMG-CoA-

Reduktase im ER und hemmt somit die endogene Cholesterolsynthese (Charlton-Menys & Durrington 2008). Außerdem kommt es zu einer verminderten Produktion des LDL-Prorezeptors und daher zu einer Reduktion der exogenen LDL-Aufnahme (Charlton-Menys & Durrington 2008). Zum anderen wird im ER das Enzym ACAT aktiviert, woraufhin es zur Veresterung der freien Cholesterol-Moleküle kommt. Die entstandenen Cholesterolester dienen als zellulärer Speicher, der bei einem Mangel freies Cholesterol schnell zur Verfügung stellt.

Der LDL-Rezeptorweg reguliert auf diese Weise den Cholesterolstoffwechsel. Aufgrund der negativen Rückkopplung erfolgt eine Abstimmung der endogenen Cholesterolbiosynthese mit der exogenen Cholesterolzufuhr über die LDL-Fraktion.

Des Weiteren können LDL-Partikel über Scavenger-Rezeptoren in das Zellinnere befördert werden. Bei diesem Mechanismus fehlt allerdings ein negativer Rückkopplungsmechanismus, so dass es bei gesteigertem LDL-Gehalt im Blut zur vermehrten Einlagerung von Cholesterol in die Gewebezellen kommen kann. Hierbei werden bevorzugt oxidierte sowie glykolisierte LDL aufgenommen (Schek 2013).

Der Cholesterolstoffwechsel wird durch den reversen Cholesteroltransport der HDL-Fraktion im Gleichgewicht gehalten. HDL stellt den Gegenspieler zum LDL dar, indem es überschüssiges Cholesterol aus dem extrahepatischen Gewebe aufnimmt und zur Ausscheidung in die Leber transportiert (Singh et al. 2002; Charlton-Menys & Durrington 2008). Die Zellmembranen peripherer Organe und Gewebe besitzen ATP-abhängige ABC-Transporter (engl. für ATP-binding cassette), welche unter Mitwirkung von Apo A und ATP den Transport von Cholesterol aus den Zellen ins Blut katalysieren (Charlton-Menys & Durrington 2008). Ein Komplex aus HDL-Vorstufen und LCAT bindet das überschüssige Cholesterol und zusammen mit Lipiden kommt es zur Veresterung. Die Cholesterolester werden im hydrophoben Kern der HDL gespeichert, sodass an der HDL-Oberfläche erneut unveresterte Cholesterol-Moleküle binden können. Die gereiften HDL-Partikel verteilen die Cholesterolester je nach Bedarf im Organismus. Sie werden entweder als Membranbaustein oder für die Synthese der Steroidhormone verwendet. Die partielle Aufnahme von Cholesterolestern erfolgt über Scavenger-Rezeptoren, welche sich u.a. auf der Leber und auf Steroidhormon-synthetisierenden Geweben befinden (Horn et al. 2015).

Bei einem Cholesterolüberschuss werden die HDL-Partikel zur Leber transportiert und über die Apo E-Rezeptoren von den Hepatozyten aufgenommen. Da der Abbau des Cholesterolgerüsts nicht möglich ist, werden die Sterol-Moleküle unter Mitwirkung der Cholesterol-7- α -Hydroxylase in die primären Gallensäuren Chol- sowie Chenodesoxycholsäure umgewandelt. Nach einer Konjugation mit den Aminosäuren Glycin und Taurin

entstehen Gallensalze, welche entweder direkt in den Dünndarm sezerniert oder in der Gallenblase gelagert werden. Im Duodenum kommt es aufgrund bakterieller Prozesse zur Abspaltung der Aminosäuren und das Entfernen einer Hydroxylgruppe führt zur Bildung der sekundären Gallensäuren. Die Gallensäuren werden für die Verdauung von Fetten benötigt und aktivieren die Pankreas-Lipasen. Der enterohepatische Kreislauf ermöglicht, dass 95% der ausgeschütteten Gallensäuren mithilfe des Na⁺-Cotransports resorbiert und über die Pfortader in die Leber zurück transportiert werden. Die restlichen Gallensäuren werden mit den Fäzes entsorgt. Die tägliche Biosynthese sowie die Ausscheidung der Gallensäuren liegen bei 0,6 g bis 1,0 g (Leitzmann & Elmadfa 2015; Hahn et al. 2016).

Die Leber spielt eine zentrale Rolle im Cholesterol-Stoffwechsel, da dieses Organ sowohl der Ort der Biosynthese als auch des Cholesterol-Abbaus ist. Mithilfe der Lipoproteine werden die vorhandenen Cholesterol-Reserven im Organismus von der Leber regelmäßig kontrolliert und bei Bedarf regulierend angepasst. Beispielsweise ist der Umwandlungsprozess von Cholesterol zu Gallensäure ein Repressor der endogenen Biosynthese.

2.2.1.4 Bedeutung der Hypercholesterolämie als Risikofaktor

Hypercholesterolämie ist ein etablierter Risikofaktor für atherosklerotische Gefäßveränderungen, welche HKE wie vor allem die koronare Herzkrankheit (KHK) sowie weitere kardiovaskuläre Erkrankungen zur Folge haben (Steinberg et al. 1989; Steinberg 2002; Sharma et al. 2009). Erhöhte LDL-C-Konzentrationen sind neben weiteren Risikofaktoren an der Verletzung der Endothelschicht und somit an der endothelialen Dysfunktion beteiligt (Ross et al. 1977; Ross 1999). Dies ist der Auslöser für die atherosklerotische Gefäßveränderung. Weiterhin bestehen die fatty streaks in der Arterienwand vor allem aus oxLDL, welche zuvor von Makrophagen aufgenommen wurden (Moore & Freeman 2006). Der atherosklerotische Plaque besteht aus den fatty streaks und der fibrösen Kappe (Libby et al. 2011). Erhöhte LDL-C-Konzentrationen spielen daher eine bedeutende Rolle bei der Pathogenese der Atherosklerose.

Verschiedene Studien haben eine Korrelation zwischen erhöhten Cholesterol- bzw. LDL-C-Werten und dem Risiko für Atherosklerose sowie für weitere kardiovaskuläre Ereignisse nachgewiesen (Anderson et al. 1987; NCEP ATP III 2002; Libby et al. 2011). Weiterhin wurde ein linearer Zusammenhang zwischen der LDL-C-Konzentration und dem Risiko für KHK festgestellt (Abbildung 6, nächste Seite).

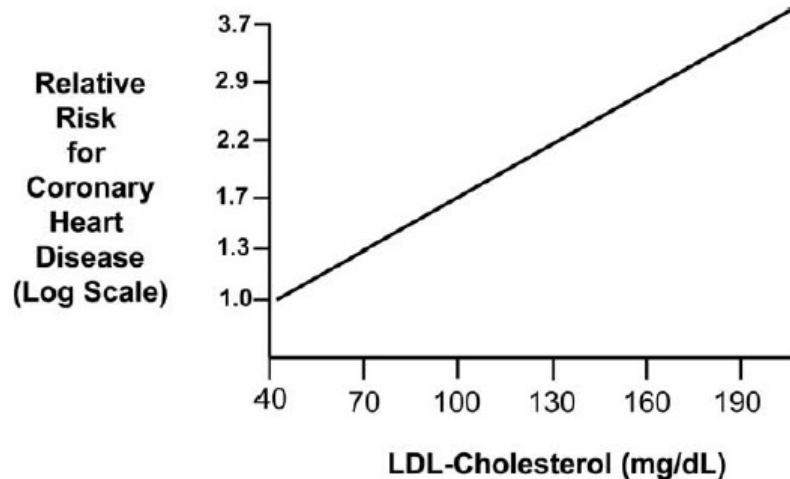


Abbildung 6: Zusammenhang zwischen LDL-Cholesterol und koronarer Herzkrankheit (Grundy et al. 2004)

Die Änderung der LDL-C-Werte um 30 mg/dl ist mit einer 30%-igen Risikoänderung der KHK verbunden (Grundy et al. 2004). Die Reduzierung des LDL-C stellt eine etablierte sowie effektive Strategie zur Vermeidung und Reduktion koronarer Ereignisse dar (NCEP ATP III 2002; Shepherd et al. 2002; Cannon et al. 2004; Baigent et al. 2005).

Verschiedene Interventionsstudien zeigten, dass eine Senkung des LDL-C um 1 mmol/l (= 38 mg/dl) mit einer 20% bis 25%-igen Reduktion des koronarvaskulären Risikos assoziiert ist (Law et al. 2003; Grundy et al. 2004; Robinson et al. 2005, Fulcher et al. 2015). Eine frühzeitige Senkung der Cholesterolvereiner hat Einfluss auf das Ausmaß der Risikoreduktion (NCEP ATP III 2002). Die Abnahme der Cholesterolvereiner um 10% bewirkte, dass das Herzinfarktrisiko von 40-jährigen Probanden um 50% gesenkt wurde. Bei Probanden im Alter von 70 Jahren lag die Risikoabnahme bei 20% (Law et al. 1994). Des Weiteren sinkt das Auftreten atherosklerotischer Veränderungen bei verminderten LDL-C-Konzentrationen (Libby et al. 2011).

Sofern kein oder maximal ein weiterer Risikofaktor vorliegt, wird derzeit laut National Cholesterol Education Programm (NCEP) ein LDL-C-Spiegel von ≥ 160 mg/dl als grenzwertig hoch angesehen und sollte gesenkt werden (NCEP ATP III 2002; Grundy et al. 2004). Sind zwei oder mehr Risikofaktoren vorhanden, sollte der LDL-C-Wert bei < 130 mg/dl liegen. Als optimal gilt eine LDL-C-Konzentration von < 100 mg/dl (NCEP ATP III 2002; Grundy et al. 2004).

Ursachen der Hypercholesterolämie

Die Hypercholesterolämie wird in eine primäre und sekundäre Form unterschieden. Bei der primären bzw. **familiären Hypercholesterolämie** (Hyperlipoproteinämie Typ II) handelt es sich um eine autosomal-dominant vererbte Fettstoffwechselstörung mit stark erhöhten GC- sowie LDL-C-Spiegeln im Plasma (Hyperlipoproteinämie Typ IIa), wobei zudem die TG-Werte gesteigert sein können (Hyperlipoproteinämie Typ IIb) (Goldberg et al. 2011; Lee 2017). Verschiedene Mutationen im LDL-Rezeptorgen verursachen einen Funktionsdefekt. Beispielsweise kann es bei verminderter Rezeptor-Synthese zu einem Mangel an LDL-Rezeptoren kommen oder bei funktionierender Synthese erfolgt kein Einbau des LDL-Rezeptors in die Plasmamembran. Weitere Möglichkeiten sind fehlerhafte Bindungsstellen des LDL-Rezeptors oder eine gestörte Bildung der coated vesicles, sodass die Rezeptorinternalisierung mithilfe der Clathrinschicht verringert ist. Die Dysfunktion des LDL-Rezeptors führt zu einer verminderten Aufnahme der LDL-Partikel in periphere Gewebe und Organe, weshalb es zu einem Anstieg von LDL-C im Serum kommt. Da über den LDL-Rezeptorweg weniger exogenes Cholesterin in die Zellen gelangt, fehlt die negative Rückkopplung und die endogene Cholesterinbiosynthese wird aktiviert. Der Funktionsdefekt des LDL-Rezeptors führt daher zu einem intra- sowie extrazellulären Cholesterinüberschuss.

Homozygoten Patienten besitzen keine bzw. nur wenig funktionsfähige LDL-Rezeptoren, weshalb die Cholesterinwerte drei- bis fünfmal erhöht sind (Goldberg et al. 2011). In Haut, Sehnen sowie in Gefäßwänden treten Xanthome, d.h. Cholesterinablagerungen auf. Bereits im Kinder- und Jugendalter leiden die Erkrankten an starker Atherosklerose sowie KHK (Lee 2017). Diese Form der Erkrankung kommt mit einer Häufigkeit von 1:1000 000 sehr selten vor. Therapiemöglichkeiten sind die Durchführung einer Lipidapherese des Plasmas, die Einnahme von lipidsenkenden Pharmaka kombiniert mit einer reduzierten Aufnahme des Nahrungscholesterins oder im Extremfall eine Lebertransplantation (Goldberg et al. 2011; Lee 2017). Heterozygote Träger kommen mit einer Häufigkeit von 1:500 vor (Goldberg et al. 2011; Lee 2017). Da 50% der LDL-Rezeptoren funktionsfähig sind, ist der LDL-C-Spiegel im Vergleich zu den Normalwerten ungefähr doppelt so hoch (Goldberg et al. 2011). Die Patienten leiden an einem hohen KHK-Risiko. Der Einsatz von Medikamenten, die sowohl die HMG-CoA-Reduktase inhibieren als auch die LDL-Rezeptor-Synthese fördern, ist eine Behandlungsoption für heterozygote Patienten (Lee 2017).

Die **sekundäre Hypercholesterolämie** ist nicht genetisch bedingt und tritt bei 20% bis 25% der Bevölkerung auf. Die Erkrankung kann aufgrund einer permanenten cholesterin- und fettreichen Ernährung entstehen. Sobald die Zellen über die LDL-Aufnahme ausreichend exogenes Cholesterin erhalten haben, wird die HMG-CoA-Reduktase transkriptionell gehemmt und die Synthese der LDL-Rezeptoren wird vermindert. Das überschüssige

Cholesterol verbleibt in Form der LDL-Partikel im Plasma, weshalb die LDL-C-Konzentration ansteigt. Weiterhin kann eine Primärerkrankung (wie bspw. Leber- und Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus, Hypothyreose, Pankreatitis) oder der Einfluss exogener Faktoren (u.a. Übergewicht, Alkoholismus, Bewegungsmangel, die Einnahme von Medikamenten wie Cortisonpräparate) die Ursachen für die Entstehung sein.

2.2.1.5 Risikoabschätzung mittels des PROCAM-Score

Der PROCAM-Score dient der individuellen Risikoabschätzung eines möglicherweise auftretenden Herzinfarktes oder Schlaganfalls innerhalb der nächsten 10 Jahre. Diese Risikobestimmung resultiert aus den Ergebnissen der Prospektiven Cardiovasculären Münster (PROCAM)-Studie, deren Schwerpunkt auf der Analyse von Herz- und Gefäßerkrankungen lag. Im Zeitraum von 1978 bis 1995 wurden 18460 Männer und 8515 Frauen im Alter von 20 bis 78 Jahren in die epidemiologische Studie aufgenommen (Assmann et al. 2007). Hierbei handelte es sich vor allem um Angestellte großer Unternehmen und öffentlicher Behörden, die im Großraum Münster wohnten. Voraussetzung war, dass die Studienteilnehmer vor Studieneinschluss weder einen Herzinfarkt noch einen Schlaganfall erlitten hatten und diesbezüglich keine Symptome aufwiesen (Assmann 2002; Assmann et al. 2007). Nach einer Gesundheitsbestimmung (Messung der anthropometrischen Daten, Ausfüllen standardisierter Fragebögen, Nüchtern-Blutabnahme) erfolgte alle zwei Jahre eine Abfrage, ob und welche Art der Erkrankung aufgetreten ist (Assmann et al. 1996, 1996; Cullen et al. 1997). Das Studienziel lag im Analysieren von Risikofaktoren für KHK und Schlaganfall (Assmann et al. 1998). Weiterhin sollten mittels der Beobachtungsstudie die Risiken besser bestimmt und die Früherkennung sowie Prävention optimiert werden. Dieses Ziel sollte erreicht werden, indem die Parameter der Studienteilnehmer, die im Zeitraum von 10 Jahren einen Herzinfarkt oder Schlaganfall erlitten, mit den Parametern der gesund gebliebenen Teilnehmer verglichen wurden. Im Beobachtungszeitraum, der individuell zwischen 23 Tagen und 27 Jahren lang war, traten bei den männlichen Teilnehmern 294 nicht-tödliche Herzinfarkte und 168 koronare Todesfälle auf. Bei den Frauen kam es zu 31 nicht-tödlichen Herzinfarkten und 18 koronaren Todesfällen (Assmann et al. 2007). Im Rahmen dieser Prospektivstudie wurden neun Risikofaktoren für einen Herzinfarkt festgestellt, die unabhängig voneinander wirken und verschiedene Gewichtungen besitzen. Das **Geschlecht** sowie das **Alter** sind die wichtigsten Risikofaktoren. Danach folgen die Faktoren **LDL-C-Konzentration**, **Raucherstatus**, **HDL-C-Konzentration**, **systolischer Blutdruck**, **familiäre gesundheitliche Belastung** (Herzinfarkte in der Familie bis zu dem 60. Lebensjahr), **Diabetes mellitus** und **TG**. Demnach entsteht das Risiko, an einem Herzinfarkt oder Schlaganfall zu erkranken, nicht aufgrund eines einzelnen Risikofaktors. Die Anzahl und der Schweregrad bzw. die Wichtung aller relevanten Risikofaktoren haben in Kombination einen wesentlichen Einfluss. Unter Berücksichtigung der

verschiedenen Risikofaktoren wurden mehrere Algorithmen hergeleitet und Punktesysteme entwickelt, um das Globalrisiko einer Person zu berechnen. Der PROCAM Risiko-Algorithmus wurde anhand multivariater statistischer Verfahren wie dem Cox Proportional Hazards Modell oder dem Weibull Proportional Hazards Modell aus der PROCAM-Studie hergeleitet. Die Weibull-Funktion ermöglicht die Anwendung für ein Alter von 20 bis 75 Jahren, wohingegen das Cox-Modell auf ein Alter von 30 bis 65 Jahren beschränkt ist (Assmann 2014). Die erstellten Algorithmen sind im Vergleich zu einzelnen Risikofaktoren wie LDL-C oder BMI sensitiver und spezifischer hinsichtlich der Inzidenz einer KHK (Abbildung 7).

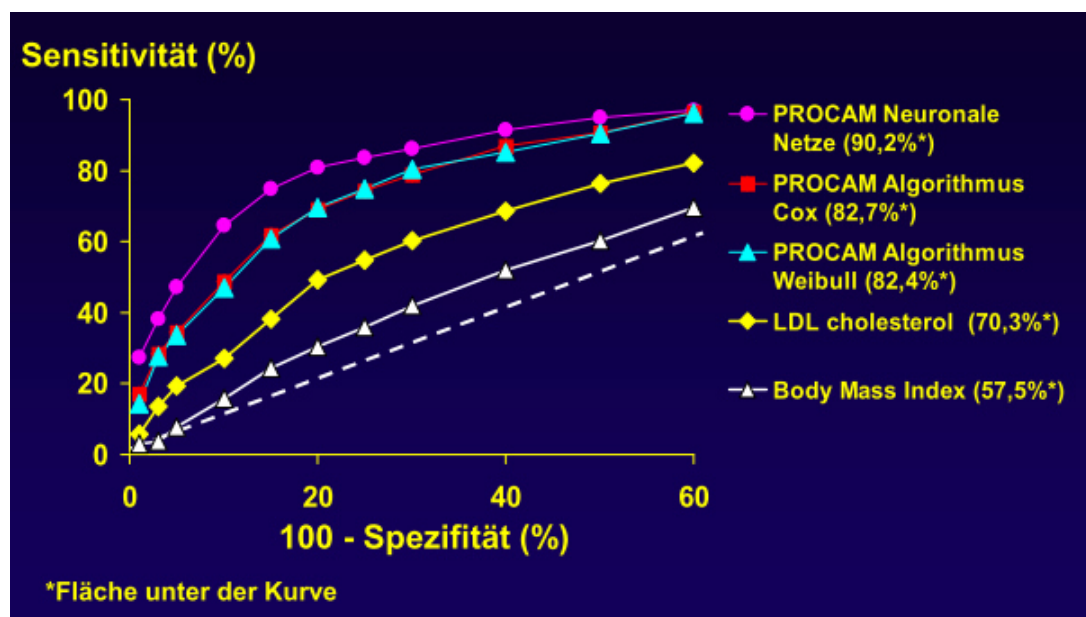


Abbildung 7: Sensitivität und Spezifität verschiedener Algorithmen und Risikofaktoren (Assmann 2014)

In der Praxis leicht anwendbar sind der PROCAM-Schnelltest, PROCAM-Gesundheitstest und der PROCAM-Schlaganfalltest, welche auf unterschiedlichen Risikofaktoren beruhen. Die verwendeten Risikorechner geben einen PROCAM-Score an, d.h. das mögliche Risiko innerhalb der nächsten 10 Jahre an einem Herzinfarkt oder Schlaganfall zu erkranken. Der aussagekräftige PROCAM-Gesundheitstest eignet sich zur Abschätzung des individuellen Herzinfarkttrisikos für Männer und Frauen im Alter von 20 bis 75 Jahren. Liegt der hier berechnete PROCAM-Score unter 10%, handelt es sich um ein niedriges Risiko, bei einem Ergebnis zwischen 10% bis 20% liegt ein mittleres Herzinfarktisiko vor und ein PROCAM-Score ab 20% befindet sich im hohen Risikobereich (Assmann 2014). Bereits ab einem Herzinfarktisiko über 10% sollte der Hausarzt aufgesucht werden, um vorliegende Risikofaktoren gezielt zu behandeln sowie zu reduzieren. Mittels des PROCAM-Scores kann ein Erkrankungsrisiko rechtzeitig erkannt werden. Dies betrifft v.a. Personen, die ohne

Beschwerden leben, sich aber aufgrund der vorhandenen Risikofaktoren im Hochrisikobereich befinden.

2.2.2 Hyperhomocysteinämie als Risikofaktor

2.2.2.1 Charakterisierung von Homocystein und Rolle im Aminosäurestoffwechsel

Homocystein (Hcy) ist eine schwefelhaltige Aminosäure (Abbildung 8), die im Organismus als Zwischenprodukt im Methioninstoffwechsel entsteht (Stanger et al. 2004; Tchanchou 2006). Als essentielle Aminosäure wird Methionin mit der Nahrung v.a. über tierische Proteine aufgenommen (Wierzbicki 2007).

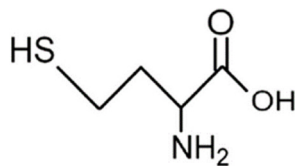


Abbildung 8: Strukturformel von Homocystein (Ganguly & Alam 2015)

Methionin wird unter ATP-Verbrauch zu S-Adenosylmethionin (SAM) aktiviert (Medina et al. 2001; Tchanchou 2006) (Abbildung 9). Nach Abspaltung einer Methyl-Gruppe kommt es zur Bildung von S-Adosylhomocystein (SAH) (Tchanchou 2006). Durch die Anlagerung eines Wasser-Moleküls wird Adenosin abgespalten und Hcy entsteht (Medina et al. 2001; Tchanchou 2006).

Je nach Methionin-Bedarf wird Hcy wieder zu Methionin remethyliert oder mittels der Transsulfurierung zu Cystein abgebaut (Moat et al. 2004; Wierzbicki 2007). Homocystein spielt als verbindendes Zwischenprodukt eine wesentliche Rolle im Aminosäurestoffwechsel. Allerdings wirkt die reaktionsfreudige Aminosäure zyto-, vaso- sowie neurotoxisch, weshalb sie schnell in Methionin und Cystein metabolisiert oder ins Plasma abgegeben wird (Stanger et al. 2004; Tchanchou 2006)

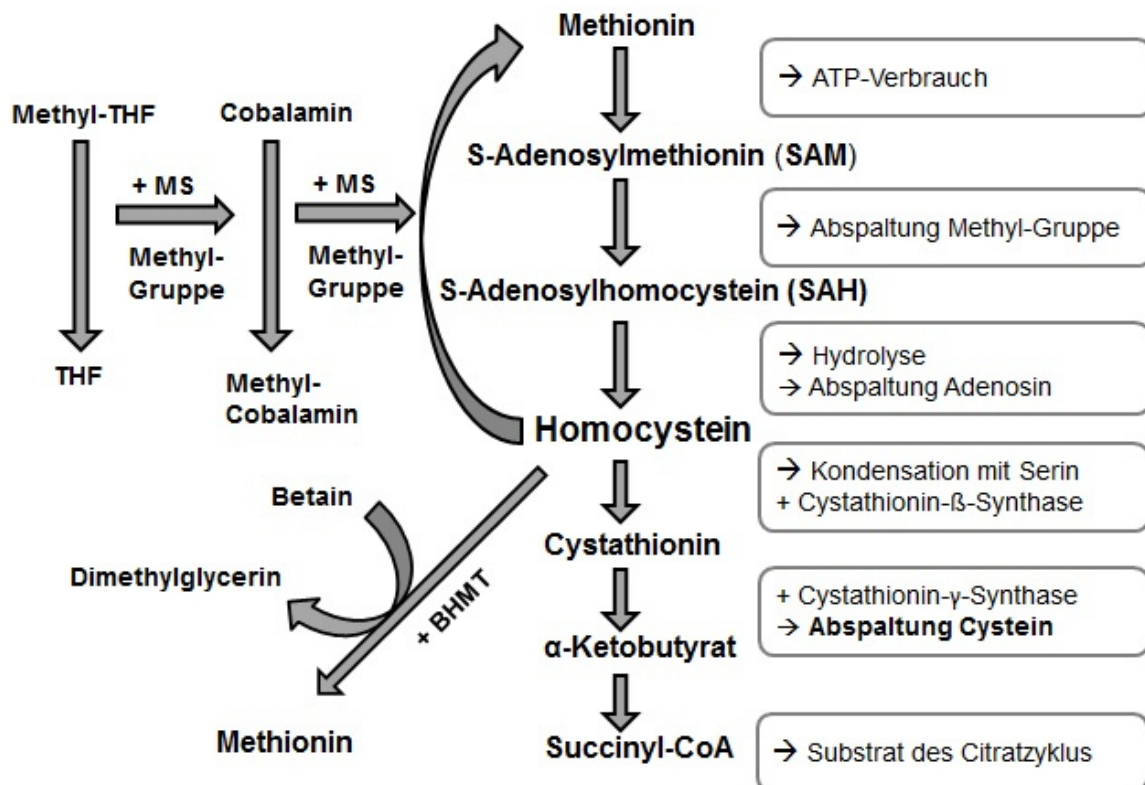


Abbildung 9: Rolle des Homocystein im Methionin- und Cysteinestoffwechsel (nach: Heinrich et al. 2014; Hahn et al. 2016)

THF: Tetrahydrofolsäure; MS: Methionin-Synthase; BHMT: Betain-Homocystein-Methyltransferase; ATP: Adenosintriphosphat; Succinyl-CoA: Succinyl-Coenzym A

Remethylierung von Homocystein zu Methionin

Die Aufgabe des Hcy besteht darin, eine Methyl-Gruppe von 5-Methyl-Tetrahydrofolsäure (THF) aufzunehmen. Somit erfolgt die Remethylierung von Hcy zu Methionin und zeitgleich entsteht aus der inaktiven 5-Methyl-THF die aktive THF. Im Zytosol katalysiert die Methionin-Synthase (MS) die Reaktion von Hcy zu Methionin (Stanger et al. 2004; Tchantchou 2006). Hierbei ist Vitamin B₁₂ (Cobalamin) ein wichtiger Cofaktor, denn die Methyl-Gruppe wird von 5-Methyl-THF an das Cobalamin übergeben und es kommt zur Bildung von Methyl-Cobalamin (Medina et al. 2001; Ntaios et al. 2009) (Abbildung 9). Schließlich wandert die Methyl-Gruppe von Methyl-Cobalamin auf Hcy, wodurch Methionin entsteht (Tchantchou 2006). Da Folsäure in den Zellen meistens als 5-Methyl-THF vorliegt, ist dieser Reaktionsschritt entscheidend, um aus der Folsäure-Falle bzw. Methyl-THF-Falle herauszukommen und verwendbares THF zur Verfügung zu stellen. Die Vitamine B₁₂ und Folsäure sind wesentliche Cofaktoren in diesem Umwandlungsprozess (Wierzbicki 2007). Ein weiteres Schlüsselenzym ist die Methylen-THF-Reduktase (MTHFR), welche die Reaktion von 5,10-Methyl-THF zu 5-Methyl-THF katalysiert und hiervon ausreichend bereitstellt (Tchantchou 2006).

Das Trimethylglycin Betain ist ebenfalls in der Lage, eine Methyl-Gruppe an Hcy zu übertragen, wobei keine weiteren Cofaktoren notwendig sind (Finkelstein 2000) (Abbildung 9). Der Reaktionsschritt wird von der Betain-Homocystein-Methyltransferase (BHMT) katalysiert (Abbildung 9) und als Endprodukt entstehen Methionin sowie Dimethylglycerin (Finkelstein 2000; Tchanchou 2006; Ntaios et al. 2009). In den Zellen der Leber und Nieren befindet sich die BHMT (Finkelstein 1990).

Methionin dient entweder der Proteinbiosynthese oder der Aktivierung in SAM, welches im Stoffwechsel ein wichtiger Methylgruppendonator ist (Selhub 1999; Tchanchou 2006). Bei zahlreichen Syntheseprozessen liefert SAM die Methyl-Gruppen, um beispielsweise Noradrenalin in Adrenalin oder Guanidinoessigsäure in Kreatin zu wandeln. Weiterhin ist es ein wesentlicher Cofaktor bei Entgiftungsreaktionen, indem zum Beispiel durch Methylierung aus Histamin die inaktive Form N-Methylhistamin entsteht.

Transsulfurierung von Homocystein zu Cystein

Homocystein wird in der Leber zur Aminosäure Cystein und zu Succinyl-CoA abgebaut (Abbildung 9). Die Cystathionin- β -Synthase unterstützt die Kondensation von Hcy und Serin zum Zwischenprodukt Cystathionin, welches mittels der Cystathionin- γ -Synthase in das schwefelhaltige Cystein und α -Ketobutyrat umgewandelt wird (Medina et al. 2001; Stanger et al. 2004; Tchanchou 2006). Cystein wird für die Synthese von Glutathion sowie für die Umwandlung in Taurin benötigt (Tchanchou 2006; Wierzbicki 2007). Über mehrere Reaktionsschritte erfolgt der Abbau von α -Ketobutyrat über Propionyl-CoA schließlich zu Succinyl-CoA, welches im Citratzyklus metabolisiert wird. Für diese Transsulfurierung zu Cystein benötigt sowohl die Cystathionin- β -Synthase als auch die Cystathionin- γ -Synthase das Coenzym Pyridoxalphosphat (PALP), welches die biologisch aktive Form des Vitamin B₆ ist (Stanger et al. 2004; Tchanchou 2006).

Homocystein im Plasma

Mit einem Anteil von 70 – 80% kommt Hcy im Plasma gebunden an Plasmaproteine wie v.a. Albumin vor (Hankey & Eikelboom 1999). Des Weiteren zirkuliert es zu 20% bis 30% in Kombination mit einem weiteren Hcy oder einem Thiol und ist zu ca. 1% als freies Thiol vorhanden. Der Hcy-Wert, welcher bei Blutuntersuchungen gemessen wird, besteht aus allen vier Varianten (Hankey & Eikelboom 1999). Der Normalwert für Hcy-Konzentrationen im Plasma liegt unterhalb 10 $\mu\text{mol/l}$, wobei dieser Wert je nach Literaturangabe in einem Bereich zwischen 5 bis 15 $\mu\text{mol/l}$ variiert (Stanger et al. 2004; Faeh et al. 2006; Ntaios et al. 2009; Baszczuk & Kopczynski 2014). Ein Anstieg der Hcy-Konzentrationen im Plasma führt zur Hyperhomocysteinämie (HHcy). Eine leichte HHcy tritt dementsprechend ab 10 $\mu\text{mol/l}$ bzw.

15 $\mu\text{mol/l}$ bis zu 30 $\mu\text{mol/l}$ auf (Hankey & Eikelboom 1999; Ganguly & Alam 2015). Die mittlere HHcy liegt bei einer Konzentration zwischen 30 $\mu\text{mol/l}$ bis 100 $\mu\text{mol/l}$ und die schwere HHcy kommt ab > 100 $\mu\text{mol/l}$ vor (Hankey & Eikelboom 1999; Faeh et al. 2006). Im Rahmen einer Primärprävention sollte der Normalbereich von < 10 $\mu\text{mol/l}$ erreicht werden (Stanger et al. 2004).

2.2.2.2 Bedeutung der Hyperhomocysteinämie

Hyperhomocysteinämie ist mit kardiovaskulären Erkrankungen wie KHK, Herzinfarkt, Schlaganfall, pAVK sowie venöser Thrombose assoziiert (Perry et al. 1995; Bots et al. 1999; Stubbs et al. 2000; Wald et al. 2002). Es wurden signifikante Korrelationen zwischen erhöhten Hcy-Werten und kardiovaskulären Ereignissen nachgewiesen (Veeranna et al. 2011; Baszczuk & Kopczynski 2014). In der durchschnittlichen Bevölkerung tritt die leichte HHcy mit einer Häufigkeit von 5% bis 10% auf und zu 40% in vaskulär erkrankten Personen (Stanger et al. 2004).

Im Vergleich zu gesunden Probanden waren die Hcy-Werte der Probanden, welche an KHK litten, signifikant erhöht (Shenoy et al. 2014). Weiterhin konnte eine Assoziation zwischen der Höhe der Hcy-Werte und der Intensität der KHK festgestellt werden (Shenoy et al. 2014). Mittels Elektronenstrahltomographie wurde ein Zusammenhang zwischen erhöhten Hcy-Werten und der zunehmenden Verkalkung der koronaren Herzkranzgefäße nachgewiesen (Rasouli et al. 2005; Kullo et al. 2006; Held et al. 2008). Berechnungen einer Metaanalyse haben ergeben, dass ein Anstieg des Hcy-Spiegels um jeweils 5 $\mu\text{mol/l}$ mit einer 20%-igen Steigerung des Risikos für KHK einhergeht (Humphrey et al. 2008). Über einen Zeitraum von 24 Jahren konnte festgestellt werden, dass die erhöhten Hcy-Werte weiblicher Probanden in Zusammenhang mit einem erhöhten Herzinfarktisiko und der daraus resultierenden Mortalität stehen (Zylberstein et al. 2004). Weiterhin wurde eine positive Assoziation zwischen den Hcy-Werten und dem Risiko für Bluthochdruck festgestellt. Eine Erhöhung der Hcy-Konzentration um 5 $\mu\text{mol/l}$ resultierte in einer Steigerung des diastolischen Blutdrucks um 0,5 mmHg und des systolischen Blutdrucks um 0,7 mmHg in männlichen Probanden (Lim 2002). Bei weiblichen Studienteilnehmern war der Blutdruck sogar um 0,7 mmHg diastolisch und um 1,2 mmHg systolisch erhöht.

HHcy gilt als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung der Atherosklerose (Clarke et al. 1991; Mangge et al. 2014; Shenoy et al. 2014). Bereits im Jahr 1969 untersuchte McCully einen möglichen Zusammenhang zwischen erhöhten Hcy-Spiegeln und dem Auftreten von Atherosklerose (McCully 1969). In dieser Arbeit beschäftigt er sich mit dem Todesfall zweier Kinder, welche an Homocystinurie litten und an einer Thrombose starben. Homocystinurie ist

eine seltene angeborene Krankheit, die sich durch enorm hohe Hcy-Werte im Plasma sowie im Urin auszeichnet (Alfthan et al. 1994; Yap 2003; Maillot et al. 2008).

Über verschiedene Mechanismen fördert HHcy die endotheliale Dysfunktion und den atherosklerotischen Prozess. Beispielsweise hat SAH (die Vorstufe von Hcy) eine hemmende Wirkung auf zahlreiche Methyltransferasen, weshalb es normalerweise zu Hcy und Adenosin reagiert. Die Hydrolyse von SAH zu Hcy ist allerdings reversibel und bei erhöhten Hcy-Werten erfolgt die Rückwandlung in SAH (Selhub 1999). Diese Reaktion hat zur Folge, dass zum einen SAH die Aktivität der Methylierungstransferasen mindert und zum anderen Hcy nicht zu Methionin und somit zu SAM umgewandelt wird, welcher ein wichtiger Cofaktor verschiedener Methylierungsprozesse ist. Das Verhältnis von SAM zu SAH (SAM/SAH-Ratio) gibt das Methylierungspotenzial einer Zelle an. Bei Vorliegen einer HHcy ist das SAM/SAH-Ratio vermindert (Kim et al. 2011; Loscalzo & Handy 2014). Die zytotoxische Wirkung von SAH fördert zudem die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies und mindert die Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (Tchantchou 2006; Kim et al. 2011). Somit wurden bei Probanden mit HHcy reduzierte Stickstoffmonoxid-Konzentrationen im Plasma nachgewiesen (He et al. 2010). Neben der verminderten Bioverfügbarkeit ist dies zudem mit einer verringerten Synthese der vasoprotektiven Substanz zu begründen (Romerio et al. 2004; He et al. 2010).

Hcy verfügt über eine reaktionsfreudige Sulfohydryl-Gruppe (-SH), welche entweder mit einem weiteren Hcy zu dem Homodimer Homocystin oxidiert oder mit Cystein ein Heterodimer bildet. Hierbei entstehen Sauerstoffradikale wie Wasserstoffperoxid oder Hydroxyl-Radikale, die u.a. LDL-Partikel in oxLDL umwandeln können. Der oxidative Stress fördert die endotheliale Dysfunktion und somit die Entstehung der Atherosklerose (Hayden & Tyagi 2004; Tyagi et al. 2005). Zudem kann bei erhöhter Hcy-Konzentration der Metabolit Homocysteinthiolacton (reaktiver Thiolester) entstehen, welcher aufgrund von Proteinschädigungen das Gefäßendothel verletzt (Jakubowski 2000; Ravnskov & McCully 2009).

HHcy hat Einfluss auf die endotheliale Funktion, indem es die Gefäßflexibilität und Gefäßerweiterung reduziert. Während der Transsulfurierung von Hcy zu Cystein entsteht in den Endothelzellen Schwefelwasserstoff, welches gefäßerweiternd wirkt (Wang 2009; Mustafa et al. 2011). Dieser Botenstoff wird unter Mitwirkung der Cystathionin- β -Synthase sowie Cystathionin- γ -Synthase produziert (Singh & Banerjee 2011). Bei Vorliegen einer HHcy wird die Aktivität beider Enzyme reduziert und der hieraus entstehende Mangel an Schwefelwasserstoff führt zur Vasokonstriktion (Distrutti et al. 2008; Beard, JR & Bearden 2011; Tang et al. 2011). In diesem Fall ist ein Abbau von Hcy lediglich über die Remethylierung zu Methionin möglich. Daher ist es umso bedeutender, dass die notwendigen B-Vitamine ausreichend vorhanden sind. Andernfalls erreichen die Hcy-Werte ein pathologisches Niveau.

Bei der Atherogenese sind Entzündungsprozesse beteiligt. Es wurde nachgewiesen, dass bei erhöhten Hcy-Werten die Produktion von Entzündungsparametern wie Chemokin MCP-1, Zelladhäsionsmolekülen VCAM-1 oder E-Selectin, Interleukine und CRP gesteigert ist (Su et al. 2005; Holven et al. 2006; Pang et al. 2014). Des Weiteren werden die glatten Muskelzellen bei Vorliegen einer HHcy vermehrt zur Proliferation sowie Migration angeregt (Yang et al. 2005; Guo et al. 2009; Zhang et al. 2014). Neben dieser Stimulation ist eine gesteigerte Koagulation vorzufinden. Ein erhöhter Hcy-Spiegel beeinträchtigt die Hämostase, indem es die Thromboseneigung fördert (Zhang et al. 2014). Da die Thrombose bei Plaque-Ruptur, d.h. im Endstadium der Atherosklerose, wesentlich am Gefäßverschluss beteiligt ist, fördert die HHcy durch gesteigerte Blutgerinnung das kardiovaskuläre Risiko. Erhöhte Hcy-Werte ($> 12 \mu\text{mol/l}$) sind zudem mit der Entwicklung des atherosklerotischen Plaques assoziiert (Rasouli et al. 2005). Weiterhin wurde festgestellt, dass hohe Hcy-Werte an einer erhöhten Aktivität der HMG-CoA-Reduktase beteiligt sind, was in einer vermehrten Cholesterolsynthese resultiert (Shenoy et al. 2014). Das Vorliegen der beiden Risikofaktoren Hypercholesterolemie und Hyperhomocysteinämie hat eine additive Wirkung auf die Entstehung der Atherosklerose.

HHcy schädigt die Endothelzellen, was zur endothelialen Dysfunktion führt, ist am Atheroskleroseprozesse beteiligt und fördert somit die Entstehung vaskulärer sowie kardiovaskulärer Erkrankungen. Die Reduktion erhöhter Hcy-Spiegel könnte eine effektive Maßnahme sein, um das Auftreten diese Erkrankungen zu vermindern und vorzubeugen.

2.3 Therapiekonzepte bei Hypercholesterolämie

Die primäre Maßnahme bei Hypercholesterolämie umfasst Lebensstilmodifikationen bestehend aus Veränderungen des Bewegungs- und Ernährungsverhaltens. Der Verzehr von mit Nährstoffen angereicherten Lebensmitteln (z.B. Phytosterole in Margarine) oder von ausgewählten Lebensmittelinhaltsstoffen mit hypocholesterolämischer Wirkung sind eine weitere mögliche Maßnahme, um erhöhte Cholesterolvere zu senken (Anderson et al. 2000; Rajaram et al. 2001; Devaraj et al. 2004). Zusätzlich kann eine medikamentöse Behandlung erforderlich werden, wobei Statine die zentrale Bedeutung zukommt. Ob, wann und in welchem Umfang eine Pharmakotherapie erfolgt, hängt von den Begleitumständen des jeweiligen Patienten ab. Insbesondere bei bereits bestehenden atherosklerotischen Gefäßkrankheiten mit sehr hohen LDL-C-Spiegeln z.B. über 190 mg/dl oder bei einem hohen Gesamtrisiko aufgrund des Vorliegens mehrerer Risikofaktoren (z.B. Hypertonie, Nikotinabusus, Übergewicht etc.) ist die Einnahme entsprechender Arzneimittel indiziert.

2.3.1 Änderung des Lebensstils

Bei Hypercholesterolämie sind eine gesunde Ernährung, welche reichhaltig an Obst und Gemüse ist, sowie regelmäßige sportliche Aktivitäten eine effektive Strategie, um die Blutfettwerte zu senken. Weiterhin sollte u.a. bei Übergewicht das Gewicht reduziert, mit dem Rauchen aufgehört und auf eine lipidsenkende Kost geachtet werden (NCEP ATP III 2002; Alwaili et al. 2009). Durch das Einhalten einer lipidsenkenden Ernährungsweise kann der LDL-C-Spiegel um 8,5% verringert werden (Jenkins et al. 2005; Cicero & Benvenuti 2010).

Bei einer lipidsenkenden Ernährungsweise sollte die Fettzufuhr auf 25% bis 30% der Gesamtenergiezufuhr gesenkt werden (NCEP ATP III 2002). Hiervon sind höchstens 10% gesättigte Fettsäuren, 7% mehrfach ungesättigte und 13% einfach ungesättigte Fettsäuren aufzunehmen. Demnach sollen anstelle von gesättigten Fettsäuren wie Palmitin-, Myristin- oder Laurinsäure, die v.a. in tierischen Lebensmitteln vorkommen, mehr einfach und mehrfach ungesättigte Fettsäuren wie beispielsweise Öl- oder Linolsäure verzehrt werden. Weiterhin sollten Nahrungsmittel mit einem hohen Anteil an *trans*-Fettsäuren vermieden werden. Diese sind v.a. in industriell verarbeiteten Lebensmitteln wie in frittierten Produkten, aber auch in Schokolade oder Keksen enthalten. Eine hohe Zufuhr an *trans*-Fettsäuren ist mit einem erhöhten Risiko für KHK assoziiert (Iqbal 2014; Lichtenstein 2014; Liska et al. 2016). Stattdessen sind pro Tag 20 g bis 30 g ballaststoffhaltiger Lebensmittel zu verzehren. Ballaststoffe binden Gallensäuren und verhindern deren Reabsorption. Lösliche Ballaststoffe, welche in Hafer oder Weizenkleien vorkommen, sind besonders wirksam hinsichtlich der Reduktion erhöhter GC- sowie LDL-C-Konzentrationen und reduzieren das kardiovaskuläre

Risiko (Bazzano et al. 2003; Lairon et al. 2005). Des Weiteren sollen über die Ernährung täglich nicht mehr als 300 mg Cholesterol aufgenommen werden (NCEP ATP III 2002). Tierische Lebensmittelprodukte wie fettreiche Wurstwaren oder Butter sind besonders cholesterolreich.

Hinsichtlich der Aufnahme von Nahrungscholesterol kann zwischen Hyperrespondern und Hyporespondern unterschieden werden. Hyperresponder verfügen über eine hohe Cholesterolabsorption, weshalb beim Verzehr von cholesterolreichen Nahrungsmitteln die Cholesterolwerte ansteigen (Lecerf & Lorgeril 2011). Hyporesponder sind schlechte Cholesterolabsorber und die Zufuhr von Nahrungscholesterol beeinflusst nicht die Cholesterolspiegel im Plasma. Dies erklärt, weshalb eine cholesterolarme Ernährungsweise individuell von unterschiedlichem Erfolg geprägt ist. Dennoch ist ein Lebensstil mit einer gesunden, ballaststoffhaltigen Ernährung und regelmäßiger Bewegung zu empfehlen.

2.3.2 Medikamentöse Therapie

Falls die lipidsenkenden Ziele durch eine Ernährungsumstellung und die Änderung des Lebensstils nicht erreicht werden, wird zusätzlich eine medikamentöse Therapie empfohlen. Hierzu zählt beispielsweise die Behandlung mit Gallensäurekomplexbildnern (Anionenaustauscherharze), Fibraten oder Nikotinsäure (Alwaili et al. 2009). Die aktuelle Standardtherapie bildet die Einnahme von Statinen.

Statine und ihre Wirkung

Im Jahr 1976 veröffentlichte der japanische Biochemiker Akira Endo die lipidsenkende Wirkung des ersten Statins Mevastatin, welches aus dem Pilz *Penicillium citrinum* isoliert wurde (Endo et al. 1976; Goswami et al. 2012). Aufgrund von kanzerogenen Nebenwirkungen sowie der Zerstörung von Muskelzellen wurde Mevastatin als Arzneimittel nicht zugelassen (Simons 2003). Die Firma Merck & Co. identifizierte 1978 Lovastatin (auch bekannt als Mevinolin) als weitere cholesterolsenkende Substanz, welches von Schimmelpilzen wie *Aspergillus terreus* oder *Monascus ruber* produziert wird (Endo et al. 1976; Simons 2003; Goswami et al. 2012). Aufgrund der in Tierstudien und klinischen Studien nachgewiesenen pharmakologischen Wirkung sowie Sicherheit erhielt Lovastatin 1987 die Genehmigung der Food and Drug Administration (FDA) (Goswami et al. 2012). Unter dem Namen Mervacor wurde es als erstes Statin zur Behandlung von Hypercholesterlämie eingesetzt (Simons 2003). Weitere Statine wie Simvastatin, Atorvastatin, Fluvastatin oder Rosuvastatin wurden von unterschiedlichen Pharmaunternehmen entwickelt. Diese Arzneistoffe lassen sich in natürliche Statine wie Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin und synthetische Statine wie Fluvastatin oder Atorvastatin unterteilen (Goswami et al. 2012).

Bei Hypercholesterolämie führt die medikamentöse Behandlung mit Statinen zur Senkung erhöhter Cholesterolverte. Während der endogenen Cholesterolsynthese wird HMG-CoA mittels der HMG-CoA-Reduktase zu Mevalonat reduziert. Statine wie Atorvastatin besitzen in ihrer Struktur eine Hydroxycarbonsäure (Abbildung 10). Diese Gruppe ist strukturell mit HMG-CoA vergleichbar, sodass bei Einnahme der Statine die HMG-CoA-Reduktase kompetitiv gehemmt wird (Goswami et al. 2012).

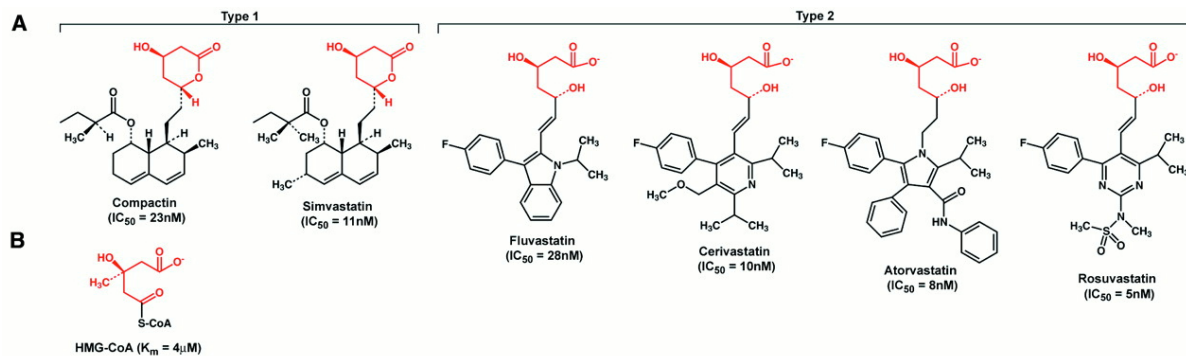


Abbildung 10: Strukturformeln verschiedener Statine im Vergleich zu HMG-CoA (Istvan & Deisenhofer 2001)

In der Struktur von Lovastatin, Compactin und Simvastatin befindet sich ein Lactonring (Abbildung 10 und 11), welcher inaktiv ist und im menschlichen Organismus mittels der enzymatischen Hydrolyse in die biologisch aktive Hydroxysäure umgewandelt wird (Istvan & Deisenhofer 2001; Samiee et al. 2003). Aufgrund der kompetitiven Hemmung durch die Hydroxysäure kann HMG-CoA nicht an die HMG-CoA-Reduktase binden (Goswami et al. 2012). Die Deacylierung von HMG-CoA zu Mevalonat wird unterbrochen und die endogene Cholesterolsynthese verringert sich. In den Zellen entsteht ein Mangel an freiem Cholesterin, weshalb sich die Synthese der LDL-Prorezeptoren erhöht. Über den LDL-Rezeptorweg werden vermehrt exogene LDL-Partikel aufgenommen und die LDL-C-Konzentration im Serum sinkt (vgl. Kapitel 2.2.1.3).

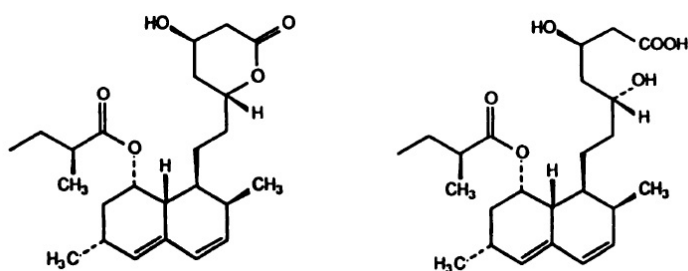


Abbildung 11: Strukturformeln von Lovastatin: Lactonform und Hydroxysäureform (Duggan et al. 1989)

Je nachdem mit welchem Statin die Behandlung erfolgt, kann es bei einer Dosierung von 5 mg/Tag bis 80 mg/Tag und bei einem durchschnittlichen LDL-C-Ausgangsspiegel von 185,6 mg/dl zu einer Reduktion der LDL-C-Spiegel um 10% bis 60% kommen (Law et al. 2003; Pella et al. 2005; Scheitz et al. 2014). Es besteht eine Dosis-Wirkungsbeziehung. Die tägliche Einnahme von niedrig-dosierten Statinen (wie 5 mg Atorvastatin, 10 mg Pravastatin oder 10 mg Simvastatin) führt zu einer LDL-C-Senkung von 24% bis 29% (Khang 2016). Mitteldosierte Statine (wie 20 mg/Tag Atorvastatin oder 20 mg/Tag sowie 40 mg/Tag Simvastatin) reduzieren die LDL-C-Konzentrationen um 32% bis 42%. Die Behandlung mit hochdosierten Statinen (wie 40 mg/Tag sowie 80 mg/Tag Atorvastatin oder 20 mg/Tag Rosuvastatin) erzielt eine LDL-C-Abnahme um 47% bis 59% (Pedersen & Tobert 1996; Davidson et al. 1997; Khang et al. 2016). Neben der Cholesterolsenkung sind bei einer Statintherapie pleiotrope Effekte aufgetreten. Hierzu zählen die Verbesserung der endothelialen Dysfunktion, antithrombotische und antioxidative Effekte, anti-inflammatorische Eigenschaften und die Stabilisierung des atherosklerotischen Plaques (Davignon 2004; Pella et al. 2005; Corsini et al. 2007). Somit kommt insgesamt eine kardioprotektive Wirkung der Statine zustande.

Die medikamentöse Therapie mit Statinen führt zur Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen, tödlichen Herzinfarkten sowie der Gesamtmortalität (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group 1994; Law et al. 2003; Zhou et al. 2006; Delahoy et al. 2009; Baigent et al. 2010; Chan et al. 2011; Preiss et al. 2015). An der Scandinavian Simvastatin Survival Study Group nahmen 4444 Probanden im Alter von 35 bis 70 Jahren teil, die vor Studienbeginn an Angina pectoris oder einem Herzinfarkt erkrankten (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group 1994). Alle Studienteilnehmer sollten eine lipidsenkende Ernährungsweise einhalten und täglich entweder ein Placebo oder 10 mg bis 40 mg Simvastatin einnehmen. Nach einer Studiendauer von 5 Jahren reduzierte sich in der Simvastatin-Gruppe der GC-Wert um 25%, der LDL-C-Spiegel um 35%, die TG-Werte um 9% und die HDL-C-Konzentration stieg um 8%. Weiterhin sank das relative Risiko für das Auftreten des Infarktodes (-42%), von Herzkomplikationen (-34%) und für die Gesamtmortalität (-30%) (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group 1994). In der LIPID-Studie nahmen Probanden im Alter von 65 bis 75 Jahren, die bereits an einem Herzinfarkt oder instabiler Angina erkrankt waren, über 6 Jahre täglich 40 mg Pravastatin ein (Hunt et al. 2001). Dies führte zur Reduktion von Schlaganfall (-12%), Herztod (-24%), tödlichem und nicht-tödlichem Herzinfarkt (-26%). Ebenso konnten in der Primärprävention erhöhte Cholesterolvereinerungen sowie das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse durch die Statinbehandlung gesenkt werden (Downs et al. 1998; Tonelli et al. 2011; Minder et al. 2013).

Häufige Nebenwirkungen der Statinbehandlung sind Verletzungen der Skelettmuskulatur, d.h. Muskelkrämpfe, Myopathien, Myalgien, Myositis und Anstieg der Transaminasen sowie

Creatinkinasewerte (Thompson et al. 2003; Jacobson 2008; Thompson et al. 2016). Im schlimmsten Fall tritt mit einer Häufigkeit von 0,01% eine Rhabdomyolyse auf (Jacobson 2008). Die Inzidenz der Statin-assoziierten Muskelsymptome liegt bei 10% bis 25% (Bruckert et al. 2005; Cohen et al. 2012). Weitere Statin-assoziierte Symptome sind beispielsweise erhöhte Leberenzymwerte, Nierenschädigungen, Störung der Sexualfunktion, Schlafstörung, interstitielle Pneumopathie, Depression und Diabetes mellitus (Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration et al. 2016; Thompson et al. 2016).

2.3.3 Lebensmittelinhaltsstoffe

Ausgewählte Lebensmittelinhaltsstoffe wie Phytosterole, Antioxidantien oder rot fermentierter Reis haben eine lipidsenkende Wirkung (Tabelle 2). Diese in Lebensmittel vorkommenden Inhaltsstoffe beeinflussen verschiedene Mechanismen, indem sie beispielsweise die endogene Cholesterolsynthese (v.a. der HMG-CoA-Reduktase) inhibieren, die Aktivität des LDL-Rezeptors erhöhen oder die intestinale Cholesterolsorption verringern.

Tabelle 2: Lebensmittelinhaltsstoffe und deren cholesterolsenkende Wirkung (nach: Barbagallo et al. 2015)

Lebensmittel (-inhaltsstoff)	LDL-Cholesterolsenkender Effekt
Policosanol	ca. 25%
Polyphenole	bis zu 30%
Knoblauch	9% bis 12%
Phytosterole	ca. 25%
Rot fermentierter Reis	20% bis 30%

Einfluss durch Phytosterole und -stanole:

In veresterter Form haben Phytosterole und -stanole eine cholesterolsenkende Wirkung, indem sie die Aufnahme von Cholesterol im Darm kompetitiv hemmen (Ostlund, JR 2004). Bei einer Zufuhr von 1,5 g bis 3,0 g pro Tag kann der LDL-C-Spiegel um 8% bis 18% in hypercholesterolämischen Probanden gesenkt werden (Laitinen & Gylling 2012; Amir Shaghghi et al. 2013; Gylling et al. 2014). Phytosterole und -stanole werden häufig Margarinen, fettarmem Joghurt, Orangensaft oder Müsliriegeln beigefügt (Abumweis et al. 2008).

Einfluss durch Antioxidantien

Antioxidative und fettlösliche Substanzen wie Vitamin E oder β -Carotin reichern sich in den LDL-Lipoproteinen an, wodurch die Oxidation vermindert wird (NCEP ATP III 2002; Leitzmann & Elmadfa 2015). Interventionsstudien, die einen hohen Verzehr an Obst und Gemüse vorschrieben, wiesen ein vermindertes Risiko für HKH nach. Allerdings konnte dieser Effekt mit isolierten Antioxidantien, d.h. durch die Einnahme von Vitaminpräparaten, nicht beobachtet werden (Vivekananthan et al. 2003).

2.3.4 Rot fermentierter Reis

Rot fermentierter Reis (RFR) ist in vielen asiatischen Ländern ein traditionelles Lebensmittel und eine beliebte Zutat für die Zubereitung von Fisch-, Soja- sowie Fleischgerichten wie die Pekingente oder für die Herstellung von Reiswein (Wang et al. 1997; Heber et al. 1999; Bogsrud et al. 2010). Während der Ming-Dynastie wurde der RFR zudem verwendet, um die Verdauung sowie die Blutzirkulation zu verbessern (Ma et al. 2000; Wang & Lin 2007). Nach Angabe von Heber et al. (1999) und Lin et al. (2005) werden in Asien täglich ca. 14 g bis 55 g pro Person vom traditionellen RFR verzehrt (Heber et al. 1999; Lin et al. 2005). Hierbei dient der RFR weniger als Beilage, sondern eher als Farb-, Geschmacks- sowie Konservierungsstoff für Speisen und Getränke (Wang & Lin 2007).



Abbildung 12: Rot fermentierter Reis (Lee et al. 2006)

Die Herstellung des RFR (Abbildung 12) erfolgt unter kontrollierten Temperaturen sowie Wachstumsbedingungen durch die zweiwöchige Fermentation von weißem Reis *Oryza sativa* mit Hefeschimmelpilzen wie *Monascus purpureus* (Wang et al. 1997; Li et al. 2004; Wang & Lin 2007). RFR besteht vor allem aus Stärke (ca. 73,4%), Proteinen (ca. 5,8% bis 14,7%), Wasser (ca. 6%), Fettsäuren (ca. 1,1% bis 2,8%), Pigmenten (ca. 0,3%) (Ma et al. 2000; Li et al. 2005). Zu den Hauptpigmenten zählen Rubropunctamin und Manascorubramin, welche den

roten Farbstoff bilden. Rubropunctatin und Monascorubin gehören zu den orange-roten Pigmenten und Monascin sowie Ankaflavin sorgen für eine gelbe Farbe (BLANC et al. 1994; Wang et al. 2004; Wang & Lin 2007). Neben den rötlichen Farb- und Geschmacksstoffen entstehen während des Fermentationsprozesses auch unterschiedliche Mengen an bioaktiven Substanzen wie beispielsweise Monacoline, Citrinin und weitere Stoffe des Sekundärstoffwechsels wie Monankarine, Monascodilon oder Ankalakton (Ma et al. 2000; Wang & Lin 2007; SKLM 2012). Im RFR sind mindestens 14 Monacoline enthalten einschließlich Monacolin K, J, L, M und X, deren Hydroxysäuren sowie Compactin, Dehydromonacolin K, Dihydromonacolin L und 3 α -hydroxy-3,5-dihydromonacolin L (Li et al. 2004; Wang & Lin 2007). Die verschiedenen Monacolinformen hemmen die Aktivität der hepatischen HMG-CoA-Reduktase und vermindern hierdurch die endogene Cholesterolsynthese (Endo et al. 1985a; Endo et al. 1985b; Endo A. 1979; Alberts et al. 1980; Heber et al. 1999). Aufgrund des intrazellulären Cholesterolmangels wird die Synthese der LDL-Prorezeptoren erhöht. Über den LDL-Rezeptorweg werden vermehrt zirkulierende LDL-Partikel aufgenommen und es kommt zur Senkung des Cholesterolspiegels im Plasma (Lin et al. 2005). Der **Hauptwirkstoff** ist hierbei **Monacolin K**, welches mit Lovastatin strukturell identisch ist (Hong et al. 2008) (Abbildung 13).

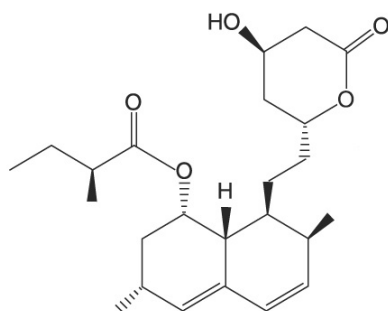


Abbildung 13: Strukturformel von Monacolin K (Gordon & Becker 2011)

Interventionsstudien zeigten, dass Inhaltsstoffe aus RFR hypocholesterolämische Eigenschaften besitzen (Heber et al. 1999; Lin et al. 2005; Barrat et al. 2013). Weiterhin wurde durch die Einnahme von RFR pleiotrope Effekte – wie die Reduktion von CRP, Interleukin-6, Endothelin-1 und die Verbesserung der endothelialen Funktion – nachgewiesen (Liu et al. 2003; Zhao et al. 2004; Li et al. 2005; Li et al. 2007; Affuso et al. 2010). Neben den Monacolinen und deren Hydroxysäure-Formen sind im RFR Ballaststoffe, einfach ungesättigte Fettsäuren, Pflanzensterole, Isoflavone und Isoflavonglykoside enthalten (Wang et al. 1997; Ma et al. 2000; Li et al. 2004). Substanzen wie Ballaststoffe und Pflanzensterole unterstützen einen cholesterolsenkenden Effekt (Brown et al. 1999; Vanstone et al. 2002) und könnten im RFR synergetisch wirken (Wang et al. 1997; Halbert et al. 2010; Gordon & Becker 2011). Von

allen Bestandteilen ist Monacolin K der Hauptwirkstoff im RFR und vor allem für die Senkung der Cholesterolverwerte verantwortlich. Die Konzentration von Monacolin K ist im Vergleich zu allen Monacolinformen 10-mal höher (Heber et al. 1999; Ma et al. 2000). Monacoline bestehen aus einer Lacton- und Hydroxysäureform (Li et al. 2004). Hierbei ist die Hydroxysäure von beispielsweise Monacolin K die aktive Form. Die Bioverfügbarkeit und die pharmakologische Wirkung von Monacolin K sind daher vom Verhältnis der Lacton- und Hydroxysäureform abhängig (SKLM 2012).

Während des Fermentationsprozesses kann in Abhängigkeit vom *Monascus*-Stamm unterschiedlich viel Citrinin entstehen (Wang et al. 2004; Pisareva et al. 2005; Wang & Lin 2007). Dieses Mykotoxin besitzt eine nephro- und hepatotoxische Wirkung (Heber et al. 2001; Bennett JW 2003; Flajs & Peraica 2009). In Tiermodellen wurden zudem embryotoxische, fetotoxische sowie teratogene Eigenschaften nachgewiesen (Flajs & Peraica 2009). Je nach Herstellungsverfahren befindet sich in einer 600 mg Kapsel mit RFR 14 µg bis 114 µg Citrinin (Heber et al. 2001; Gordon et al. 2010). Insofern die Verzehrempfehlung der jeweiligen RFR-Produkte eingehalten wird, kann es somit zur erhöhten Aufnahme von täglich 28 µg/Tag bis 228 µg/Tag Citrinin kommen (Gordon et al. 2010). Die EFSA legte 2012 einen Höchstwert von täglich 0,2 µg/kg Körpergewicht fest, sodass eine Nephrotoxizität ausgeschlossen werden kann (European Food Safety Authority (EFSA) 2012). Aufgrund der nicht ausreichenden Datenlage ist bei diesem Wert ein kanzerogener sowie genotoxischer Effekt möglich. Für Nahrungsergänzungsmittel, die auf RFR basieren, wurde in der Verordnung (EU) Nr. 212/2014 ein Höchstgehalt von 2 mg/kg Citrinin bestimmt (Europäische Union 2014). Mittlerweile wurden *M. purpureus* Stämme identifiziert, die wenig Citrinin produzieren (Wang et al. 2004; Chen & Hu 2005). Während der Fermentation mit *M. purpureus* N 301 entsteht 0,23 mg/kg Citrinin und mit *M. purpureus* N 310 kommt es zur Bildung von 0,27 mg/kg Citrinin (Wang et al. 2004).

In China ist RFR als Lebensmittelzusatzstoff zulässig und in Japan werden die Pigmente des Rotschimmelreisstammes in Lebensmitteln verwendet (SKLM 2012). In den USA gelten RFR-Produkte aufgrund ihres pharmakologischen Effektes laut FDA als ungeprüftes Arzneimittel (SKLM 2012). In der EU ist RFR als Lebensmittelzusatzstoff nicht zugelassen, allerdings kann es als Nahrungsergänzungsmittel bzw. als Bestandteil einer Nährstoffkombination angewendet werden, um Cholesterolkonzentrationen zu reduzieren (SKLM 2012). Für jegliche weitere Anwendung beispielsweise in balanzierten Diäten muss eine Zustimmung der Novel Food Verordnung vorliegen (EUROPEAN COMMISSION 2010). Die EFSA stellte 2011 fest, dass eine tägliche Aufnahme von 10 mg Monacolin K aus rot fermentiertem Reis zur Aufrechterhaltung eines normalen LDL-C-Plasmaspiegels in hypercholesterolemischen

Personen beiträgt (European Food Safety Authority (EFSA) 2011). Basierend auf den doppelblinden, placebokontrollierten Interventionsstudien von Heber 1999 und Lin 2005 ist eine Ursache-Wirkungsbeziehung zwischen dem Gehalt an Monacolin K aus RFR und der Aufrechterhaltung der LDL-C-Konzentration zu erkennen, weshalb dieser Health Claim verabschiedet wurde (Heber et al. 1999; Lin et al. 2005). Aufgrund des variierenden Citriningehaltes und der mit Lovastatin (10 mg/Tag) vergleichbaren pharmakologischen Wirkung werden RFR-Produkte mit 10 mg/Tag Monacolin K vom Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) und Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) als nicht sicheres Lebensmittel beurteilt (BVL/BfArM 2016). Eine Einstufung als Arzneimittel wird für RFR mit einem Gehalt von 10 mg Monacolin K empfohlen (BVL/BfArM 2016). Weiterhin wurde festgestellt, dass RFR-Produkte mit bereits 5 mg/Tag Monacolin K eine pharmkologische Wirkung besitzen (BVL/BfArM 2016). Laut aktueller Rechtsprechung sind in Deutschland Lebensmittel und Lebensmittelzusatzstoff mit einem Gehalt von 10 mg/Tag Monacolin K nicht zugelassen. Dosierungen von 3 mg/Tag bis 4 mg/Tag sind hingegen lebensmittelrechtlich zulässig.

Studienlage zum rot fermentierten Reis

Eine Übersicht über bisherige Interventionsstudien mit RFR-Präparaten und der hypocholesterolämische Wirkung ist in Tabelle 3 (folgende Seite) dargestellt.

Diese bisherigen Studien verfügten in der Regel über ein Studienkollektiv von 40 Probanden bis 80 Probanden und verliefen über einen Zeitraum von meistens 8 bis 12 Wochen (Tabelle 3). Bei einer täglichen Einnahme von RFR mit einem Gehalt von 6 mg bis 11 mg Monacolin K sanken erhöhte LDL-C-Konzentrationen um 21% bis 30% und die GC-Spiegel um 12,5% bis 23% (Heber et al. 1999; Halbert et al. 2010; Cicero et al. 2013). Die TG-Werte reduzierten sich um 7% bis 34% und die HDL-C-Konzentrationen erhöhten sich in den meisten Studien oder blieben unverändert (Becker et al. 2009; Bogsrud et al. 2010; Verhoeven et al. 2013).

Tabelle 3: Übersicht einiger bisheriger Interventionsstudien mit rot fermentiertem Reis

n	Studien- dauer	Menge an RFR (Monacolin K)	Reduktion LDL-C	Reduktion GC	Reduktion TG	Anstieg HDL-C	Autor
324	8 Wochen	1200 mg/T (k.A.)	30,9%	22,7%	34,1%	19,9%	(Wang et al. 1997)
83	12 Wochen	2400 mg/T (7,50 mg/T)	21,9%	16,0%	7,0%	k.U.	(Heber et al. 1999)
119	24 Wochen	k.A. (6,00 mg/T)	23,0%	16,0%	13,0%	2,0%	(Xu et al. 2000)
50	6 Wochen	1200 mg/T (k.A.)	28,3%	18,8%	31,1%	17,4%	(Zhao et al. 2004)
79	8 Wochen	1200 mg/T (11,40 mg/T)	27,7%	21,5%	15,8%	k.U.	(Lin et al. 2005)
79	8 Wochen	1200 mg/T (11,40 mg/T)	26,3%	20,4%	k.A.	k.A.	(Huang et al. 2007)
62	24 Wochen	3600 mg/T (6,12 mg/T)	21,3%	14,9%	k.U.	k.U.	(Becker et al. 2009)
43	12 Wochen	4800 mg/T (9,96 mg/T)	30,2%	23,0%	7,8%	-3,8%	(Halbert et al. 2010)
42	16 Wochen	k.A. (7,20 mg/T)	23,0%	15,5%	10,9%	5,6%	(Bogsrud et al. 2010)
25	4 Wochen	k.A. (10,00 mg/T)	22,0%	12,5%	k.U.	k.U.	(Cicero et al. 2013)
52	8 Wochen	k.A. (10,05 mg/T)	22,2%	14,6%	13,8%	3,0%	(Verhoeven et al. 2013)

n: Anzahl der Probanden; RFR: rot fermentierter Reis; LDL-C: LDL-Cholesterol; GC: Gesamtcholesterol; TG: Triacylglycerole; HDL-C: HDL-Cholesterol; T: Tag; k.A.: keine Angabe; k.U.: kein Unterschied

Diese Änderungen der Lipidparameter konnten zudem über einen längeren Zeitraum beobachten werden. Die China Coronary Secondary Prevention Study (CCSPS) verlief über eine Studiendauer von 4,5 Jahren und 4870 Probanden nahmen hieran teil (Lu et al. 2008). Die Einnahme von 10 mg/Tag bis 12,8 mg/Tag Monacolin K führte zur Abnahme der LDL-C-Werte um 20,4% und der GC-Konzentrationen um 13,1%. Neben der cholesterolsenkenden Wirkung konnte in einem Teilkollektiv, welches aus älteren Probanden mit einem vorausgegangenem Herzinfarkt bestand, eine Reduktion des Risikos für koronare Ereignisse um 38,8% beobachtet werden (Li et al. 2009). Des Weiteren sank in der mit RFR behandelten Gruppe das Risiko für nicht-fatalen Herzinfarkt um 53,4% und das Risiko für KHK um 29,2% (Li et al. 2009). Die Metaanalyse von Liu et al. (2006) und Shang et al. (2012), in der insgesamt über 100 chinesische Interventionsstudien ausgewertet wurden, ergaben ebenfalls, dass durch die Einnahme von RFR-Präparaten erhöhte Cholesterolvereinerungen sowie das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse gesenkt werden konnten (Liu et al. 2006; Shang et al. 2012). Allerdings wurde die niedrige methodische Qualität dieser Studien kritisiert, da Informationen hinsichtlich Randomisierung, Verblindung, Studienabbruch oder der Anwendung der ITT-Analyse fehlten (Liu et al. 2006; Shang et al. 2012).

Neben RFR-Produkten, die einen Monacolin K-Gehalt von 6 mg/Tag bis 11 mg/Tag aufwiesen, konnten ebenso RFR-Präparate mit einer verhältnismäßig geringen Monacolin K-Dosis eine cholesterolsenkende Wirkung erzielen. Interventionsstudien, deren Probanden RFR-Produkte mit einer Dosis von 3 mg Monacolin K zu sich nahmen, zeigten eine Reduktion des LDL-C-Spiegels um 21% bis 31% (Affuso et al. 2010; Ruscica et al. 2014; Marazzi et al. 2015). Hierbei wurden jedoch Nährstoffkombinationen aus RFR und weiteren cholesterolsenkenden Wirkstoffen wie Berberine oder Policosanole verwendet. Daher ist unklar, ob der lipidsenkende Effekt durch die geringe Dosierung an Monacolin K, einer anderen cholesterolsenkenden Substanz oder durch die Kombination aller lipidsenkenden Inhaltsstoffe verursacht wurde.

2.4 Therapiekonzepte bei Hyperhomocysteinämie

Niedrige Hcy-Werte sind mit körperlicher Bewegung, gemäßigttem Alkoholkonsum sowie einer gesunden Ernährung assoziiert (Refsum et al. 2006). Insbesondere letzteres führt zu einer guten Versorgung mit B-Vitaminen, welche wichtige Cofaktoren im Hcy-Metabolismus sind. Die Hauptursache für die Entstehung der HHcy ist ein Vitaminmangel, welcher beispielsweise über einen Polymorphismus des Gens für die MTHFR entsteht (Tchantchou 2006). Es kommt zu einem Mangel an 5-Methyl-THF. Somit wird Hcy nicht zu Methionin remethyliert, der Hcy-Spiegel steigt und die Bildung von SAM ist vermindert (Tchantchou 2006). Ein Defizit der Cystathionin- β -Synthase führt ebenfalls zur Erhöhung der Hcy-Konzentrationen, da die Umwandlung von Hcy zu Cystathionin und schließlich zu Cystein reduziert ist (Tchantchou 2006; Beard, JR & Bearden 2011). Eine weitere Ursache ist eine vitaminarme Fehlernährung, sodass die Versorgung mit den B-Vitaminen mangelhaft ist.

2.4.1 Vitamin B-Komplex

In zahlreichen Studien wurde nachgewiesen, dass die zusätzliche Einnahme von Folsäure, Vitamin B₆ und B₁₂ (Vitamin B-Komplex) zu einer Senkung der erhöhten Hcy-Werte um 12% bis 31% führt (Schnyder et al. 2002; Toole et al. 2004; Lonn et al. 2006; House et al. 2010; Bostom et al. 2011; Ghanbari et al. 2016). In der Nurses' Health Study wurden Frauen ohne Vorerkrankungen über einen Zeitraum von 14 Jahren untersucht (Rimm et al. 1998). Ziel war es, den Zusammenhang zwischen der Einnahme von Folsäure sowie Vitamin B₆ und dem Auftreten nicht tödlicher Herzinfarkte sowie tödlicher KHK zu untersuchen. Aufgrund einer hohen und regelmäßigen Vitamineinnahme von Folsäure sowie Vitamin B₆ konnte das KHK-Risiko um 24% gesenkt werden (Rimm et al. 1998). Die täglich empfohlene Zufuhrmenge lag zum damaligen Zeitpunkt bei 180 μ g/Tag für Folsäure und bei 1,6 mg/Tag für Vitamin B₆. Obwohl diese Zufuhrmenge überschritten wurde, konnte festgestellt werden, dass die Aufnahme beider B-Vitamine ein präventives Potenzial hinsichtlich des Auftretens kardiovaskulärer Erkrankungen besitzt (Rimm et al. 1998). Weitere Studien wiesen ein vergleichbares Ergebnis nach. Die regelmäßige Einnahme von Multivitamin-Präparaten, welche 1,8 mg bzw. 10 mg Vitamin B₆, 400 μ g bzw. 1 mg Folsäure und 3 μ g bzw. 400 μ g Vitamin B₁₂ beinhalteten, ist mit einer verminderten Herzinfarktinzidenz assoziiert (Schnyder et al. 2002; Holmquist et al. 2003; Rautiainen et al. 2010). Je länger die Vitamine (mindestens 5 Jahre) eingenommen wurden, desto geringer war das Risiko (Rautiainen et al. 2010).

Die Intima-Media-Dicke-Messung ist eine bewährte Methode um atherosklerotische Gefäßveränderungen zu erkennen. Mittels dieser Methode wurde nachgewiesen, dass die Einnahme von Folsäure sowie in Kombination mit den Vitaminen B₆ und B₁₂ die Dicke der

Halsschlagader in einem Zeitraum von ein bis drei Jahren reduzierte (Till et al. 2005; Hodis et al. 2009; Ntaios et al. 2010).

Die Einnahme des Vitamin-B-Komplexes senkt erhöhte Hcy-Werte im Plasma und reduziert signifikant das Auftreten von Schlaganfällen. Mehrere Studien wiesen diesen präventiven Effekt nach (Wang et al. 2007; Lee et al. 2010; Ji et al. 2013). In einer Metaanalyse mit 13 randomisiert, kontrollierten Studien wurde festgestellt, dass eine Folsäure-Zufuhr in der Primärprävention die Schlaganfall-Vorkommnisse um 11% reduziert. Bei einer kombinierten Gabe von Folsäure mit Vitamin B₆ sowie B₁₂ minderte sich das Risiko um 17% (Lee et al. 2010). In der Studie HOPE-2 nahmen 5522 Studienteilnehmer täglich 2,5 mg Folsäure und 50 mg Vitamin B₆ sowie 1 mg Vitamin B₁₂ zu sich (Saposnik et al. 2009). Hierdurch reduzierten sich die Hcy-Werte und das Schlaganfall-Risiko um 25%. Weiterhin wurde festgestellt, dass dieser Effekt der Vitamintherapie vor allem bei Probanden größer war, die unter 69 Jahre alt waren, eine unbehandelte Hypercholesterolämie oder erhöhte Hcy-Konzentrationen aufwiesen (Saposnik et al. 2009).

Der Vitamin B-Komplex reduziert erhöhte Hcy-Spiegel im Plasma und trägt somit zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen sowie Schlaganfall bei (Schnyder et al. 2002; Wang et al. 2007; Qin et al. 2013). Allerdings gibt es Studien, die diesen Zusammenhang nicht nachweisen (Bonna et al. 2006; Ebbing et al. 2008; Mann et al. 2008; Armitage et al. 2010). Durch die Vitamin B-Zufuhr konnte zwar ein Hcy-senkender Effekt festgestellt werden, jedoch hatte diese Reduktion keinen Einfluss auf die endotheliale Dysfunktion, Hyperkoagulation und somit auf die Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen (Faeh et al. 2006; Mangge et al. 2014). Ebenso wurde in großen klinischen Vitaminstudien das präventive Potenzial der B-Vitamine trotz der Hcy-senkenden Wirkung nicht nachgewiesen (Lonn et al. 2006; Jamison et al. 2007; Albert et al. 2008; Armitage et al. 2010). In diesen Studien stand vor allem die Sekundär- sowie Tertiärprävention im Mittelpunkt. Beispielsweise konnten in der VISP-Studie die Hcy-Werte in Schlaganfall-Patienten gesenkt werden (Toole et al. 2004). Allerdings hatte dies während des 2-jährigen Beobachtungszeitraumes keinen Effekt auf die Anzahl der Hirninfarkte.

Ntaios et al. (2009) und Debreceni et al. (2011 und 2014) betrachteten die Ergebnisse sowie Schlussfolgerungen dieser klinischen Vitaminstudien kritisch und fanden Unstimmigkeiten im Studiendesign (Ntaios et al. 2009; Debreceni & Debreceni 2012, 2014). Beispielsweise wurden die Medikamenteneinnahme der Probanden und deren pharmakologische Wirkung nicht berücksichtigt. Sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe nahmen die Studienteilnehmer in verschiedenen Mengen Thrombozytenaggregationshemmer (wie Aspirin, Ticlopidin, Clopidogrel), Statine oder gelegentlich Multivitaminpräparate ein. Da diese

Medikamente und Nahrungs-ergänzungsmittel einen Einfluss auf die kardiovaskuläre Morbidität sowie Mortalität haben, konnte der präventive Effekt des Vitamin B-Komplexes nicht angemessen geprüft werden (Debreceni & Debreceni 2014). Weiterhin unterschieden sich die Studienkollektive der verschiedenen Vitaminstudien. Somit wurde die Wirkung der B-Vitamine auf die Risikoreduktion von Probanden untersucht, die an einem Hirninfarkt (VISP-Studie), an einem akuten Herzinfarkt (NORVIT-Studie), an Diabetes mellitus bzw. einer Gefäßerkrankung (HOPE-2-Studie) oder an einer chronischen Nierenerkrankung (HOST-Studie) erkrankt waren (Toole et al. 2004; Bonaa et al. 2006; Lonn et al. 2006; Jamison et al. 2007). Die Ergebnisse, welche im Rahmen der Sekundär- sowie Tertiärprävention erzielt wurden, sind zudem nicht direkt auf die Primärprävention für kardiovaskuläre Erkrankungen zu übertragen (Debreceni & Debreceni 2014). Des Weiteren waren die Interventionszeiträume der klinischen Vitaminstudien unterschiedlich lang, es wurden verschiedene Vitamindosierungen verwendet und in manchen Studien verzehrten die Teilnehmer im Alltag Getreideprodukte, die bereits mit Folsäure angereichert waren. Ein weiterer kritischer Punkt war die Dauer der Intervention. Die großen klinischen Studien verliefen über einen Beobachtungszeitraum von 2 bis 7 Jahren (Toole et al. 2004; Albert et al. 2008; Ebbing et al. 2008; Mann et al. 2008). Der atherosklerotische Plaque entwickelt sich hingegen über einen Zeitraum von 30 bis 40 Jahren. Laut Smulders und Blom (2011) ist vermutlich ein längerer Beobachtungszeitraum als 8 Jahre erforderlich, um bei Vorliegen einer fortgeschrittenen Atherosklerose die protektive Wirkung der B-Vitamine nachzuweisen (Smulders & Blom 2011). Aus diesen Gründen sind die Erkenntnisse der Vitaminstudien unter Vorbehalt zu bewerten.

2.4.2 Folsäure

Folsäure ist die synthetisch produzierte Form des wasserlöslichen B-Vitamins Folat (Vitamin B₉) und findet in Nahrungsergänzungsmitteln oder auch in Medikamenten Anwendung. Folate werden über den Verzehr tierischer sowie pflanzlicher Produkte aufgenommen. Folatreiche Nahrungsmittel sind u.a. Rinder- und Geflügelleber, Hühnerei sowie Gemüsesorten wie Erbsen, Spargel und Grünkohl (Heseker & Heseker 2015). Weitere Lieferanten sind grüne Blattsalate wie z.B. Spinat, Feld- und Kopfsalat, aber auch Weizenkeime. Da sich die Bioverfügbarkeit von Folat und Folsäure unterscheidet, werden die Mengen für eine bessere Vergleichbarkeit in Folatäquivalente umgerechnet (BfR 2015):

- 1 µg Folat = 1 µg Folatäquivalent und
- 1 µg Folsäure = 0,5 µg Folatäquivalent bzw. 0,6 µg Folatäquivalent bei zeitgleicher Einnahme mit Lebensmitteln.

Laut der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE) liegt die täglich empfohlene Zufuhrmenge für Erwachsene bei 300 µg Folatäquivalenten (Krawinkel et al. 2014). Während die Aufnahme von Fولاتen über Lebensmittel nicht begrenzt ist, existiert für Folsäure ein Grenzwert (BfR 2015). Laut EFSA sollte die tolerierbare Gesamtzufuhrmenge von max. 1000 µg Folsäure pro Tag von Erwachsenen nicht überschritten werden (EFSA 2006).

Die Ergebnisse der Nationalen Verzehrstudie II zeigten, dass Männer mit durchschnittlich 207 µg/Tag und die Frauen mit 184 µg/Tag Folatäquivalente versorgt waren (Nationale Verzehrsstudie II 2008; Krawinkel et al. 2014). Somit wurde die empfohlene Zufuhrmenge nicht erreicht und in Deutschland kann von einer leichten Unterversorgung ausgegangen werden. Eine ausreichende Menge an Folsäure im menschlichen Organismus ist wichtig, da dieses B-Vitamin an vielen Stoffwechselprozessen beteiligt ist. Zum einen ermöglicht es durch die Abgabe einer Methyl-Gruppe die Remethylierung von Hcy zu Methionin, welches schließlich in den Methylgruppendonator SAM umgewandelt werden kann. Zum anderen ist die aktive THF ein wichtiger Kohlenstofflieferant bei der Synthese von beispielsweise Aminosäuren oder der DNA. Während der Schwangerschaft kann es bei Frauen, deren Folsäurestatus zu niedrig ist und die somit erhöhte Hcy-Werte aufweisen, zu Komplikationen, embryonalen Fehlbildungen oder zu einem Neuralrohrdefekt bei Neugeborenen kommen. Daher wird von der DGE eine Einnahme von 400 µg Folsäure vor und während der Schwangerschaft empfohlen (Krawinkel et al. 2014).

Studienlage zu Folsäure

Die Einnahme von 0,5 mg/Tag bis 15,0 mg/Tag Folsäure führt zu einer Senkung erhöhter Hcy-Konzentrationen um 10,9% bis 57,7% (den Heijer et al. 1998; Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. 1998; Righetti et al. 2003; Moat et al. 2006; Zoungas et al. 2006; Guo et al. 2009; Yi et al. 2014; Li et al. 2016). Darüber hinaus ist die Reduktion der Hcy-Werte um 25% bzw. um 3 µmol/l mit einer Abnahme des Risikos für die KHK um 11% bis 16%, für Venenthrombose um 25% und für Schlaganfall um 19% bis 24% assoziiert (Homocysteine Studies Collaboration 2002; Wald et al. 2002). Aufgrund des Hcy-senkenden Effekts wird der Folsäure eine vaskulär-protective Funktion zugeschrieben (Boushey et al. 1995; Hankey & Eikelboom 1999).

Seit 1998 wird dem Mehl in den USA und Kanada 140 µg/100 g Folsäure zugesetzt, um erhöhte Hcy-Werte in der Bevölkerung zu senken. Im Zeitraum von 1998 bis 2002 konnten die Hcy-Konzentrationen, das koronare Risiko sowie die Sterberate für Schlaganfall signifikant vermindert werden (Yang et al. 2006; Bentley et al. 2009). In den USA sank die Mortalität um 2,9% und in Kanada um 5,4% (Yang et al. 2006). Eine Analyse hat ergeben, dass das Zusetzen von 140 µg im Vergleich zu 700 µg Folsäure pro 100 g Getreide zur Abnahme der Herzinfarktinzidenz um 2% bis 14% pro Jahr führen konnte (Bentley et al. 2009). Weiterhin hat

die Einnahme von Folsäure einen präventiven Einfluss auf pAVK. In einer prospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass das Risiko für pAVK bei gesunden Männern um 33% minimiert wurde, wenn sie täglich 840 µg Folsäure zu sich nahmen (Merchant et al. 2003).

Die Reduktion des Hcy-Spiegels resultiert in einer Verbesserung der endothelialen Dysfunktion und des vaskulären oxidativen Stresses (Shirodaria et al. 2007; Moens et al. 2008; Yi et al. 2014). Hierbei ist vor allem 5-MTHF in der Lage, die Stickstoffmonoxid-Synthese und die Bioverfügbarkeit dieser vasoprotektiven Substanz zu erhöhen (Stroes et al. 2000; Shirodaria et al. 2007). Im Tiermodell mindert Folsäure den intravaskulären oxidativen Stress und hemmt die intrazelluläre Bildung von Superoxiden (Das 2003; Shukla et al. 2008; Kolling et al. 2011). Interventionsstudien zeigten, dass die tägliche Einnahme von 0,4 mg oder 5 mg Folsäure zur Verbesserung der endothelialen Funktion führt (Doshi et al. 2001; Moat et al. 2006; Shirodaria et al. 2007; Guo et al. 2009).

Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Folsäure-Aufnahme und dem koronarvaskulären Risiko. Die Folatkonzentration im Serum sowie die Zufuhr von Folsäure über Lebens- und Nahrungsergänzungsmittel verhält sich umgekehrt proportional zu den Hcy-Werten und dem Risiko für Schlaganfall, Stenose und kardiovaskulären Erkrankungen (Selhub et al. 2000; Voutilainen et al. 2001; Bazzano et al. 2002). Demzufolge führt ein Folsäuremangel im Serum zu einer erhöhten Inzidenz an koronarvaskulären Ereignissen. Dies wurde teilweise unabhängig von der Hcy-Konzentration beobachtet (Voutilainen et al. 2001; Voutilainen et al. 2004; Imamura et al. 2010; Qin et al. 2013). Andererseits haben Metaanalysen nachgewiesen, dass die Zufuhr von Folsäure keinen Einfluss auf das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse, Herzinfarkt oder Schlaganfall hat (Bazzano et al. 2006; Clarke et al. 2011; Zhou et al. 2011). In einer aktuellen Metaanalyse von Li et al. (2016) wurde wiederum festgestellt, dass die Einnahme von 0,5 mg/Tag bis 15,0 mg/Tag Folsäure das Risiko für Schlaganfall um 10% und für kardiovaskuläre Erkrankungen um 4% senkt (Li et al. 2016). Von der zusätzlichen Folsäureaufnahme profitierten v.a. Probanden ohne kardiovaskuläre Erkrankungen sowie Studienteilnehmer mit einem niedrigen basalen Folsäurestatus (< 16 nmol/l). Des Weiteren zählten hierzu Probanden, deren Hcy-Spiegel mit einer Differenz von ≥ 5 µmol/l besonders stark abnahm (Li et al. 2016).

3 Material und Methoden

3.1 Ziel der Interventionsstudie und Studiendesign

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde eine randomisierte, placebokontrollierte und doppelblinde Interventionsstudie durchgeführt. Primäres Ziel dieser ernährungsphysiologischen Studie war die Klärung der Frage, inwieweit eine Nährstoffkombination mit 3 mg Monacolin K aus RFR in Kombination mit 200 µg Folsäure sowie Astaxanthin und Coenzym Q10 den LDL-C-Spiegel von hypercholesterolämischen, nicht mit Statinen behandelten Probanden im Vergleich zum Placebo senkt. Zudem sollte ermittelt werden, inwieweit das kombinierte Nährstoffsupplement einen Einfluss auf den Hcy-Spiegel hat und ob weitere laborchemische Parameter des Lipidstoffwechsels verändert werden. Der Verlauf der Zielparameter wurde über eine Studiendauer von zwölf Wochen beobachtet.

In Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki (in der aktuellen Version von Tokio, 2013) wurde die vorliegende Studie geplant und durchgeführt. Zusätzlich fanden bei der Durchführung der Studie die Prinzipien der „Good Clinical Practice“ (GCP) sowie ein für Interventionsstudien mit Lebensmitteln entwickeltes Qualitätssicherungssystem Beachtung. Am 02.06.2014 erhielt die Interventionsstudie ein positives Votum von der Ethikkommission der Ärztekammer Niedersachsen sowie am 18.12.2014 von der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Hessen. Die Registrierung der Studie erfolgte am 03.07.2014 beim Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS) mit der Identifikationsnummer DRKS00006189.

Die Studie wurde am Institut für Lebensmittelwissenschaft und Humanernährung der Leibniz Universität Hannover sowie im TRIAMEDIS Gesundheitszentrum – Eine Einrichtung der Krankenhaus Nordwest GmbH – in Frankfurt am Main durchgeführt. Aufgrund der schubweise erfolgenden Rekrutierungsphase wurden zeitlich versetzt mehrere Teilkollektive einbezogen. In Hannover fand die Ernährungsstudie von Juli 2014 bis Januar 2015 statt und in Frankfurt a.M. begann die Interventionsstudie im Februar 2015 und endete im Mai 2015.

3.2 Studienablauf

Die Studienteilnehmer wurden primär durch Pressemitteilungen in lokalen Tageszeitungen und Anzeigen in kostenlosen Werbezeitungen im Großraum Hannover und Frankfurt a.M. sowie über Aushänge an der Leibniz Universität Hannover gewonnen. Zunächst fand eine telefonische Aufklärung der Interessenten über Inhalt, Ablauf, Anforderungen und Risiken der Studie statt. Die potentiellen Probanden erhielten per Post oder E-Mail eine ausführliche Teilnehmerinformation (Anhang A1), einen Aufnahmefragebogen (Case Report Form (CRF)-Screening, Anhang A2) sowie eine Einwilligung- und Datenschutzerklärung (Anhang A3). Für die Auswahl der einzelnen Studienteilnehmer waren die Ein- und Ausschlusskriterien maßgebend, die sowohl bei der ersten mündlichen Kontaktaufnahme als auch durch den Aufnahmefragebogen sowie einen Laborbefund mit den Blutfettwerten überprüft wurden. Jeder Studienteilnehmer musste alle Einschlusskriterien erfüllen und durfte keines der Ausschlusskriterien aufweisen.

Die ernährungsphysiologische Studie bestand aus einem Screening der potentiellen Probanden und einem zwölfwöchigen Interventionszeitraum mit insgesamt drei Messzeitpunkten (Basisuntersuchung t_0 , Zwischenuntersuchung t_6 nach 6 Wochen und Abschlussuntersuchung t_{12} nach 12 Wochen).

In der **Screeningphase** wurde zunächst die Eignung der Studieninteressenten anhand des Aufnahmefragebogens (CRF-Screening) sowie ihres Lipidprofils ermittelt. Die der Rekrutierung zugrundeliegenden Lipid-Laborwerte (v.a. GC und LDL-C) sollten nicht älter als 12 Monate sein, den Einschlusskriterien der Studie entsprechen und nicht arzneilich behandelt werden. Der Aufnahmefragebogen diente zur Anamnese und klärte neben anthropometrischen Daten (Größe, Gewicht), Vorerkrankungen, Allergien, familiäre Erkrankungen, die Einnahme von Medikamenten sowie Nahrungsergänzungsmitteln und Fragen zum Gesundheitsstatus (Rauchverhalten, Ernährungs- und Bewegungsverhalten). Weiterhin wurden allgemeine Fragen zur Person (Geburtsdatum, Geschlecht, Schulabschluss, Berufstätigkeit) gestellt und die Bereitschaft zur Studienteilnahme geklärt.

Die potentiell geeigneten Teilnehmer wurden zur **Basisuntersuchung t_0** eingeladen, welche zur Ermittlung des Ausgangszustandes des Studienkollektivs vor der Intervention diente. Erfasst wurden hierbei anthropometrische Daten wie Größe, Gewicht, Taillen- und Hüftumfang, Blutdruck sowie Puls. Mittels eines Probandenfragebogens (CRF t_0 , Anhang A4) wurden Fragen zur Einnahme von Medikamenten und Nahrungsergänzungsmitteln, zum aktuellen Gesundheitszustand, zur Verdauung sowie Darmfunktion, zum Bewegungs- und Ernährungsverhalten gestellt. Weiterhin fand eine Nüchternblutabnahme von ca. 50 ml Blut

durch eine/n approbierte/n Ärztin/Arzt statt. Im Vorfeld wurden die Teilnehmer hierfür gebeten, vor jeder Blutuntersuchung eine 12-stündige Nahrungskarenz einzuhalten sowie keine kalorienhaltigen Getränke einzunehmen. Zudem sollte drei Tage vor der Blutabnahme ein normaler Ernährungs- und Lebensstil (keine übermäßigen Mahlzeiten, extremer Alkoholgenuß oder übermäßige sportliche Aktivität) eingehalten werden. Der tatsächliche Einschluss in die Studie erfolgte am Folgetag, sobald die Laborwerte der Basisuntersuchung vorlagen. Nur wenn die LDL-C-Konzentration sowie weitere laborchemische Parameter des Fettstoffwechsels die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, konnte der/die Proband/in an der Studie teilnehmen. Per Postweg erhielten die eingeschlossenen Teilnehmer das Prüfprodukt (Verum oder Placebo). Zudem wurde ihnen der Zeitpunkt des Einnahmebeginns (max. eine Woche nach t_0) sowie die Termine der Zwischen- und Abschlussuntersuchung mitgeteilt.

Während der zwölfwöchigen **Interventionsphase** (Zeit von Einnahmebeginn bis zur Abschlussuntersuchung t_{12}) nahmen die Probanden täglich eine Tablette des Nährstoffsupplements mit rot fermentiertem Reis (Verum) bzw. des identisch aussehenden Scheinproduktes (Placebo) ein. Dies sollte jeweils abends zu der Mahlzeit erfolgen. Die Teilnehmer wurden darauf hingewiesen, dass während der zwölfwöchigen Studiendauer die üblichen Verzehrsgewohnheiten (bspw. der Fischverzehr) sowie sportlichen Aktivitäten beibehalten werden sollen. Während der Intervention sollten möglichst keine Diäten z.B. zur Gewichtsreduktion durchgeführt werden.

Der Ablauf der **Zwischen-** sowie **Abschlussuntersuchung** gestaltete sich vergleichbar zu dem der Basisuntersuchung. Neben der Nüchternblutabnahme sowie der Erfassung verschiedener anthropometrischer Daten wurde auch der aktuelle Gesundheits- und Medikationsstatus sowie die Verträglichkeit und Akzeptanz des Prüfpräparates mithilfe eines Probandenfragebogens (CRF t_6 bzw. CRF t_{12} , Anhang A5) erhoben. Die Zwischenuntersuchung t_6 war angesetzt, um kurzfristige Effekte der Intervention zu dokumentieren, eine Verlaufsbetrachtung zu ermöglichen und die Compliance der Teilnehmer zu erhöhen. Zudem wurde die jeweils benötigte Menge der Prüfprodukte für den nächsten Studienabschnitt an die Teilnehmer ausgegeben.

Jeweils in der Woche vor der Basis- und vor der Abschlussuntersuchung füllten die Probanden ein **3-Tage-Ernährungsprotokoll** aus (Anhang A6).

Die schematische Darstellung des zeitlichen Studienablaufs ist in Abbildung 14 (nächste Seite) dargestellt.

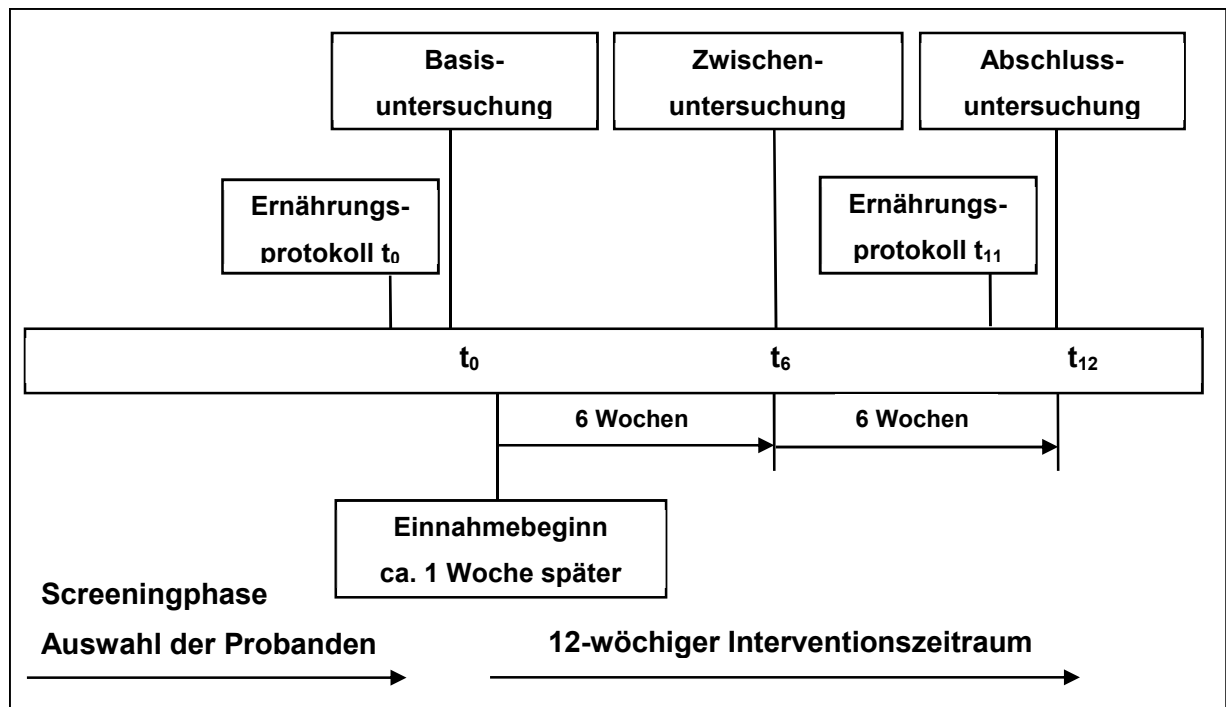


Abbildung 14: Zeitlicher Ablauf der Interventionsstudie mit den entsprechenden Untersuchungen

3.3 Auswahlkriterien der Probanden

Um an der vorliegenden Interventionsstudie teilnehmen zu können, mussten alle Studienteilnehmer die folgenden Einschlusskriterien erfüllen und durften dabei keines der Ausschlusskriterien aufweisen.

3.3.1 Einschlusskriterien

- Einwilligungsfähige Frauen und Männer im Alter von 18 bis 70 Jahren
- LDL-C-Konzentrationen ≥ 160 mg/dl ohne Notwendigkeit einer Statinbehandlung
- schriftliche Einwilligung der Probanden nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung über die Studieninhalte, -anforderungen und Risiken
- Fähigkeit und Bereitschaft der Studienteilnehmer, den Anweisungen des Prüfers zu folgen (Einhalten der Studienbedingungen, Einnahme der Prüfprodukte entsprechend der Vorgabe, etc.)

3.3.2 Ausschlusskriterien

- LDL-C < 160 mg/dl oder ≥ 220 mg/dl
- TG ≥ 400 mg/dl
- Body Mass Index (BMI) > 35 kg/m²
- Blutdruck: > 160 mmHg systolisch oder > 100 mmHg diastolisch
- schwere chronische Erkrankungen (maligne Tumore, manifeste Herz-Kreislauf-erkrankungen (z.B. Angina pectoris, Herzfehler), schwerwiegende Nieren- bzw. Leberinsuffizienz, Lebererkrankungen)
- Einnahme von Insulin aufgrund von Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2
- chronische Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (speziell Dünndarm, Leber, Pankreas) sowie Zustand nach operativen Eingriffen am Gastrointestinaltrakt (z.B. Gastrektomie, Sprue, Enterokolitis, chronische Pankreatitis, Cholestase, Kurzdarmsyndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankungen) → Ausnahme: Blinddarm, Gallenstein-Operation
- Aktive Lebererkrankung oder persistierende Erhöhung der Serum-Transaminasen
- hormonelle Störungen, beispielsweise Morbus Cushing und nicht behandelte Hyperthyreose
- Einnahme eines Statins und/oder Statintherapie in den letzten 3 Monaten vor der Basisuntersuchung
- Einnahme rezeptpflichtiger Lipidsenker inkl. Fibrate, Gallensäurebinder, Ezetimib, Nikotinsäure

-
- Verwendung von Nährstoffsupplementen, die einen Effekt auf den LDL-C-Spiegel und andere Fettstoffwechselfparameter ausüben, z.B.: Supplemente mit Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren, Beta-Glucane (z.B. Hafer), Betain, Ketosan, Glucomannan, Guarharze, Hydropropylmethylzellulose, RFR-Produkte, Ölsäure, Pektine, pflanzliche Sterole/Stanole und deren Ester
 - bevorstehende Medikamenten-Umstellung/Dosisänderung folgender Medikamente: Kortikosteroide (oral), Kontrazeptiva, Hormonersatz-Therapie, Thiaziddiuretika, Betablocker, Antidiabetika
 - Überempfindlichkeit gegen Lovastatin oder gegen einer der Bestandteile des Prüfprodukts (Nährstoffsupplement bzw. Placebo)
 - Myopathie oder ungeklärter Muskelschmerz
 - unzureichende/keine Kontrazeption
 - Schwangerschaft oder Stillzeit
 - Alkohol-, Drogen- und/oder Medikamentenabhängigkeit
 - Verweigerung bzw. Rücknahme der Einwilligung durch den Probanden
 - geplante Umstellung der Ernährung (Diät, Kur usw.), intensives Sporttraining (Kraft oder Ausdauer)
 - geplante Operation in den nächsten 3 Monaten
 - gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie bzw. Teilnahme innerhalb der vergangenen 30 Tage

3.4 Prüfpräparate

3.4.1 Zusammensetzung der Prüfpräparate

Die Prüfpräparate in Form einer Tablette sollten im Interventionszeitraum einmal pro Tag eingenommen werden. Hierbei wurden die Probanden angewiesen, das Präparat mit ausreichend Flüssigkeit – bspw. einem Glas Wasser – abends zur Mahlzeit einzunehmen. Entsprechend der Gruppenzugehörigkeit (Verum oder Placebo) erhielten die Studienteilnehmer folgende Prüfpräparate in einer neutralen Verpackung (Tabelle 4 und Abbildung 15).

Tabelle 4: Zusammensetzung der Prüfprodukte: Verum und Placebo

Inhaltsstoffe	Verum (mg/Tablette)	Placebo (mg/Tablette)
Dicalciumphosphat	304,6	-
zweibasisches Calciumphosphat	-	499
mikrokristalline Cellulose	253,2	318,3
rot fermentierter Reis	200	-
- davon enthalten: Monacolin K	3	-
astaxanthinreiche Grünalgen	20	-
- davon enthalten: Astaxanthin	0,5	-
Magnesiumsalze	8	8,3
Mono- und Diglyceride	8	-
Siliziumdioxid	4	4,1
Coenzym Q10	2	-
Pteroylmonoglutaminsäure	0,2	-
rote Eisenoxide	-	8,3
braune Eisenoxide	-	2
Gesamtgewicht	800	840



Abbildung 15: Verwendetes Prüfprodukt der Interventionsstudie

Das Prüfprodukt mit RFR (Verum) bestand aus ernährungsphysiologisch wirksamen Substanzen sowie technischen Hilfsstoffen: Stabilisatoren wie Dicalciumphosphat und mikrokristalliner Cellulose; pulverisiertem RFR (25%); astaxanthinreichen getrockneten Grünalgen (*Haematococcus pluvialis*) (2,5%); Trennmitteln: Magnesiumsalzen von Speisefettsäuren, Mono- und Diglyceriden von Speisefettsäuren und Siliciumdioxid; Coenzym Q10 (0,25%); Pteroylmonoglutaminsäure (Folsäure). Pro Tablette (1 pro Tag) wurden folgende Dosierungen der ernährungsphysiologisch wirksamen Inhaltsstoffe aufgenommen: rot fermentierter Reis 200 mg (davon Monacolin 3 mg); getrocknete Grünalgen 20 mg (davon Astaxanthin 0,5 mg); Folsäure 0,2 mg; Coenzym Q10 2,0 mg.

Das Placebo enthielt v.a. zweibasisches Calciumphosphat als Füllstoff und mikrokristalline Cellulose als Stabilisator. Weiterhin dienten Magnesiumsalze und Siliziumsalze als Rieselhilfsmittel und die roten sowie braunen Eisenoxide zur Färbung. Somit handelte es sich bei dem Placebo um eine optisch sowie sensorisch identisch gestaltete Tablette, die keine Wirkstoffe enthielt.

Das Prüfprodukt mit RFR enthielt kein Citrinin. Der eingesetzte RFR wurde chargenweise auf den Gehalt von Citrinin geprüft und nur dann zu Herstellung des Nährstoffsupplements freigegeben, wenn er den Spezifikationen entsprach.

3.4.2 Verteilung der Prüfpräparate

Die Verteilung der Prüfpräparate erfolgte randomisiert durch an der Studie unbeteiligte Dritte im 6er-Block (Zuteilungsverhältnis 1:1). Aufgrund des vorgegebenen Block-Systems war die Verteilung der Studienpräparate zwar verblindet, aber dennoch konnten das Geschlecht sowie die LDL-C-Konzentration der Probanden berücksichtigt werden. Hierbei wurden zwei LDL-C-Konzentrationsbereiche (niedriger und höherer LDL-C-Bereich) festgelegt: 160 mg/dl – 189 mg/dl und 190 mg/dl – 220 mg/dl. Die Präparate wurden im 6er-Block auf die vier verschiedenen Subgruppen aufgeteilt (siehe Schema in Tabelle 5). Sobald ein/e Proband/in in die Studie aufgenommen werden konnte, wurde er/sie anhand des LDL-C-Wertes zur Basisuntersuchung t_0 und aufgrund des Geschlechtes der entsprechenden Subgruppe zugeordnet. Waren die ersten sechs Prüfpräparate einer Gruppe vollständig verteilt, wurden die Präparate des nächsten 6er-Blocks ausgehändigt.

Zum Beispiel: Die Prüfpräparate mit der Nr. 1 bis 6 wurden an sechs männliche Probanden vergeben, deren LDL-C-Wert im oberen Bereich zwischen 190 mg/dl – 220 mg/dl lag. Der siebte männliche Proband mit einer LDL-C-Konzentration zwischen 190 mg/dl – 220 mg/dl erhielt daher das Präparat-Kit Nr. 25.

Für alle Studienteilnehmer, Studienbetreuer, Ärzte und das gesamte Studienteam waren die Prüfprodukte verblindet. Nachdem die zwölfwöchige Interventionsstudie, die Dateneingabe

sowie die doppelte Kontrolle abgeschlossen waren, erfolgte die Entblindung der Prüfpräparate.

Tabelle 5: Verteilung der Präparate im 6er-Block auf vier Subgruppen

Präparat-Kit Nr.	Subgruppen
1-6	Männer (190 mg/dl - 220 mg/dl)
7-12	Männer (160 mg/dl - 189 mg/dl)
13-18	Frauen (190 mg/dl - 220 mg/dl)
19-24	Frauen (160 mg/dl - 189 mg/dl)
25-30	Männer (190 mg/dl - 220 mg/dl)
usw.	usw.

3.4.3 Überprüfung der eingenommenen Prüfpräparate (Compliance)

Die Probanden galten als compliant, wenn sie an der Basis- sowie einer weiteren Untersuchung teilnahmen und die Prüfprodukte regelmäßig verzehrten. Eine regelmäßige Einnahme wurde angenommen, wenn die Anzahl vergessener Einnahmen während des gesamten Interventionszeitraumes 10% der einzunehmenden Präparate nicht überschritten. Die Beurteilung der Compliance über die Prüfprodukte erfolgte durch Zählen der zurückgegebenen, nicht verwendeten Tabletten im Verhältnis zur Verzehrempfehlung.

3.5 Erhebungsinstrumente

Tabelle 6 enthält eine Übersicht über die während der gesamten Intervention erhobenen Parameter. **LDL-C** war die **primäre Zielgröße** und die Änderungen der Verum-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe wurden über die gesamte Studiendauer beobachtet. **Sekundäre Zielgröße** war der zu beobachtende Effekt auf **Hcy**. Darüber hinaus wurde als Nebenzielgröße eine Reihe weiterer Parameter (u.a. Parameter des Lipid- und Glukosestoffwechsels, Begleit- und Sicherheitsparameter) bestimmt.

Tabelle 6: Übersicht über die Zielparameter und deren Erhebungszeitpunkte

Parameter	Screening	t ₀	t ₆	t ₁₂
Primäre Zielgröße				
LDL-Cholesterol	X	X	X	X
Sekundäre Zielgröße				
Homocystein		X		X
Nebenzielparameter				
Laborchemische Parameter				
Lipidstoffwechsel-Parameter (Gesamt-, HDL-Cholesterol, Triacylglycerole)		X	X	X
Glukosestoffwechsel-Parameter (Nüchternglukose, Insulin, HbA1c)		X	X	X
Sicherheitsparameter (Creatinkinase, Creatinin, Leberenzyme, Harnsäure, hochsensitives C-reaktives Protein)		X	X	X
Kleines Blutbild (Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, MCH, MCHC, MCV, Thrombozyten)		X	X	X
Anthropometrische Parameter				
Größe		X		
Gewicht		X	X	X
Body-Mass-Index		X	X	X
Taillen- und Hüftumfang		X	X	X
Blutdruck, Puls		X	X	X
Soziodemographische Parameter				
Alter	X			
Geschlecht	X			
Raucherstatus	X			
Gesundheitszustand	X	X	X	X
Medikamenteneinnahme	X	X	X	X
Schulabschluss/berufliche Beschäftigung	X	X	X	X
Weitere interventionsrelevante Parameter				
PROCAM-Score		X	X	X
Verträglichkeit der Produkte			X	X
Unerwünschte Ereignisse			X	X

t₀: Basis-, t₆: Zwischen-, t₁₂: Abschlussuntersuchung

3.5.1 Erhebung der anthropometrischen Daten

Die Bestimmung der anthropometrischen Parameter erfolgte zu allen drei Messzeitpunkten, wobei die Körpergröße einmalig zu Studienbeginn (t_0) erhoben wurde. Die Größe der Probanden (ohne Schuhe) wurde mit einer Messlatte festgestellt. Für die Bestimmung des Körpergewichts waren die Probanden leicht bekleidet und stellten sich ohne Schuhe auf eine geeichte, elektronische Säulenwaage. Mittels Körpergröße und Körpergewicht konnte der BMI für alle drei Untersuchungszeitpunkte berechnet werden:

$$\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \text{Körpergewicht in kg/Körpergröße in m}^2$$

Als Ansatzpunkt für die Messung des Taillenumfangs galt die Mitte zwischen dem unteren Rippenbogen und oberen Beckenkamm. Die breiteste Stelle des Gesäßes war definiert als Hüftumfang. Die Messungen des Taillen- und Hüftumfanges erfolgten am stehenden Probanden in leichter Expiration mit einem horizontal anliegenden Maßband.

Nach einer Ruhephase wurde der Blutdruck am sitzenden Probanden mit Hilfe eines mechanischen Blutdruckmessgerätes sowie Stethoskops (Bosch + Sohn GmbH u. Co. KG, Jungingen, Deutschland) einmal gemessen. Die Ermittlung des Ruhepulses erfolgte mithilfe des Zeige- und Mittelfingers eines Mitgliedes des Studienteams. Die gezählten Pulsschläge nach 15 Sekunden wurden mit der Zahl Vier multipliziert, sodass der Puls in der Einheit Schläge/min angegeben werden konnte.

3.5.2 Bestimmung der biochemischen Parameter

Zur Bestimmung der laborchemischen Parameter erfolgte an den Untersuchungsterminen t_0 , t_6 , und t_{12} eine Nüchternblutabnahme (nach 12-stündiger Nahrungskarenz) an der Armvene der/des Probandin/Probanden durch eine/n approbierte/n Ärztin/Arzt. Die benötigte Gesamtblutmenge (inklusive Rückstellproben) entsprach ca. 50 ml Blut pro Untersuchungszeitpunkt. Die Blutabnahme erfolgte in Serum-, Kalium-Ethylendiamintetraacetat (EDTA)- und Natrium-Fluorid-Monovetten sowie Homocystein-Spezialröhrchen (Fa. Sarstedt, Nürnberg, Deutschland). Bis zur Abholung und zum Transport ins externe Labor wurden die Blutproben kühl ($+4^\circ\text{C}$) und dunkel gelagert. Die Aufbereitung und Analyse der Blutproben wurde durch das Medizinische Versorgungszentrum Hannover (MVZ) der Laborärztlichen Arbeitsgemeinschaft Diagnostik und Rationalisierung e.V. (LADR) durchgeführt. Das MVZ Hannover besitzt eine Akkreditierung der Deutschen Akkreditierungsstelle Chemie GmbH nach DIN EN ISO 15189 (gültig ab April 2013). Bei den eingesetzten Analysemethoden handelte es sich um etablierte und standardisierte klinische sowie biochemische Verfahren (siehe Tabelle 7, nächste Seite).

Tabelle 7: Analysemethoden der laborchemischen Parameter

Parameter	Firma	Bestimmungsmethode	Probenart
Gesamtcholesterol	Beckman Coulter®	Enzymatischer in vitro Farbttest	Serum
LDL-Cholesterol	Beckman Coulter®	Enzymatischer in vitro Farbttest	Serum
HDL-Cholesterol	Beckman Coulter®	Enzymatischer in vitro Farbttest	Serum
Triacylglyceride	Beckman Coulter®	Enzymatischer in vitro Farbttest	Serum
Homocystein	Chromsystems	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie	Serum
Glukose	Beckman Coulter®	Enzymatischer in vitro UV-Test (Hexokinase-methode)	NaF-Vollblut
Insulin	Roche Diagnostics GmbH	Immunologischer in vitro Test	Serum
HbA1c	Bio-Rad Laboratories GmbH	Ionenaustausch Chromatographie	EDTA-Vollblut
Creatinin	Beckman Coulter®	Kinetischer Farbttest (Jaffé-Methode)	Serum
Creatinkinase	Beckman Coulter®	Kinetischer UV-Test	Serum
Harnsäure	Beckman Coulter®	Enzymatischer in vitro Farbttest	Serum
GOT, GPT, GGT	Beckman Coulter®	Kinetischer UV-Test	Serum
hsCRP	Siemens Healthcare Diagnostics Inc.	CardioPhase® (Immun-Nephelometrie)	Serum
kleines Blutbild	Sysmex Deutschland GmbH	XE-2100 (Fluoreszenz-Durchflusszytometrie)	EDTA-Vollblut

Das Vollblut für die Rückstellproben (Serum und Kalium-EDTA-Plasma) wurden direkt nach der Blutentnahme im Labor des Instituts für Lebensmittelwissenschaft und Humanernährung, Leibniz Universität Hannover bearbeitet. Der in der Serum-Monovette enthaltene Gerinnungsaktivator beschleunigte die Gerinnung, sodass das Vollblut nach 20- bis 30-minütiger Lagerung bei +4°C für 10 Minuten bei 10°C und 2000 x g zentrifugiert wurde. Das Vollblut der Kalium-EDTA-Monovette konnte nach der Blutabnahme für 10 Minuten bei Raumtemperatur und 2000 x g zentrifugiert werden. Das somit gewonnene Serum sowie Kalium-EDTA-Plasma wurde jeweils in 1ml Eppendorf-Gefäße überführt und als Rückstellprobe bei -80°C aufbewahrt.

3.5.3 Berechnung des PROCAM-Score

Ziel war es zu überprüfen, inwieweit sich das individuelle Herzinfarkttrisiko der Probanden im Studienverlauf ändert. Der PROCAM-Score wurde mittels der Weibull-Funktion ermittelt, denn laut der Einschlusskriterien sollte das Alter der Studienteilnehmer zwischen 18 bis 70 Jahren liegen. Hierbei gingen die Werte folgender Parameter in die Rechnung ein: LDL-C, systolischer Blutdruck, Nüchternblutglukose, HDL-C und TG, welche zu allen drei Untersuchungszeitpunkten erhoben wurden. Weitere Kriterien wie Raucherstatus, Alter, Geschlecht, Erkrankung an Herzinfarkt in der Familie vor dem 60. Lebensjahr (familiäre gesundheitliche Belastung) wurden einmalig zu Beginn der Interventionsstudie erfasst.

Der PROCAM-Score wurde in 3 Risikobereiche eingeteilt:

- Niedriges Risiko bei $< 10\%$ Herzinfarkttrisiko
- Mittleres Risiko bei ≥ 10 bis $< 20\%$ Herzinfarkttrisiko
- Hohes Risiko bei $\geq 20\%$ Herzinfarkttrisiko

Die Berechnung mit der Weibull-Funktion bestand aus zwei Schritten (Abbildungen 21 und 22, siehe Anhang A7). Im ersten Schritt wurden alle relevanten Risikofaktoren in ein Punkteschema übertragen. Je nach gemessenem Wert waren für LDL-C bis zu 21 Punkte, für HDL-C bis zu 11 Punkte, für den systolischen Blutdruck bis zu 8 Punkte und für TG bis zu 4 Punkte möglich. Eine feste Punktzahl wurde beim Vorhandensein folgender Risikofaktoren vergeben:

- Rauchen = 12 Punkte
- Diabetes mellitus (Nüchternblutglukose ≥ 120 mg/dl) = 9 Punkte bei Männern/
11 Punkte bei Frauen
- Familiäre gesundheitliche Belastung = 5 Punkte

Alle Punkte wurden zu einer Gesamtpunktzahl addiert und im zweiten Schritt konnte anhand einer Tabelle das individuelle Herzinfarkttrisiko innerhalb der nächsten 10 Jahre bestimmt werden. In Abhängigkeit vom Alter und vom Geschlecht befand sich die entsprechende Gesamtpunktzahl in einem der drei Risikobereiche.

3.5.4 Ernährungs- und Lebensstilfaktoren

Die 3-Tage-Ernährungsprotokolle sollten an drei zusammenhängenden Tagen geführt werden (2 Wochentage und 1 Wochenendtag) und wurden von den Probanden zu Studienbeginn und –ende ausgefüllt (siehe Anhang A6). Alle Lebensmittel sowie Getränke sollten direkt nach dem Verzehr in der entsprechenden Menge (z.B. in Gramm oder in Haushaltsmaßen) und mit dem Fettgehalt in das Protokoll eingetragen werden. Zudem wurden die Uhrzeit, der Ort und die Dauer der Nahrungsaufnahme notiert. Durch den Vergleich der beiden Ernährungsprotokolle

konnte geprüft werden, inwiefern sich während der Interventionsphase Änderungen im Ernährungsverhalten ergeben haben. Hierbei wurde die Zufuhr folgender Bestandteile analysiert: Nahrungscholesterol (mg/Tag), Folat (μg /Tag), Energie (kcal/Tag), Lipide sowie verschiedene Fettsäuren (g/Tag), Kohlenhydrate (g/Tag), Proteine (g/Tag) und Ballaststoffe (g/Tag). Weiterhin wurde die Flüssigkeitszufuhr (g/Tag) und der Alkoholkonsum (g/Tag) bestimmt.

Das Bewegungsverhalten, die Sportaktivitäten und die Einnahme von Medikamenten sowie Nahrungsergänzungsmitteln wurden in den Probandenfragebögen zu Beginn und während der Studie erfragt. Änderungen zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten konnten somit dokumentiert werden. Hinsichtlich der sportlichen Aktivitäten wurde nach der Sportart, der Anzahl der Sporttage pro Woche und der durchschnittlichen Dauer gefragt. Zur Ermittlung des zeitlichen Umfangs aller sportlichen Aktivitäten wurde für jede Sportart die Anzahl der Tage mit der Zeit pro Tag multipliziert. Fehlte eine dieser Angaben, wurde der Wert gleich „0“ gesetzt. Die Summe der Zeiten über maximal 5 Sportarten ergab den zeitlichen Gesamtumfang.

3.6 Statistische Verfahren

Fallzahlplanung

Die Fallzahlberechnung erfolgte bei einem erwarteten Drop-out von 15%, einem Signifikanzniveau von 5% und einer Power von 80%, wobei ein Unterschied der Cohens's Effektstärke von 0,5 nachgewiesen werden sollte. Es ergab sich eine Fallzahl von 80 Probanden pro Interventionsgruppe, sodass insgesamt 160 Studienteilnehmer gesucht wurden.

Auswertung

Ziel der Interventionsstudie war der Nachweis, dass für die Gruppe, die das Nahrungsergänzungsmittel mit RFR einnahm, ein überlegener Effekt gegenüber dem Placebo auf die LDL-C-Konzentration sowie auf verschiedene klinische Parameter zu beobachten ist.

Als primäre Zielgröße wurden

- die Veränderungen der absoluten und relativen LDL-C-Konzentrationen gegenüber dem Placebo von Woche 0 (t_0) bis Woche 12 (t_{12}) sowie Woche 0 (t_0) bis Woche 6 (t_6) betrachtet.

Weiterhin wurden für alle Zeitabschnitte (von Woche 0 bis Woche 6, von Woche 6 bis Woche 12 und von Woche 0 bis Woche 12) die folgenden Parameter und deren Veränderungen als sekundäre Zielgrößen analysiert:

- GC
- HDL-C
- LDL/HDL-Quotient
- TG
- Hcy
- PROCAM-Score

Neben dem kleinen Blutbild wurden das hsCRP als immunologische Parameter und folgende Sicherheitsparameter über den Studienzeitraum von 12 Wochen beobachtet: Creatinin, Creatinkinase, Harnsäure, die Leberenzyme Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) sowie Gammaglutamyltransferase (GGT).

Als primäre Zielgröße wurde die LDL-C-Reduktion als Differenz (dLDL-C) des Ausgangswertes (Woche 0, LDL-C₀) und des LDL-C-Wertes zur Woche 12 (LDL-C₁₂) ermittelt.

$$\text{dLDL-C} = \text{LDL-C}_0 - \text{LDL-C}_{12}.$$

Um den Nachweis für das erste Zielkriterium zu erbringen, wurde die Nullhypothese

$$H_{0,1}: \text{dLDL-C (Verum)} = \text{dLDL-C (Placebo)}$$

gegen die folgende Alternativhypothese geprüft:

$$H_{A,1}: \text{dLDL-C (Verum)} > \text{dLDL-C (Placebo)} \text{ (einseitig) bzw.}$$

$$H_{A,1}: \text{dLDL-C (Verum)} \neq \text{dLDL-C (Placebo)} \text{ (zweiseitig)}$$

Die Testung erfolgte in hierarchischer Reihenfolge. Zunächst wurde geprüft, ob die (absolute) Reduktion der LDL-C-Konzentration innerhalb jeder Behandlungsgruppe signifikant ist. Schließlich wurde geprüft, ob der Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der LDL-C-Reduktion signifikant ist. Darüber hinaus wurde als Nebenzielgröße eine Reihe weiterer Parameter (u. a. Hcy, Parameter des Lipid- und Glukosestoffwechsels) bestimmt (vgl. 3.5 Zielparameter).

Neben der confirmatorischen Analyse der primären Zielgröße wurden alle sekundären Zielgrößen, die Begleit- und Sicherheitsvariablen sowie weitere für die Studie relevante Daten explorativ untersucht und deskriptiv ausgewertet. Es wurden für metrische Daten die statistischen Kenngrößen (Anzahl (n), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Extrema) und für ordinale und metrische Daten die Häufigkeitsverteilungen angegeben. Für metrische Daten konnten ordinale Klassen hinsichtlich inhaltlicher Kriterien gebildet werden, für die ebenfalls Häufigkeitsverteilungen ermittelt wurden. Insbesondere war in dieser Analyse die Strukturgleichheit von Verum- und Placebo-Gruppe zur Basisuntersuchung zu überprüfen.

Vorab wurde eine Prüfung auf Vorliegen der Normalverteilung mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests durchgeführt. Die Prüfung der primären sowie sekundären Zielgrößen, der Begleit- und Sicherheitsvariablen erfolgte v.a. mit dem nicht-parametrischen Verfahren und wurde durch parametrische Tests ergänzt. Für die parametrische Prüfung wurde der Zweistichproben-t-Test ausgeführt. Die nicht-normalverteilten Daten wurden mit nicht-parametrischen Verfahren explorativ ausgewertet, insbesondere zwischen den Behandlungsgruppen (Mann-Whitney-U-Test) und in den Prä-Post-Vergleichen innerhalb jeder Behandlungsgruppe (Wilcoxon-Test). Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson wurde für die Bestimmung von Häufigkeiten verwendet.

Als Bewertungsgrundlage wurde das Signifikanzniveau mit 5% für zweiseitige Tests bzw. mit 2,5% für einseitige Tests festgelegt. Sämtliche p-Werte aus statistischen Tests im Bereich der

explorativen Analyse, welche über die Prüfung der primären Zielgrößen hinausgingen, wurden ebenfalls nur explorativ verstanden, d.h. sie dienten nicht der Konfirmation vorab aufgestellter Thesen.

Alle statistischen Analysen wurden in der Intention-To-Treat-Population (ITT) durchgeführt. Ein/e Proband/in galt als in die Studie eingeschlossen und wurde in der ITT-Analyse berücksichtigt, wenn er/sie mindestens einmal das Prüfprodukt eingenommen hat. Die Überprüfung, inwiefern die Einnahme des Prüfproduktes erfolgte, war nur durch Rückgabe der restlichen Prüfprodukte zur Zwischen- oder Abschlussuntersuchung möglich. Demzufolge wurde ein/e Proband/in in die ITT-Population aufgenommen, sobald er/sie an der Basis- und mindestens einer weiteren Untersuchung teilgenommen hat. Wenn ein/e Proband/in lediglich an der Basisuntersuchung und weder an der Zwischen- noch an der Abschlussuntersuchung teilgenommen hat, zählten diese Probanden automatisch zu den Drop-outs. Sofern ein eingeschlossener Proband im Verlauf der Studie die Studienteilnahme abgebrochen hat oder zu einem Untersuchungszeitpunkt abwesend war, wurden die fehlenden Werte nach dem Prinzip „last observation carried forward“ (LOCF) ersetzt. Hierbei wurde der letzte verfügbare Messwert aus dem Verlauf der Studie fortgeschrieben.

Für die primäre sowie sekundäre Zielgröße LDL-C und Hcy wurde zusätzlich eine Analyse Per Protocol (PP) ausgeführt. Hierbei erfolgte die Datenauswertung von den Probanden, die während der gesamten Studiendauer an allen drei Untersuchungsterminen teilgenommen haben und die Prüfpräparate regelmäßig einnahmen. Die Ergebnisse der ITT- und PP-Populationen wurden schließlich verglichen und eventuelle Unterschiede diskutiert.

Die statistischen Analysen für die anthropometrischen und biochemischen Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics für Microsoft Windows, 21.0 (IBM, Armonk, New York, USA). Die Auswertung und die Berechnung der aufgenommenen Nahrungsbestandteile erfolgten mit der Ernährungssoftware PRODI® (Nutri-Science GmbH, Freiburg, Deutschland).

4 Ergebnisse

4.1 Charakterisierung des Studienkollektivs

4.1.1 Auswertungspopulationen

Insgesamt wurden 235 potentielle Probanden aus Hannover sowie Frankfurt a.M. zur Basisuntersuchung t_0 eingeladen, wovon 151 Teilnehmer die Einschluss- sowie Ausschlusskriterien erfüllten (Abbildung 16). Durch die Randomisierung konnten 73 Probanden (48,4%) der Verum-Gruppe (im Weiteren V-Gruppe genannt) und 78 Probanden (51,6%) der Placebo-Gruppe (im Weiteren P-Gruppe genannt) zugeordnet werden. Neun Teilnehmer (6,0%) brachen die Studie vor der Zwischenuntersuchung ab, sodass der im Rahmen der Interventionsstudie erhobene Datensatz 142 Probanden umfasste. Von den neun ausgeschiedenen Teilnehmern waren drei Probanden der V-Gruppe und sechs Probanden der P-Gruppe zugeordnet. In der ITT-Population befanden sich somit 70 Teilnehmer in der V-Gruppe und 72 Teilnehmer in der P-Gruppe.

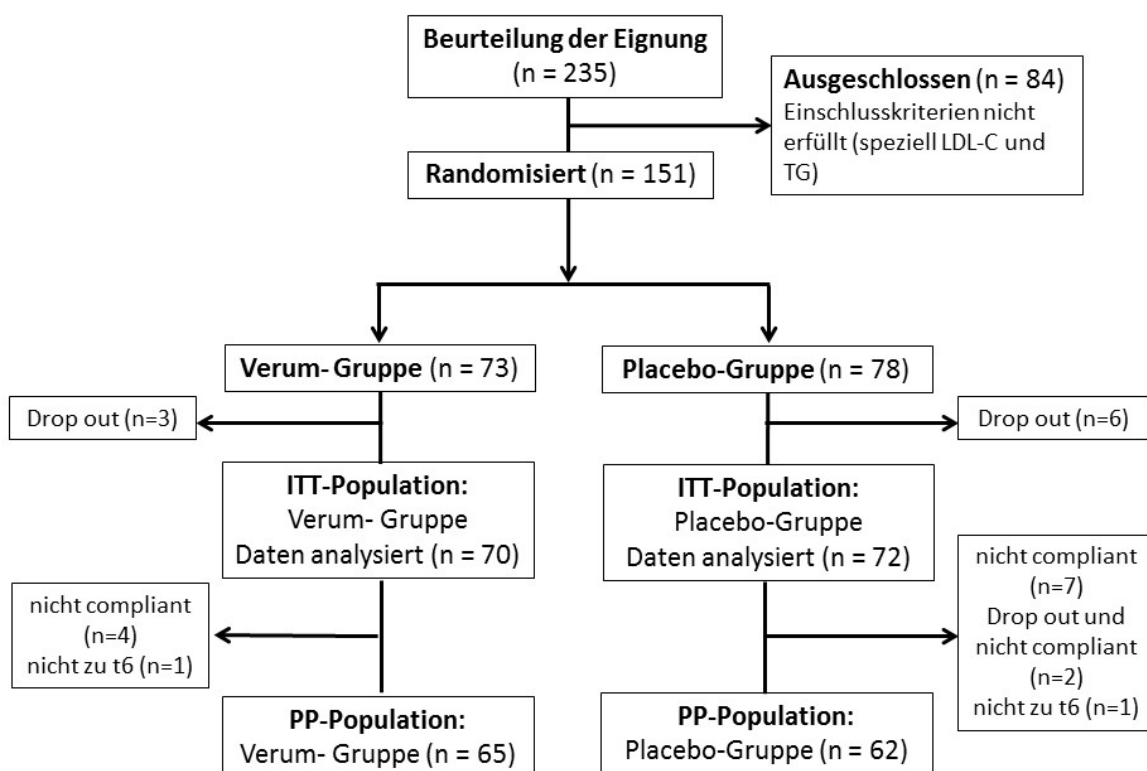


Abbildung 16: Flow-Chart zur ITT- und PP-Population

n: Anzahl der Probanden; LDL-C: LDL-Cholesterol; TG: Triacylglycerole; ITT: Intention-To-Treat; PP: Per-Protocol; t_6 : Zwischenuntersuchung

Bei der Analyse der PP-Population wurden insgesamt 11 Probanden, welche die Studie vor der Zwischen- und Abschlussuntersuchung abbrachen, aus dem Gesamtkollektiv entfernt (siehe folgender Abschnitt „Anzahl und Gründe für Studienabbrüche“). Zusätzlich wurden 13 Teilnehmer aufgrund von Non-Compliance (siehe folgender Abschnitt „Einnahme der Studienpräparate (Compliance)“) aus dem PP-Kollektiv ausgeschlossen. Weitere zwei Probanden fielen aus der PP-Auswertung heraus, da sie aus Zeitgründen nicht an der Zwischenuntersuchung t_6 teilnehmen konnten und die laborchemischen Parameter für diesen Untersuchungszeitpunkt nicht vorlagen. Rein rechnerisch wäre die PP-Population um 26 Probanden reduziert. Allerdings waren zwei Teilnehmer, welche die Studie abbrachen, gleichzeitig non-compliant. Daher ist die PP-Population um 24 Probanden reduziert im Vergleich zum ursprünglichen Gesamtkollektiv von 151 Probanden. Somit befanden sich (Tabelle 8):

- 142 Probanden in der ITT-Population (n = 70 in V-Gruppe, n = 72 in P-Gruppe) und
- 127 Probanden in der PP-Population (n = 65 in V-Gruppe, n = 62 in P-Gruppe).

Tabelle 8: Übersicht über Populationen (Gesamt, ITT- und PP-Population)

Population	alle Probanden		Verum-Gruppe		Placebo-Gruppe	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Gesamt	151	100,0%	73	48,3%	78	51,7%
ITT	142	91,6%	70	49,3%	72	50,7%
PP	127	81,9%	65	51,2%	62	48,8%

ITT: Intention-To-Treat; PP: Per-Protocol

Im Folgenden werden die Ergebnisse der ITT-Auswertung mit 142 Probanden und nach dem LOCF-Prinzip dargestellt. Lediglich bei den Zielparametern LDL-C sowie Hcy ist die PP-Auswertung ergänzend zu finden.

Anzahl und Gründe für Studienabbrüche

Insgesamt brachen 11 Probanden (7,3%) die Studie während der Interventionsphase von 12 Wochen ab, davon

- 9 vor dem Untersuchungszeitpunkt t_6 und
- 2 vor dem Untersuchungszeitpunkt t_{12} .

Von diesen 11 Teilnehmern erhielten drei Probanden das Verumpräparat und acht Probanden bekamen das Placebopräparat. Tabelle 9 (nächste Seite) zeigt die von den 11 Probanden angegebenen Gründe für einen Interventionsabbruch.

Tabelle 9: Gründe für Studienabbruch (es wurden mehrere Gründe gleichzeitig genannt)

Gründe für den Studienabbruch	Anzahl der Gründe in	
	Verum-Gruppe	Placebo-Gruppe
Herzrhythmusstörung/ erhöhter Puls	2	-
Schlafstörung/ unruhiger Schlaf	2	1
Magenprobleme/ Magensäureüberproduktion	-	2
Erschöpfung/ Müdigkeit	-	1
Muskel- und Gelenkschmerzen	-	2
Erkrankung/ Operation (studienunabhängig)	1	4
persönliche Gründe (studienunabhängig)	-	1

Zwei Studienteilnehmer der V-Gruppe brachen die Interventionsstudie ab, da sie über unruhigen Schlaf sowie Herzrhythmusstörung bzw. erhöhten Puls klagten, nachdem sie die Nährstoffkombination 2 bis 3 Tage eingenommen hatten. Der dritte Proband der V-Gruppe erkrankte studienunabhängig und konnte daher die Studie nicht fortsetzen. Ebenso wie in der V-Gruppe beendete ein Proband in der P-Gruppe die Studienteilnahme aufgrund von unruhigem Schlaf/Schlafstörung. Weitere studienbedingte Gründe in der P-Gruppe waren Magenprobleme/Magensäureüberproduktion, Erschöpfung/Müdigkeit sowie Muskel- und Gelenkschmerzen.

Einnahme der Studienpräparate (Compliance)

Insgesamt konnten 90,8% Probanden als compliant und 9,2% als nicht compliant beurteilt werden (Tabelle 10). In der V-Gruppe zählten 94,3% der Studienteilnehmer (vs. 5,7% nicht compliant) und in der P-Gruppe 87,5% der Probanden (vs. 12,5% nicht compliant) als compliant. Der Unterschied zwischen der V- und P-Gruppe war statistisch nicht signifikant ($p = 0,161$).

Tabelle 10: Übersicht über die Compliance des gesamten Studienkollektivs

Compliance	Gesamtkollektiv		Verum-Gruppe		Placebo-Gruppe		p-Wert*
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	
ja	129	90,8%	66	94,3%	63	87,5%	0,161
nein	13	9,2%	4	5,7%	9	12,5%	

*Chi²-Test nach Pearson

4.1.2 Anthropometrische und soziodemographische Daten

Das Alter der Studienteilnehmer lag zwischen 35 und 70 Jahren. Im Mittel waren die Probanden des Gesamtkollektivs $57,3 \pm 7,0$ Jahre alt (Tabelle 11).

Tabelle 11: Beschreibung des Gesamtkollektivs, Verum- und Placebo-Gruppe zu Studienbeginn

	Gesamtkollektiv	Verum-Gruppe	Placebo-Gruppe	p-Wert
Anzahl der Probanden (n)	142	70	72	
Geschlecht				
Männer / Frauen	53 / 89	27 / 43	26 / 46	0,762*
% Männer	37,3	38,6	36,1	
% Frauen	62,7	61,4	63,9	
Alter (Jahre)				
MW \pm SD	57,3 \pm 7,0	57,5 \pm 7,2	57,0 \pm 6,8	0,645†
(Min. - Max.)	(35,0 - 70,0)	(35,0 - 70,0)	(43,0 - 70,0)	
Gewicht (kg)				
MW \pm SD	77,5 \pm 15,4	78,4 \pm 16,2	76,6 \pm 14,7	0,570†
(Min. - Max.)	(44,9 - 119,5)	(44,9 - 119,5)	(48,0 - 109,0)	
Größe (m)				
MW \pm SD	1,71 \pm 0,10	1,70 \pm 0,09	1,72 \pm 0,10	0,296‡
(Min. - Max.)	(1,49 - 1,96)	(1,49 - 1,96)	(1,51 - 1,94)	
Body-Mass-Index (kg/m²)				
MW \pm SD	26,4 \pm 4,1	26,9 \pm 4,2	25,9 \pm 3,9	0,163†
(Min. - Max.)	(17,8 - 35,0)	(17,9 - 35,0)	(17,8 - 34,8)	
Taillenumfang (cm)				
MW \pm SD	90,9 \pm 12,4	92,3 \pm 12,7	89,5 \pm 12,1	0,247†
(Min. - Max.)	(63,0 - 123,0)	(63,0 - 123,0)	(64,0 - 117,0)	
Hüftumfang (cm)				
MW \pm SD	103,0 \pm 9,3	103,6 \pm 9,4	102,4 \pm 9,1	0,469†
(Min. - Max.)	(82,0 - 125,0)	(82,0 - 125,0)	(82,0 - 125,0)	
systolischer Blutdruck (mmHg)				
MW \pm SD	130,7 \pm 17,2	131,2 \pm 17,2	130,3 \pm 17,3	0,643‡
(Min. - Max.)	(100,0 - 180,0)	(100,0 - 180,0)	(100,0 - 180,0)	
diastolischer Blutdruck (mmHg)				
MW \pm SD	79,5 \pm 10,3	78,7 \pm 8,4	80,3 \pm 11,9	0,443‡
(Min. - Max.)	(50,0 - 120,0)	60,0 - 100,0)	(50,0 - 120,0)	
Puls (Schläge/min)				
MW \pm SD	68,0 \pm 8,1	67,9 \pm 9,0	68,1 \pm 7,1	0,960‡
(Min. - Max.)	(48,0 - 96,0)	(48,0 - 96,0)	52,0 - 88,0)	
LDL-Cholesterol (mg/dl)				
MW \pm SD	188,9 \pm 16,6	187,8 \pm 16,0	190,0 \pm 17,2	0,433‡
(Min. - Max.)	(161,0 - 220,0)	(162,0 - 219,0)	(161,0 - 220,0)	

n: Anzahl der Probanden; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Min.: Minimalwert; Max.: Maximalwert; *Chi²-Test nach Pearson; †T-Test für unverbundene Stichproben; ‡Mann-Whitney-U-Test

Bei der Analyse der Geschlechterverteilung (53 männliche und 89 weibliche Probanden) ist erkennbar, dass insgesamt mehr weibliche Probanden an der Ernährungsstudie teilnahmen. Allerdings war die Geschlechterverteilung zwischen den beiden Behandlungsgruppen anteilig gleichmäßig, sodass in der V- und P-Gruppe eine vergleichbare Anzahl an Männern und Frauen zu finden war.

Des Weiteren gibt Tabelle 11 einen Überblick über die zur Basisuntersuchung erhobenen anthropometrischen Daten sowie das Alter, die Geschlechterverteilung und die LDL-C-Konzentrationen. Zwischen der V- und P-Gruppe bestanden zum Untersuchungszeitpunkt t_0 keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der aufgeführten Parameter.

Fünf Probanden wiesen zum Studienbeginn t_0 einen leicht erhöhten Blutdruck auf. Allerdings verblieben diese Teilnehmer im Studienkollektiv und wurden in der ITT- sowie PP-Population berücksichtigt.

Die Mittelwerte der anthropometrischen Messgrößen während des gesamten Interventionszeitraumes sind in den Tabellen A1 und A2 (siehe Anhang A8) dargestellt. Im Vergleich zwischen der V- und P-Gruppe bestanden zu allen Messzeitpunkten t_0 , t_6 und t_{12} keine statistisch signifikanten Unterschiede (jeweils $p > 0,122$). Innerhalb beider Behandlungsgruppen reduzierte sich im Mittel der Taillenumfang leicht nach 6 Studienwochen (V-Gruppe: $p_{t_6-t_0} = 0,015$ und P-Gruppe: $p_{t_6-t_0} = 0,008$), wobei nach 12 Wochen keine Änderung zum Basiswert zu beobachten war. Weiterhin kam es in der P-Gruppe nach 6 Wochen der Intervention zu einem leichten Anstieg des durchschnittlichen Gewichts ($p_{t_6-t_0} = 0,009$) sowie BMI ($p_{t_6-t_0} = 0,011$) der Probanden. Beim Vergleich der gemessenen Mittelwerte der Basis- und Abschlussuntersuchung konnten keine Unterschiede festgestellt werden. Die Parameter systolischer sowie diastolischer Blutdruck sanken im Durchschnitt signifikant in der V- und P-Gruppe während des 12-wöchigen Studienzeitraumes (jeweils $p_{t_{12}-t_0} < 0,039$). Der Puls sank im Mittel in beiden Studiengruppen zur Zwischenuntersuchung (V-Gruppe: $p_{t_6-t_0} = 0,007$ und P-Gruppe: $p_{t_6-t_0} = 0,033$), wobei die Werte zur Abschlussuntersuchung mit denen der Basisuntersuchung vergleichbar waren.

Hinsichtlich des Schulabschlusses und der beruflichen Beschäftigung unterschieden sich die Probanden der V- und P-Gruppe nicht untereinander (Tabelle 12). Ein Großteil des Studienkollektivs absolvierte die Hochschulreife/Abitur und war zum Zeitpunkt der Intervention in Vollzeit berufstätig.

Tabelle 12: Schulabschluss und berufliche Beschäftigung der Probanden der Verum- und Placebo-Gruppe zu Studienbeginn

Schulabschluss	Verum-Gruppe (n = 70)	Placebo-Gruppe (n = 72)	p-Wert*
Hauptschul-/ Volksschulabschluss	14	4	
Realschulabschluss/ Mittlere Reife	16	21	
Fachhochschulreife/ Fachabitur	14	11	0,069
Hochschulreife/ Abitur	25	35	
keine Angabe	1	1	
berufliche Beschäftigung			
Vollzeit berufstätig	26	26	
Teilzeit berufstätig	12	15	
selbstständig	9	8	
Hausfrau/ Hausmann	1	5	0,532
Rentner/in	15	14	
arbeitslos	2	3	
keine Angabe	5	1	

n: Anzahl der Probanden; *Chi²-Test nach Pearson

4.1.3 Verteilung der Prüfpräparate (Einteilung in Subgruppen)

In Tabelle 13 und Abbildung 17 ist erkennbar, dass die Probanden gleichmäßig in die vier Subgruppen aufgeteilt wurden. Insgesamt unterschied sich die Probandenanzahl nicht signifikant innerhalb der vier verschiedenen Subgruppen ($p = 0,961$; Chi²-Test) und auch nicht innerhalb der beiden Konzentrationsbereiche 160 mg/dl bis 189 mg/dl sowie 190 mg/dl bis 220 mg/dl ($p = 0,614$; Chi²-Test).

Tabelle 13: Einteilung der Verum- und Placebo-Gruppe in Subgruppen zu Studienbeginn

LDL-Cholesterolkonzentrationen	Verum-Gruppe (n)	Placebo-Gruppe (n)	Anteil	p-Wert*
Männer (160 mg/dl - 189 mg/dl)	16	14	21,1%	
Männer (190 mg/dl - 220 mg/dl)	11	12	16,2%	
Frauen (160 mg/dl - 189 mg/dl)	22	21	30,3%	0,961
Frauen (190 mg/dl - 220 mg/dl)	21	25	32,4%	
Bereich 160 mg/dl - 189 mg/dl	37	35	50,7%	
Bereich 190 mg/dl - 220 mg/dl	33	37	49,3%	0,614

n: Anzahl der Probanden; *Chi²-Test nach Pearson

In der Subgruppe Frauen (190 mg/dl bis 220 mg/dl) kam es zu einer maximalen Differenz von vier Probandinnen zwischen der V- und P-Gruppe. Dieser Unterschied lässt sich durch die zufällige Verteilung im 6er-Block erklären, denn es erhielten mehr weibliche Probanden das Placebo-Präparat. Zudem sind in dieser Subgruppe mehr Drop-outs in der V-Gruppe als in der

P-Gruppe aufgetreten, da die Studienteilnehmerinnen nur an der Basisuntersuchung teilgenommen hatten.

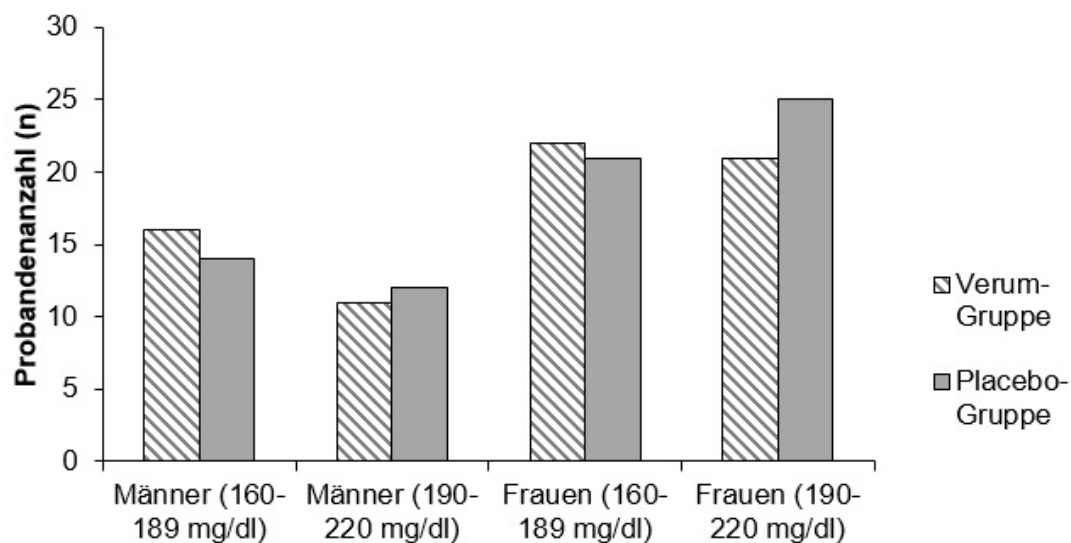


Abbildung 17: Einteilung der Verum- und Placebo-Gruppe in Subgruppen zu Studienbeginn

4.1.4 Lebensstilfaktoren

4.1.4.1 Ernährungsverhalten

In der V-Gruppe wurden die Ernährungsprotokolle aller 70 Probanden analysiert. In der P-Gruppe konnten die Ernährungsprotokolle von nur 71 Studienteilnehmern ausgewertet werden, da ein Proband keine Protokolle abgegeben hat.

Weder zu Studienbeginn noch zu Studienende gab es zwischen beiden Behandlungsgruppen statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich aller untersuchten Nahrungsbestandteile (Tabelle 14 und siehe Anhang A9, Tabelle A3 und A4).

Im 12-wöchigen Studienzeitraum nahmen die Probanden der V- und P-Gruppe im Mittel zwischen 266,0 mg bis 300,7 mg Cholesterin mit der täglichen Nahrung auf (Tabelle 14, nächste Seite). Obwohl die aufgenommene Menge an Nahrungscholesterin zu Studienende höher war als zu Studienbeginn, gab es innerhalb beider Studiengruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede (V-Gruppe: $p_{t_{11}-t_0} = 0,067$ und P-Gruppe: $p_{t_{11}-t_0} = 0,156$).

Im Durchschnitt nahmen die Probanden täglich 230,2 µg bis 263,2 µg Folsäure auf. Trotz leichten Änderungen zu Studienbeginn und -ende unterschied sich die Folsäureaufnahme nicht signifikant innerhalb der V-Gruppe ($p_{t_{11}-t_0} = 0,065$) und P-Gruppe ($p_{t_{11}-t_0} = 0,190$).

Tabelle 14: Vergleich der aufgenommenen Nahrungsbestandteile zu Studienbeginn (t₀) und zum Studienende (t₁₁) in Verum-Gruppe und Placebo-Gruppe

	Verum-Gruppe (n = 70)	Placebo-Gruppe (n = 71)	p-Wert
Nahrungscholesterol (mg/Tag)			
EP zu t ₀	267,6 ± 149,0	266,0 ± 141,5	0,833‡
EP zu t ₁₁	297,3 ± 167,9	300,7 ± 126,1	0,600‡
p-Wert t ₁₁ -t ₀	0,067◇	0,156◇	
Folat (µg/Tag)			
EP zu t ₀	230,2 ± 82,2	263,2 ± 135,8	0,247‡
EP zu t ₁₁	255,2 ± 91,2	234,4 ± 84,0	0,118‡
p-Wert t ₁₁ -t ₀	0,065◇	0,190◇	
Energieaufnahme (kcal/Tag)			
EP zu t ₀	2206,3 ± 675,2	2283,0 ± 696,8	0,732‡
EP zu t ₁₁	2199,1 ± 838,9	2065,3 ± 593,9	0,486‡
p-Wert t ₁₁ -t ₀	0,598◇	0,015◇	
Lipide (g/Tag)			
EP zu t ₀	85,4 ± 31,0	86,2 ± 33,6	0,898‡
EP zu t ₁₁	84,6 ± 40,0	77,5 ± 25,8	0,324‡
p-Wert t ₁₁ -t ₀	0,529◇	0,069◇	
Kohlenhydrate (g/Tag)			
EP zu t ₀	228,1 ± 75,1	237,1 ± 70,7	0,461†
EP zu t ₁₁	213,4 ± 70,1	214,5 ± 66,1	0,924†
p-Wert t ₁₁ -t ₀	0,058#	0,013#	
Proteine (g/Tag)			
EP zu t ₀	84,4 ± 32,8	91,8 ± 47,1	0,629‡
EP zu t ₁₁	94,5 ± 58,2	83,5 ± 39,1	0,094‡
p-Wert t ₁₁ -t ₀	0,179◇	0,035◇	
Ballaststoffe (g/Tag)			
EP zu t ₀	35,1 ± 61,4	44,7 ± 82,9	0,486‡
EP zu t ₁₁	49,9 ± 70,7	35,8 ± 63,7	0,147‡
p-Wert t ₁₁ -t ₀	0,644◇	0,006◇	
Wasser (g/Tag)			
EP zu t ₀	2771,0 ± 859,2	2593,8 ± 843,2	0,219†
EP zu t ₁₁	2565,6 ± 829,7	2499,9 ± 844,0	0,642†
p-Wert t ₁₁ -t ₀	0,021#	0,279#	
Alkohol (g/Tag)			
EP zu t ₀	14,2 ± 15,5	12,6 ± 15,1	0,514‡
EP zu t ₁₁	11,2 ± 12,6	12,7 ± 16,0	0,982‡
p-Wert t ₁₁ -t ₀	0,282◇	0,779◇	

Mittelwert ± Standardabweichungen; n: Anzahl der Probanden; EP: Ernährungsprotokoll; † T-Test für unverbundene Stichproben; # T-Test für verbundene Stichproben; ‡ Mann-Whitney-U-Test; ◇ Wilcoxon-Test

Die Energieaufnahme der Probanden der V-Gruppe lag zwischen 2206,3 kcal/Tag und 2199,1 kcal/Tag ($p_{t_{11}-t_0} = 0,598$). In der P-Gruppe sank die Energieaufnahme der Probanden signifikant von 2283,0 kcal/Tag auf 2065,3 kcal/Tag ($p_{t_{11}-t_0} = 0,015$).

Über die tägliche Ernährung wurden im Mittel 77,5 g bis 86,2 g Lipide aufgenommen (Tabelle 14) – hiervon verschiedene Mengen an Fettsäuren (siehe Anhang A9, Tabelle A3 und A4). Am meisten wurden gesättigte, einfach und mehrfach ungesättigte Fettsäuren verzehrt. Danach folgten mengenmäßig die Omega-6-Fettsäure Linolsäure und die Omega-3-Fettsäuren α -Linolensäure, Docosahexaensäure, Eicosapentaensäure, Arachidonsäure, Docosapentaensäure und schließlich die Stearidonsäure. Die Aufnahme der Fettsäuren unterschied sich weder innerhalb noch zwischen den Behandlungsgruppen. Eine Ausnahme bildete die Arachidonsäure, denn in der V-Gruppe wurde hiervon zu Studienende mehr verzehrt als zu Studienanfang ($p_{t_{11}-t_0} = 0,021$).

Der durchschnittliche Verzehr an Kohlenhydraten lag täglich im Mengenbereich von 213,4 g bis 237,1 g (Tabelle 14). Proteine wurden im Mittel zwischen 83,5 g/Tag und 94,5 g/Tag aufgenommen und die Ballaststoffaufnahme variierte im Durchschnitt von 35,1 bis 49,9 g pro Tag. In der P-Gruppe sank die aufgenommene Menge an Kohlenhydraten, Proteinen und Ballaststoffen im Verlauf der Intervention (Kohlenhydrate: $p_{t_{11}-t_0} = 0,013$; Proteine: $p_{t_{11}-t_0} = 0,035$ und Ballaststoffe: $p_{t_{11}-t_0} = 0,006$).

Die Probanden tranken durchschnittlich zwischen 2,5 l und 2,8 l (bzw. 2499,9 g bis 2771,0 g) Wasser pro Tag, wobei die Wasseraufnahme in der V-Gruppe innerhalb der gesamten Studienzeit abnahm ($p_{t_{11}-t_0} = 0,021$). Der tägliche Alkoholkonsum variierte im Mittel zwischen 11,2 g/Tag und 14,2 g/Tag. Innerhalb der Behandlungsgruppen gab es hinsichtlich der Alkoholmenge zu t_0 und t_{11} keine statistischen Unterschiede.

4.1.4.2 Bewegungs- und Sportverhalten im Alltag

Das Bewegungsverhalten war bei ca. 50% der Studienteilnehmer eine Mischung aus bewegungsaktiv und sitzend (Tabelle 15 und Abbildung 18, nächste Seite).

Der prozentuale Anteil an Probanden, die sich im Alltag überwiegend bewegen, war in der V-Gruppe höher als in der P-Gruppe. Studienteilnehmer, die tagtäglich überwiegend sitzen, waren v.a. in der P-Gruppe vertreten. Im Vergleich gab es allerdings zu keinem Untersuchungszeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p_{t_0} = 0,068$; $p_{t_6} = 0,133$; $p_{t_{12}} = 0,269$).

Tabelle 15: Bewegungsverhalten im Alltag der Probanden der Verum- und Placebo-Gruppe zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn

Studien- woche	Bewegungsverhalten	Verum-Gruppe (n = 70)		Placebo-Gruppe (n = 72)		p-Wert*
		Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	
t_0	überwiegend in Bewegung	18	25,7%	9	12,5%	0,068
	Mischung	36	51,4%	37	51,4%	
	überwiegend sitzend	16	22,9%	26	36,1%	
t_6	überwiegend in Bewegung	17	24,3%	9	12,5%	0,133
	Mischung	40	57,1%	43	59,7%	
	überwiegend sitzend	13	18,6%	20	27,8%	
t_{12}	überwiegend in Bewegung	18	25,7%	12	16,7%	0,269
	Mischung	34	48,6%	34	47,2%	
	überwiegend sitzend	18	25,7%	26	36,1%	

n: Anzahl der Probanden; *Chi²-Test nach Pearson

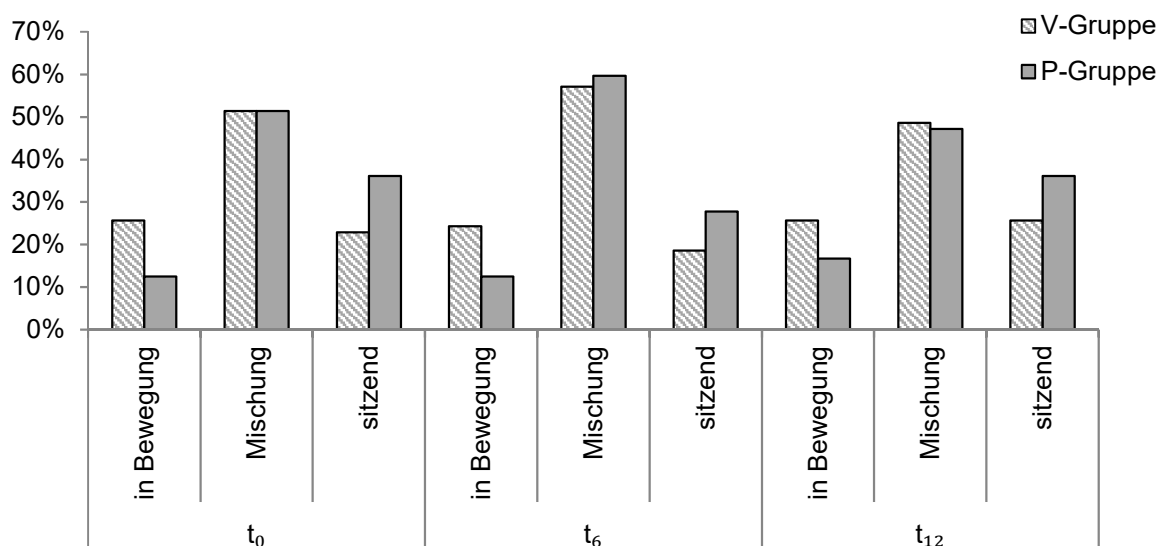


Abbildung 18: Bewegungsverhalten im Alltag (in %) der Probanden der Verum- und Placebo-Gruppe zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn

V-Gruppe: Verum-Gruppe; P-Gruppe: Placebo-Gruppe

Eine Veränderung von „überwiegend sitzend“ zu „Mischung aus bewegungsaktiv und sitzend“, von „überwiegend sitzend“ zu „überwiegend in Bewegung“ und von „Mischung aus bewegungsaktiv und sitzend“ zu „überwiegend in Bewegung“ wurde als Zunahme der Bewegung verstanden. In umgekehrter Reihenfolge handelte es sich um eine Bewegungsabnahme. Bis auf wenige Ausnahmen, in denen die Studienteilnehmer von „überwiegend in Bewegung“ in „überwiegend sitzend“ oder entgegengesetzt angaben, veränderte sich das Bewegungsverhalten der Probanden nur um eine Kategorie. Die qualitativen Veränderungen waren in jeder Studiengruppe und in jedem Studienabschnitt statistisch nicht signifikant (jeweils $p > 0,08$; Tabelle 16, nächste Seite).

Tabelle 16: Veränderung des Bewegungsverhaltens im Alltag der Verum- und Placebo-Gruppe während der 12-wöchigen Studiendauer

Studien- woche		abnehmend	unverändert	zunehmend	p-Wert \diamond
Verum-Gruppe (n = 70)					
Δt_6-t_0	Anzahl	8	51	11	0,670
	Anteil	11,4%	72,9%	15,7%	
$\Delta t_{12}-t_6$	Anzahl	7	60	3	0,206
	Anteil	10,0%	85,7%	4,3%	
$\Delta t_{12}-t_0$	Anzahl	14	44	12	0,725
	Anteil	20,0%	62,9%	17,1%	
Placebo-Gruppe (n = 72)					
Δt_6-t_0	Anzahl	3	60	9	0,083
	Anteil	4,2%	83,3%	12,5%	
$\Delta t_{12}-t_6$	Anzahl	9	57	6	0,439
	Anteil	12,5%	79,2%	8,3%	
$\Delta t_{12}-t_0$	Anzahl	5	59	8	0,405
	Anteil	6,9%	81,9%	11,1%	

n: Anzahl der Probanden; Δ : Veränderung; t_0 : Basis-, t_6 : Zwischen-, t_{12} : Abschlussuntersuchung;
 \diamond Wilcoxon-Test

Fragen, inwiefern kurze Strecken oder kleinere Einkäufe bzw. Besorgungen mit dem Fahrrad oder zu Fuß erledigt und wie regelmäßig Treppen genutzt wurden, zielten auf die Ermittlung ab, wie aktiv sich die Probanden im Alltag bewegten.

Tabelle 17: Bewegungsaktivität im Alltag der Verum- und Placebo-Gruppe zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn (positive Antworten)

Studien- woche	Verum-Gruppe (n = 70)		Placebo-Gruppe (n = 72)		p-Wert*
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	
Kurze Strecken mit dem Fahrrad oder zu Fuß					
t_0	62	88,6%	62	86,1%	0,660
t_6	56	80,0%	55	76,4%	0,603
t_{12}	57	81,4%	59	81,9%	0,937
Einkäufe/ Besorgungen mit dem Fahrrad oder zu Fuß					
t_0	59	84,3%	57	79,2%	0,430
t_6	55	78,6%	55	76,4%	0,756
t_{12}	58	82,9%	59	81,9%	0,886
Regelmäßige Treppennutzung					
t_0	54	77,1%	53	73,6%	0,625
t_6	50	71,4%	53	73,6%	0,771
t_{12}	56	80,0%	53	73,6%	0,367

n: Anzahl der Probanden; * Chi²-Test nach Pearson

Ungefähr drei Viertel aller Studienteilnehmer beantworteten die Fragen zu ihren Bewegungsaktivitäten im Alltag positiv (Tabelle 17, vorherige Seite). Zwischen den beiden Behandlungsgruppen gab es zu keinem Untersuchungszeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich dieser Aktivitäten (jeweils $p > 0,3$).

Die qualitativen Veränderungen, d.h. die Zu- bzw. Abnahme der kurzen Strecken, die mit dem Fahrrad oder zu Fuß erledigt wurden, unterschieden sich in der V-Gruppe nicht während der kompletten Studiendauer (Tabelle 18). In der P-Gruppe fand im Studienabschnitt von t_0 zu t_6 eine statistisch signifikante Änderung statt ($p = 0,035$), wobei alle anderen Studienabschnitte nicht signifikant waren (jeweils $p > 0,2$).

Die qualitativen Änderungen hinsichtlich kleiner Einkäufe bzw. Besorgungen, die mit dem Fahrrad oder zu Fuß erledigt wurden, waren sowohl in der V- als auch in der P-Gruppe und in allen Studienabschnitten statistisch nicht signifikant (jeweils $p > 0,2$; siehe Anhang A10, Tabelle A5). Ebenso gab es während der Intervention in beiden Behandlungsgruppen keine Veränderungen hinsichtlich der Treppennutzung (jeweils $p > 0,1$; siehe Anhang A10, Tabelle A5).

Tabelle 18: Veränderung der Bewegungsaktivität: kurze Strecken mit dem Fahrrad oder zu Fuß der Verum- und Placebo-Gruppe während der 12-wöchigen Studiendauer

Studien- woche		abnehmend	unverändert	zunehmend	p-Wert \diamond
Kurze Strecken mit dem Fahrrad oder zu Fuß					
Verum-Gruppe (n = 70)					
Δt_6-t_0	Anzahl	9	58	3	0,083
	Anteil	12,9%	82,9%	4,3%	
$\Delta t_{12}-t_6$	Anzahl	4	61	5	0,739
	Anteil	5,7%	87,1%	7,1%	
$\Delta t_{12}-t_0$	Anzahl	9	57	4	0,166
	Anteil	12,9%	81,4%	5,7%	
Placebo-Gruppe (n = 72)					
Δt_6-t_0	Anzahl	9	61	2	0,035
	Anteil	12,5%	84,7%	2,8%	
$\Delta t_{12}-t_6$	Anzahl	4	60	8	0,248
	Anteil	5,6%	83,3%	11,1%	
$\Delta t_{12}-t_0$	Anzahl	7	61	4	0,366
	Anteil	9,7%	84,7%	5,6%	

n: Anzahl der Probanden; Δ : Veränderung; t_0 : Basis-, t_6 : Zwischen-, t_{12} : Abschlussuntersuchung;
 \diamond Wilcoxon-Test

Sportarten, welche die Probanden beider Studiengruppen während der Intervention am meisten betrieben, waren Fahrradfahren, Walken/Wandern und Aerobic/Gymnastik sowie der Besuch eines Fitness-Studios. In der V-Gruppe lag die sportliche Leistung je nach

Untersuchungszeitpunkt bei Mittelwerten von 5,83 – 5,98 Stunden pro Woche und in der P-Gruppe bei 5,05 Stunden – 5,63 Stunden pro Woche (Tabelle 19). Zwischen den Behandlungsgruppen gab es zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich des zeitlichen Umfangs an sportlichen Aktivitäten pro Woche (jeweils $p > 0,2$).

Tabelle 19: Stundenanzahl (pro Woche) an sportlichen Aktivitäten zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn

Studien- woche	Verum-Gruppe (n = 70)	Placebo-Gruppe (n = 72)	p-Wert*
t_0	5,98 ± 5,70	5,13 ± 5,07	0,479
t_6	5,86 ± 7,56	5,05 ± 3,91	0,392
t_{12}	5,83 ± 6,47	5,63 ± 4,48	0,292

Mittelwert ± Standardabweichung; n: Anzahl der Probanden;
*Chi²-Test nach Pearson

Die qualitativen Veränderungen, d.h. die Zu- bzw. Abnahme der Sportaktivitäten, waren in der V-Gruppe von t_0 zu t_6 statistisch signifikant ($p > 0,019$; Tabelle 20). In allen anderen Studienabschnitten unterschieden sich die qualitativen Änderungen nicht innerhalb der jeweiligen Behandlungsgruppe (jeweils $p > 0,1$).

Tabelle 20: Veränderung des Bewegungsverhaltens im Alltag der Verum- und Placebo-Gruppe während der 12-wöchigen Studiendauer

Studien- woche		abnehmend	unverändert	zunehmend	p-Wert \diamond
Verum-Gruppe (n = 70)					
Δt_6-t_0	Anzahl	42	10	18	0,019
	Anteil	60,0%	14,3%	25,7%	
$\Delta t_{12}-t_6$	Anzahl	32	10	28	0,640
	Anteil	45,7%	14,3%	40,0%	
$\Delta t_{12}-t_0$	Anzahl	20	15	35	0,128
	Anteil	28,6%	21,4%	50,0%	
Placebo-Gruppe (n = 72)					
Δt_6-t_0	Anzahl	39	9	24	0,284
	Anteil	54,2%	12,5%	33,3%	
$\Delta t_{12}-t_6$	Anzahl	35	6	31	0,304
	Anteil	48,6%	8,3%	43,1%	
$\Delta t_{12}-t_0$	Anzahl	25	16	31	0,253
	Anteil	34,7%	22,2%	43,1%	

n: Anzahl der Probanden; Δ : Veränderung; t_0 : Basis-, t_6 : Zwischen-, t_{12} : Abschlussuntersuchung;
 \diamond Wilcoxon-Test

4.1.4.3 Einnahme von Medikamenten und Nahrungsergänzungsmitteln

Zu Studienbeginn gab es zwischen den beiden Behandlungsgruppen keine Unterschiede bezüglich der Einnahme von Medikamenten sowie Nahrungsergänzungsmitteln (Tabellen 21 und 22).

Am meisten wurden Medikamente zur Blutdrucksenkung und bei Schilddrüsenerkrankungen eingenommen. An Nahrungsergänzungsmitteln nahmen die Probanden v.a. Gelenk- und Muskelpräparate, wasserlösliche Vitamine und Calcium- sowie Vitamin-D-Präparate ein.

Tabelle 21: Medikamenteneinnahme der Probanden der Verum- und Placebo-Gruppe zu Studienbeginn

Medikamente	Gesamtkollektiv (n=80) Anteil (Anzahl)	Verum-Gruppe (n=40) Anteil (Anzahl)	Placebo-Gruppe (n=40) Anteil (Anzahl)	p-Wert*
Blutdrucksenker				
ja	51,2% (n=41)	50,0% (n=20)	52,5% (n=21)	0,823
nein	48,8% (n=39)	50,0% (n=20)	47,5% (n=19)	
Medikamente bei Schilddrüsenerkrankungen				
ja	22,5% (n=18)	25,0% (n=10)	20,0% (n=8)	0,595
nein	77,5% (n=62)	75,0% (n=30)	80,0% (n=32)	
Medikamente bei Osteoporose				
ja	7,5% (n=6)	10,0% (n=4)	5,0% (n=2)	0,396
nein	92,5% (n=74)	90,0% (n=36)	95,0% (n=38)	
Medikamente bei Depressionen				
ja	10,0% (n=8)	10,0% (n=4)	10,0% (n=4)	1,000
nein	90,0% (n=72)	90,0% (n=36)	90,0% (n=36)	
Medikamente bei Erkrankung des Gastrointestinaltraktes				
ja	13,8% (n=11)	10,0% (n=4)	17,5% (n=7)	0,330
nein	86,3% (n=69)	90,0% (n=36)	82,5% (n=33)	
Hormonelle Kontrazeptiva				
ja	1,3% (n=1)	92,9% (n=1)	0,0% (n=0)	0,314
nein	98,8% (n=79)	2,9% (n=39)	100,0% (n=40)	
Hormone				
ja	5,0% (n=4)	7,5% (n=3)	2,5% (n=1)	0,305
nein	95,0% (n=76)	92,5% (n=37)	97,5% (n=39)	
Einnahme von Acetylsalicylsäure				
ja	1,3% (n=1)	2,5% (n=1)	0,0% (n=0)	0,314
nein	98,8% (n=79)	97,5% (n=39)	100,0% (n=40)	
Sonstige Medikamente				
ja	35,0% (n=28)	32,5% (n=13)	37,5% (n=15)	0,639
nein	65,0% (n=52)	67,5% (n=27)	62,5% (n=25)	

n = Anzahl der Probanden; *Chi²-Test nach Pearson

Tabelle 22: Nahrungsergänzungsmittelaufnahme der Probanden der Verum- und Placebo-Gruppe zu Studienbeginn

Nahrungsergänzungsmittel	Gesamtkollektiv	Verum-Gruppe	Placebo-Gruppe	p-Wert*
	(n=55)	(n=25)	(n=30)	
	Anteil (Anzahl)	Anteil (Anzahl)	Anteil (Anzahl)	
Gelenk- und Muskelpräparate				
ja	52,7% (n=29)	64,0% (n=16)	43,3% (n=13)	0,126
nein	47,3% (n=26)	36,0% (n=9)	56,7% (n=17)	
Calcium- und/oder Vitamin D-Präparate				
ja	27,3% (n=15)	36,0% (n=9)	20,0% (n=6)	0,185
nein	72,7% (n=40)	64,0% (n=16)	80,0% (n=24)	
Wasserlösliche Vitamine				
ja	32,7% (n=18)	24,0% (n=6)	40,0% (n=12)	0,208
nein	67,3% (n=37)	76,0% (n=19)	60,0% (n=18)	
Sonstige Präparate				
ja	67,3% (n=37)	68,0% (n=17)	66,7% (n=20)	0,916
nein	32,7% (n=18)	32,0% (n=8)	33,3% (n=10)	

n = Anzahl der Probanden; *Chi²-Test nach Pearson

Zu keinem Untersuchungszeitpunkt gab es zwischen der V- und P-Gruppe statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich des Anteils an Probanden, deren Medikamenten- und Nahrungsergänzungsmittelaufnahme sich im 12-wöchigen Studienverlauf änderte ($p > 0,3$; Chi²-Test; Tabelle 23). In der V-Gruppe blieb die Medikamenteneinnahme bei durchschnittlich 91,4% der Studienteilnehmer unverändert ($t_0 = 94,3\%$; $t_6 = 92,8\%$; $t_{12} = 87,0\%$). Im Mittel behielten 93,2% der Probanden die Einnahme der angegebenen Nahrungsergänzungsmittel bei ($t_0 = 88,6\%$; $t_6 = 95,5\%$; $t_{12} = 95,5\%$). In der P-Gruppe wechselten im Durchschnitt 90,6% der Probanden nicht ihre Medikamente ($t_0 = 89,9\%$; $t_6 = 91,7\%$; $t_{12} = 90,3\%$) und 94,7% nahmen weiterhin die angegebenen Nahrungs-ergänzungsmittel ein ($t_0 = 91,0\%$; $t_6 = 95,8\%$; $t_{12} = 97,2\%$).

Tabelle 23: Veränderung der Medikamenten- und Nahrungsergänzungsmittelaufnahme Verum- und Placebo-Gruppe während der 12-wöchigen Studiendauer

Studienwoche	Verum-Gruppe		Placebo-Gruppe		p-Wert*
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	
Veränderung der Medikamenteneinnahme					
t_0	4	5,7%	7	10,1%	0,366
t_6	5	7,2%	6	8,3%	1,000
t_{12}	9	13,0%	7	9,7%	0,602
Veränderung der Nahrungsergänzungsmittelaufnahme					
t_0	8	11,4%	6	9,0%	0,780
t_6	3	4,5%	3	4,2%	1,000
t_{12}	3	4,5%	2	2,8%	0,676

t_0 : Basis-, t_6 : Zwischen-, t_{12} : Abschlussuntersuchung; *Chi²-Test nach Pearson

4.2 Einfluss auf Parameter des Lipidstoffwechsels

4.2.1 LDL-Cholesterolkonzentrationen (primäre Zielgröße)

Zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung t_0 lagen die LDL-C-Werte im Mittel zwischen 160 mg/l und 220 mg/dl (V-Gruppe: 187,8 mg/dl, P-Gruppe: 190,0 mg/dl), wobei es keine Unterschiede in den LDL-C-Konzentrationen zwischen der V- und P-Gruppe gab ($p_{t_0} = 0,433$; Tabelle 24 und Abbildung 19). Nach der 12-wöchigen Intervention reduzierte sich der LDL-C-Wert in der V-Gruppe hochsignifikant um $28,0 \pm 20,1$ mg/dl bzw. $14,8 \pm 10,6\%$ ($p_{t_{12}-t_0} < 0,001$). Diese Abnahme erfolgte vor allem in den ersten 6 Wochen der Intervention ($\Delta t_6-t_0 = -14,9 \pm 9,4\%$; $p_{t_6-t_0} < 0,001$). Danach erreichte die LDL-C-Konzentration ein konstantes Niveau bei einem Mittelwert von $159,8 \pm 21,9$ mg/dl und es konnte keine weitere signifikante Änderung bis zum Zeitpunkt t_{12} beobachtet werden ($\Delta t_{12}-t_6 = 0,7 \pm 11,5\%$; $p_{t_{12}-t_6} = 0,866$). Im arithmetischen Mittel lagen die LDL-C-Werte der V-Gruppe zu t_6 und t_{12} knapp unter dem vom NCEP empfohlenen Grenzwert von LDL-C < 160 mg/dl (Abbildung 19). Zu Studienbeginn lag der LDL-C-Wert aller Studienteilnehmer über 160 mg/dl. Nach 6 Studienwochen erzielten insgesamt 53% der Probanden der V-Gruppe einen LDL-C-Wert von < 160 mg/dl und nach 12 Wochen war dies bei 51% der Studienteilnehmer der Fall.

In der P-Gruppe sank der LDL-C-Wert von $190,0 \pm 17,2$ mg/dl auf $184,2 \pm 24,7$ mg/dl während der gesamten Studiendauer ($p_{t_{12}-t_0} = 0,052$). Nach 6 und 12 Wochen der Intervention unterschieden sich die LDL-C-Werte der V-Gruppe im Vergleich zur P-Gruppe hochsignifikant ($p_{t_6} < 0,001$; $p_{t_{12}} < 0,001$).

Tabelle 24: Absolute und relative Änderungen der Plasma-LDL-C-Konzentrationen zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn (ITT-Population)

Studienwoche	Verum-Gruppe (n = 70)	Placebo-Gruppe (n = 72)	p-Wert
t_0 (mg/dl)	187,8 ± 16,0	190,0 ± 17,2	0,433‡
t_6 (mg/dl)	159,6 ± 20,9	185,4 ± 25,4	< 0,001‡
t_{12} (mg/dl)	159,8 ± 21,9	184,2 ± 24,7	< 0,001‡
p-Wert t_6-t_0	< 0,001◇	0,194◇	
p-Wert $t_{12}-t_6$	0,866◇	0,767◇	
p-Wert $t_{12}-t_0$	< 0,001◇	0,052◇	
Δt_6-t_0 (mg/dl)	-28,3 ± 18,4	-4,6 ± 22,5	< 0,001‡
$\Delta t_{12}-t_6$ (mg/dl)	0,2 ± 18,4	-1,2 ± 19,6	0,646‡
$\Delta t_{12}-t_0$ (mg/dl)	-28,0 ± 20,1	-5,8 ± 23,4	< 0,001‡
Δt_6-t_0 (%)	-14,9 ± 9,4	-2,1 ± 12,1	< 0,001‡
$\Delta t_{12}-t_6$ (%)	0,7 ± 11,5	0,0 ± 11,1	0,730‡
$\Delta t_{12}-t_0$ (%)	-14,8 ± 10,6	-2,7 ± 12,4	< 0,001‡

Mittelwert ± Standardabweichung; LDL-C: LDL-Cholesterol; n: Anzahl der Probanden;
 Δ : Differenz; †T-Test für unverbundene Stichproben; ‡ Mann-Whitney-U-Test; ◇ Wilcoxon-Test

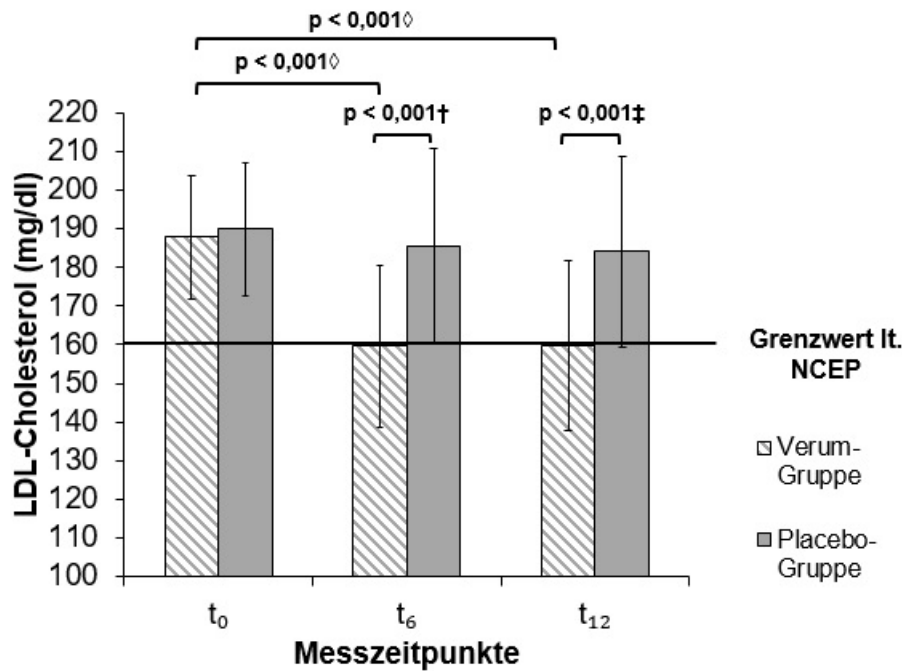


Abbildung 19: Änderung der mittleren Plasma-LDL-C-Konzentrationen zu Studienbeginn (t₀) sowie 6 (t₆) und 12 Wochen (t₁₂) nach Interventionsbeginn
Mittelwert ± Standardabweichung; †T-Test für unverbundene Stichproben; ‡ Mann-Whitney-U-Test; ◇ Wilcoxon-Test

Die Ergebnisse der LDL-C-Konzentration in der PP-Population (Tabelle 25) zu den Messzeitpunkten t₀, t₆ und t₁₂ sind vergleichbar mit denen der ITT-Population.

Tabelle 25: Absolute und relative Änderungen der Plasma-LDL-C-Konzentrationen zu Studienbeginn (t₀) sowie 6 (t₆) und 12 Wochen (t₁₂) nach Interventionsbeginn (PP-Population)

Studienwoche	Verum-Gruppe (n = 65)	Placebo-Gruppe (n = 62)	p-Wert
t ₀ (mg/dl)	187,6 ± 16,2	191,2 ± 17,1	0,206‡
t ₆ (mg/dl)	159,3 ± 20,7	186,6 ± 24,9	< 0,001†
t ₁₂ (mg/dl)	159,4 ± 22,3	184,5 ± 24,6	< 0,001‡
p-Wert t ₆ -t ₀	< 0,001◇	0,167◇	
p-Wert t ₁₂ -t ₆	0,997◇	0,485◇	
p-Wert t ₁₂ -t ₀	< 0,001◇	0,025◇	
Δ t ₆ -t ₀ (mg/dl)	-28,3 ± 18,6	-4,6 ± 22,0	< 0,001†
Δ t ₁₂ -t ₆ (mg/dl)	0,0 ± 17,5	-2,0 ± 20,5	0,538†
Δ t ₁₂ -t ₀ (mg/dl)	-28,2 ± 20,4	-6,6 ± 23,4	< 0,001†
Δ t ₆ -t ₀ (%)	-14,9 ± 9,5	-2,2 ± 11,6	< 0,001†
Δ t ₁₂ -t ₆ (%)	0,5 ± 11,0	-0,4 ± 11,6	0,669†
Δ t ₁₂ -t ₀ (%)	-14,9 ± 10,7	-3,2 ± 12,2	< 0,001†

Mittelwert ± Standardabweichung; LDL-C: LDL-Cholesterol; n: Anzahl der Probanden; Δ: Differenz; †T-Test für unverbundene Stichproben; ‡ Mann-Whitney-U-Test; ◇ Wilcoxon-Test

In beiden Populationen konnten die signifikanten Änderungen der LDL-C-Werte in der V-Gruppe nachgewiesen werden (Tabellen 24 und 25). In der P-Gruppe der PP-Population ist nach der 12-wöchigen Intervention eine signifikante Reduktion der LDL-C-Konzentration um 2,2% zu beobachten ($p_{t_{12}-t_0} < 0,025$; vgl. Tabelle 25). Zur Zwischen- sowie Abschlussuntersuchung unterschieden sich die LDL-C-Werte der V-Gruppe im Vergleich zur P-Gruppe hochsignifikant ($p_{t_6} < 0,001$; $p_{t_{12}} < 0,001$). Im Folgenden werden die Ergebnisse der ITT-Population verwendet.

Das Studienkollektiv wurde innerhalb der Behandlungsgruppen nach Geschlecht und den basalen LDL-C-Werten unterteilt. Hinsichtlich der gebildeten Subgruppen unterschieden sich die LDL-C-Werte der V- und P-Gruppe signifikant zur Zwischen- sowie Abschlussuntersuchung (Ergebnisse nicht dargestellt). Da innerhalb der P-Gruppe keine signifikanten Änderungen beobachtet wurden, sind im Folgenden die Ergebnisse der V-Gruppe vorzufinden. Tabelle 26 zeigt die Änderungen der LDL-C-Konzentrationen bei Frauen und Männern der V-Gruppe während der 12-wöchigen Intervention. Bei den weiblichen Studienteilnehmern konnte eine Abnahme der LDL-C-Werte um 16,2% und bei den männlichen Probanden um 12,6% beobachtet werden. Unabhängig vom Geschlecht waren die LDL-Konzentrationen sowohl zur Zwischen- als auch zur Abschlussuntersuchung hochsignifikant reduziert ($p_{t_6-t_0} < 0,001$; $p_{t_{12}-t_0} < 0,001$).

Tabelle 26: Absolute und relative Änderungen der Plasma-LDL-C-Konzentrationen von Frauen und Männern der Verum-Gruppe zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn

Studienwoche	Frauen (n = 43)	Männer (n = 27)
t_0 (mmol/l)	189,8 ± 16,6	184,7 ± 14,8
t_6 (mmol/l)	158,1 ± 17,9	162,0 ± 25,2
t_{12} (mmol/l)	158,4 ± 18,7	162,1 ± 26,5
p-Wert t_6-t_0	< 0,001◇	< 0,001◇
p-Wert $t_{12}-t_6$	0,907#	0,971#
p-Wert $t_{12}-t_0$	< 0,001◇	< 0,001◇
Δt_6-t_0 (mg/dl)	-31,7 ± 18,4	-22,8 ± 17,4
$\Delta t_{12}-t_6$ (mg/dl)	0,3 ± 16,9	0,1 ± 20,8
$\Delta t_{12}-t_0$ (mg/dl)	-31,4 ± 20,8	-22,7 ± 18,0
Δt_6-t_0 (%)	-16,4 ± 9,2	-12,6 ± 9,4
$\Delta t_{12}-t_6$ (%)	0,7 ± 10,4	0,7 ± 13,2
$\Delta t_{12}-t_0$ (%)	-16,2 ± 10,7	-12,6 ± 10,2

Mittelwert ± Standardabweichung; LDL-C: LDL-Cholesterol;
n: Anzahl der Probanden; Δ : Differenz; ◇ Wilcoxon-Test;
T-Test für verbundene Stichproben

Ausgehend von den basalen LDL-C-Werten wurden die Probanden in zwei Subgruppen unterteilt (Tabelle 27):

- niedriger LDL-C-Bereich: 160 mg/dl bis 189 mg/dl
- höherer LDL-C-Bereich: 190 mg/dl bis 220 mg/dl

In beiden Subgruppen wurde nach 6 und 12 Studienwochen eine signifikante Reduktion erzielt ($p_{t_6-t_0} < 0,001$; $p_{t_{12}-t_0} < 0,001$). In der Subgruppe mit den höheren LDL-C-Basalwerten war die Senkung der LDL-C-Konzentration größer (-17,1%) als in der Subgruppe mit den niedrigeren LDL-C-Werten (-12,8%).

Tabelle 27: Absolute und relative Änderungen des niedrigen und höheren Plasma-LDL-C-Bereiches der Verum-Gruppe zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn

Studien- woche	LDL-C-Bereiche	
	160-189 mg/dl Verum-Gruppe (n = 38)	190-220 mg/dl Verum-Gruppe (n = 32)
t_0 (mg/dl)	175,4 ± 8,7	202,6 ± 8,2
t_6 (mg/dl)	151,8 ± 15,6	168,8 ± 22,9
t_{12} (mg/dl)	152,9 ± 20,6	168,0 ± 20,9
p-Wert t_6-t_0	< 0,001#	< 0,001#
p-Wert $t_{12}-t_6$	0,714#	0,825#
p-Wert $t_{12}-t_0$	< 0,001#	< 0,001#
Δt_6-t_0 (mg/dl)	-23,6 ± 13,7	-33,8 ± 21,7
$\Delta t_{12}-t_6$ (mg/dl)	1,1 ± 18,0	-0,8 ± 19,0
$\Delta t_{12}-t_0$ (mg/dl)	-22,5 ± 19,4	-34,6 ± 19,3
Δt_6-t_0 (%)	-13,4 ± 7,9	-16,7 ± 10,8
$\Delta t_{12}-t_6$ (%)	1,1 ± 12,2	0,2 ± 10,7
$\Delta t_{12}-t_0$ (%)	-12,8 ± 11,2	-17,1 ± 9,5

Mittelwert ± Standardabweichung; LDL-C: LDL-Cholesterol; n: Anzahl der Probanden; Δ : Differenz; # T-Test für verbundene Stichproben

4.2.2 Gesamtcholesterolkonzentrationen

Vergleichbar mit der Änderung der LDL-C-Konzentrationen während des Studienverlaufs konnte ein ähnlicher Effekt beim GC-Spiegel festgestellt werden. Zwischen der V- und der P-Gruppe gab es zur Basisuntersuchung t_0 keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p_{t_0} = 0,883$; vgl. Tabelle 28).

Die GC-Konzentration verringerte sich in der V-Gruppe hochsignifikant um $31,0 \pm 25,7$ mg/dl, was einer Reduktion von $11,2 \pm 9,2\%$ entsprach ($p_{t_{12}-t_0} < 0,001$). Diese Abnahme erfolgte v.a. in der ersten Hälfte der Studiendauer, d.h. im Zeitraum von der Basisuntersuchung t_0 bis zur Zwischenuntersuchung t_6 . In der zweiten Hälfte des Interventionszeitraumes konnte keine weitere signifikante Änderung nachgewiesen werden ($p_{t_{12}-t_6} = 0,553$) und die GC-Konzentration erreichte ein konstantes Niveau bei einem Mittelwert von $239,6 \pm 28,6$ mg/dl. In der P-Gruppe sank der GC-Spiegel um $3,3 \pm 30,0$ mg/dl bzw. $1,0 \pm 11,2\%$, was statistisch nicht signifikant war ($p_{t_{12}-t_0} = 0,515$).

Tabelle 28: Absolute und relative Änderungen der Plasma-GC-Konzentrationen zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn

Studienwoche	Verum-Gruppe (n = 70)	Placebo-Gruppe (n = 72)	p-Wert
t_0 (mg/dl)	270,6 ± 25,3	269,4 ± 26,1	0,883‡
t_6 (mg/dl)	241,9 ± 28,3	266,1 ± 34,0	< 0,001‡
t_{12} (mg/dl)	239,6 ± 28,6	266,1 ± 34,7	< 0,001‡
p-Wert t_6-t_0	< 0,001◇	0,515◇	
p-Wert $t_{12}-t_6$	0,553◇	0,772◇	
p-Wert $t_{12}-t_0$	< 0,001◇	0,515◇	
Δt_6-t_0 (mg/dl)	-28,6 ± 23,9	-3,3 ± 27,8	< 0,001‡
$\Delta t_{12}-t_6$ (mg/dl)	-2,4 ± 24,3	-0,0 ± 25,7	0,578‡
$\Delta t_{12}-t_0$ (mg/dl)	-31,0 ± 25,7	-3,3 ± 30,0	< 0,001‡
Δt_6-t_0 (%)	-10,4 ± 8,4	-1,0 ± 10,6	< 0,001‡
$\Delta t_{12}-t_6$ (%)	-0,5 ± 9,9	0,5 ± 10,3	0,561‡
$\Delta t_{12}-t_0$ (%)	-11,2 ± 9,2	-1,0 ± 11,2	< 0,001‡

Mittelwert ± Standardabweichung; GC: Gesamtcholesterol; n: Anzahl der Probanden;
 Δ : Differenz; †T-Test für unverbundene Stichproben; ‡ Mann-Whitney-U-Test;
 ◇ Wilcoxon-Test

4.2.3 HDL-Cholesterolkonzentrationen

Die HDL-C-Werte lagen zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung t_0 in der V-Gruppe im Mittel bei $63,6 \pm 16,1$ mg/dl und in der P-Gruppe bei $61,1 \pm 14,1$ mg/dl (Tabelle 29). Somit unterschieden sich die HDL-C-Spiegel der beiden Interventionsgruppen nicht signifikant ($p_{t_0} = 0,538$). Im Studienverlauf änderten sich die HDL-C-Konzentrationen in beiden Interventionsgruppen nicht.

Tabelle 29: Absolute und relative Änderungen der Plasma-HDL-C-Konzentrationen zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn

Studienwoche	Verum-Gruppe (n = 70)	Placebo-Gruppe (n = 72)	p-Wert
t_0 (mg/dl)	$63,6 \pm 16,1$	$61,6 \pm 14,1$	0,583‡
t_6 (mg/dl)	$63,4 \pm 16,1$	$60,8 \pm 16,0$	0,394‡
t_{12} (mg/dl)	$63,8 \pm 17,2$	$61,7 \pm 15,5$	0,438†
p-Wert t_6-t_0	0,748◇	0,293◇	
p-Wert $t_{12}-t_6$	0,603◇	0,249◇	
p-Wert $t_{12}-t_0$	0,528◇	0,735◇	
Δt_6-t_0 (mg/dl)	$-0,2 \pm 6,9$	$-0,8 \pm 7,0$	0,739‡
$\Delta t_{12}-t_6$ (mg/dl)	$0,5 \pm 6,8$	$0,9 \pm 7,2$	0,668‡
$\Delta t_{12}-t_0$ (mg/dl)	$0,2 \pm 7,8$	$0,1 \pm 7,0$	0,925†
Δt_6-t_0 (%)	$0,2 \pm 11,2$	$-1,4 \pm 10,8$	0,363†
$\Delta t_{12}-t_6$ (%)	$0,9 \pm 10,9$	$2,4 \pm 13,7$	0,535‡
$\Delta t_{12}-t_0$ (%)	$0,7 \pm 12,3$	$0,2 \pm 11,3$	0,790†

Mittelwert \pm Standardabweichung; HDL-C: HDL-Cholesterol; n: Anzahl der Probanden;
 Δ : Differenz; †T-Test für unverbundene Stichproben; ‡ Mann-Whitney-U-Test;
 ◇ Wilcoxon-Test

4.2.4 LDL/HDL-Quotient

Die LDL/HDL-Quotienten unterschieden sich zur Basisuntersuchung t_0 nicht signifikant zwischen den beiden Interventionsgruppen ($p_{t_0} = 0,409$; vgl. Tabelle 30). In der V-Gruppe sank der LDL/HDL-Quotient statistisch hochsignifikant innerhalb der 12-wöchigen Studiendauer ($p_{t_{12}-t_0} < 0,001$) um $14,1 \pm 13,5\%$. Diese Reduktion war bereits nach 6 Wochen ($-14,5 \pm 12,0\%$) erreicht und es stellte sich ein konstantes Niveau ein, denn im Zeitraum von der Zwischenuntersuchung t_6 bis zur Abschlussuntersuchung t_{12} erfolgte eine minimale Änderung ($p_{t_6-t_{12}} = 0,499$). Im Studienzeitraum sank der LDL/HDL-Quotient der P-Gruppe von $3,3 \pm 0,8$ auf $3,2 \pm 0,9$. Diese Abnahme um $2,2 \pm 12,6\%$ war statistisch nicht signifikant ($p_{t_{12}-t_0} = 0,116$).

Tabelle 30: Absolute und relative Änderungen der Plasma-LDL/HDL-Quotienten zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn

Studienwoche	Verum-Gruppe (n = 70)	Placebo-Gruppe (n = 72)	p-Wert
t_0	$3,1 \pm 0,8$	$3,2 \pm 0,8$	$0,409\ddagger$
t_6	$2,7 \pm 0,8$	$3,2 \pm 0,9$	< 0,001\ddagger
t_{12}	$2,7 \pm 0,9$	$3,2 \pm 0,9$	0,001\ddagger
p-Wert t_6-t_0	< 0,001\diamond	$0,905\diamond$	
p-Wert $t_{12}-t_6$	$0,499\diamond$	$0,096\diamond$	
p-Wert $t_{12}-t_0$	< 0,001\diamond	$0,116\diamond$	
Δt_6-t_0	$-0,5 \pm 0,4$	$-0,0 \pm 0,4$	< 0,001\ddagger
$\Delta t_{12}-t_6$	$0,0 \pm 0,3$	$-0,1 \pm 0,4$	$0,162\ddagger$
$\Delta t_{12}-t_0$	$-0,4 \pm 0,4$	$-0,1 \pm 0,4$	< 0,001\ddagger
Δt_6-t_0 (%)	$-14,5 \pm 12,0$	$-0,2 \pm 11,8$	< 0,001\ddagger
$\Delta t_{12}-t_6$ (%)	$0,8 \pm 11,0$	$-1,6 \pm 10,5$	$0,256\ddagger$
$\Delta t_{12}-t_0$ (%)	$-14,1 \pm 13,5$	$-2,2 \pm 12,6$	< 0,001\ddagger

Mittelwert \pm Standardabweichung; n: Anzahl der Probanden; Δ : Differenz;
 \ddagger Mann-Whitney-U-Test; \diamond Wilcoxon-Test

4.2.5 Triacylglycerole

Zur Basisuntersuchung t_0 waren die TG-Konzentration in der V-Gruppe um ca. 7% höher als in der P-Gruppe, wobei dieser Unterschied nicht signifikant ausfiel ($p_{t_0} = 0,487$; vgl. Tabelle 31). Innerhalb der 12-wöchigen Intervention kam es in der V-Gruppe zu einer signifikanten Abnahme des TG-Wertes um $8,8 \pm 60,8$ mg/dl bzw. $5,0 \pm 40,6\%$ ($p_{t_{12}-t_0} = 0,001$). Bereits nach 6 Studienwochen konnte diese Reduktion beobachtet werden ($p_{t_6-t_0} = 0,004$). In der P-Gruppe sanken die TG-Werte signifikant um $11,8 \pm 47,1$ mg/dl bzw. $4,2 \pm 31,4\%$ in der zweiten Studienhälfte ($p_{t_{12}-t_6} = 0,013$), wobei es zwischen den Werten zu Studienbeginn und -ende keinen statistischen Unterschied gab ($p_{t_{12}-t_0} = 0,346$). Zwischen der V- und der P-Gruppe zeigten sich zu den Untersuchungszeitpunkten t_6 und t_{12} keine signifikanten Unterschiede in den TG-Konzentrationen ($p_{t_6} = 0,150$; $p_{t_{12}} = 0,700$). Die Standardabweichungen bei den TG-Werten fielen in beiden Interventionsgruppen relativ hoch aus.

Tabelle 31: Absolute und relative Änderungen der Triacylglycerole-Konzentrationen zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn

Studienwoche	Verum-Gruppe (n = 70)	Placebo-Gruppe (n = 72)	p-Wert
t_0 (mg/dl)	140,4 ± 69,0	130,2 ± 56,0	0,487‡
t_6 (mg/dl)	126,8 ± 58,9	137,5 ± 59,4	0,150‡
t_{12} (mg/dl)	131,7 ± 82,5	125,7 ± 58,6	0,700‡
p-Wert t_6-t_0	0,004 ◇	0,194◇	
p-Wert $t_{12}-t_6$	0,971◇	0,013 ◇	
p-Wert $t_{12}-t_0$	0,001 ◇	0,346◇	
Δt_6-t_0 (mg/dl)	-13,6 ± 42,8	7,3 ± 38,5	0,001 ‡
$\Delta t_{12}-t_6$ (mg/dl)	4,9 ± 56,5	-11,8 ± 47,1	0,045 ‡
$\Delta t_{12}-t_0$ (mg/dl)	-8,8 ± 60,8	-4,4 ± 43,4	0,113‡
Δt_6-t_0 (%)	-6,2 ± 26,8	9,6 ± 33,2	0,001 ‡
$\Delta t_{12}-t_6$ (%)	4,0 ± 33,9	-4,2 ± 31,4	0,058‡
$\Delta t_{12}-t_0$ (%)	-5,0 ± 40,6	-0,4 ± 28,4	0,103‡

Mittelwert ± Standardabweichung; n: Anzahl der Probanden; Δ : Differenz;
‡ Mann-Whitney-U-Test; ◇ Wilcoxon-Test

4.3 Einfluss auf Homocystein (sekundäre Zielgröße)

Die Hcy-Spiegel der beiden Behandlungsgruppen unterschieden sich zur Basisuntersuchung t_0 nicht ($p_{t_0} = 0,797$; vgl. Tabelle 32 nächste Seite). In beiden Gruppen lagen die durchschnittlichen Werte über dem Referenzbereich von $< 10 \mu\text{mol/l}$ (Abbildung 20). Der Referenzbereich wurde vom Labor MVZ Hannover bzw. LADR, welches die Analysen durchführte, festgelegt.

In der V-Gruppe reduzierte sich der Hcy-Wert hochsignifikant um $12,5 \pm 14,6\%$ ($p_{t_{12}-t_0} < 0,001$). Nach der 12-wöchigen Intervention lagen die Konzentrationen im Mittel bei $10,2 \pm 2,3 \mu\text{mol/l}$. Zu Studienbeginn befand sich der Hcy-Wert bei 76% der Probanden der V-Gruppe über $10 \mu\text{mol/l}$. Zur Abschlussuntersuchung war dies bei 50% der Teilnehmer der Fall. Insgesamt sank bei 26% der Probanden die Hcy-Konzentration in den Normalbereich. Der Hcy-Spiegel der P-Gruppe zeigte keine Änderung während der gesamten Studiendauer ($p_{t_{12}-t_0} = 0,248$). Nach der Intervention von 12 Wochen waren die Hcy-Werte der V-Gruppe im Vergleich zur P-Gruppe signifikant gesunken ($p_{t_{12}} = 0,003$).

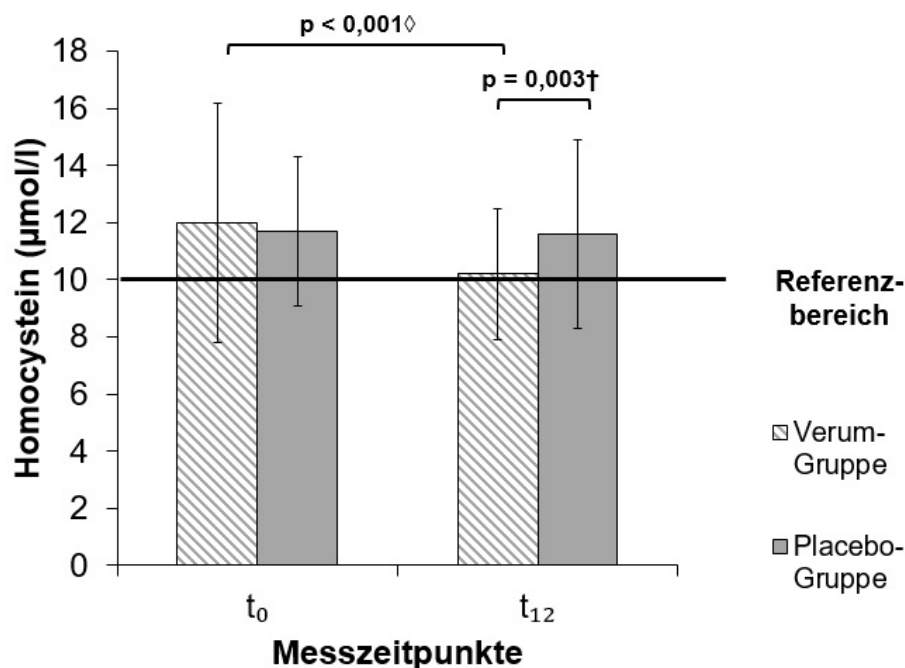


Abbildung 20: Änderung der mittleren Plasma-Homocystein-Konzentrationen zu Studienbeginn (t_0) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn

Mittelwert \pm Standardabweichung; †T-Test für unverbundene Stichproben; \diamond Wilcoxon-Test

Tabelle 32: Absolute und relative Änderungen der Plasma-Homocysteinspiegel zu Studienbeginn (t_0) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn (ITT-Population)

Studienwoche	Verum-Gruppe (n = 70)	Placebo-Gruppe (n = 72)	p-Wert
t_0 ($\mu\text{mol/l}$)	12,0 \pm 4,2	11,7 \pm 2,6	0,797‡
t_{12} ($\mu\text{mol/l}$)	10,2 \pm 2,3	11,6 \pm 3,3	0,003‡
p-Wert $t_{12}-t_0$	< 0,001 ◇	0,248◇	
$\Delta t_{12}-t_0$ ($\mu\text{mol/l}$)	-1,9 \pm 3,2	-0,1 \pm 2,4	< 0,001‡
$\Delta t_{12}-t_0$ (%)	-12,5 \pm 14,6	-0,4 \pm 20,6	< 0,001‡

Mittelwert \pm Standardabweichung; n: Anzahl der Probanden; Δ : Differenz; †T-Test für unverbundene Stichproben; ‡ Mann-Whitney-U-Test; ◇ Wilcoxon-Test

Die Ergebnisse der PP-Population (Tabelle 33) zu den Messzeitpunkten t_0 und t_{12} weichen nur geringfügig von denen der ITT-Population ab, sodass im Folgenden die Ergebnisse der ITT-Population verwendet werden.

Tabelle 33: Absolute und relative Änderungen der Plasma-Homocysteinspiegel zu Studienbeginn (t_0) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn (PP-Population)

Studienwoche	Verum-Gruppe (n = 65)	Placebo-Gruppe (n = 62)	p-Wert
t_0 ($\mu\text{mol/l}$)	12,1 \pm 4,3	11,8 \pm 2,6	0,704†
t_{12} ($\mu\text{mol/l}$)	10,2 \pm 2,3	11,6 \pm 3,4	0,005‡
p-Wert $t_{12}-t_0$	< 0,001 ◇	0,129◇	
$\Delta t_{12}-t_0$ ($\mu\text{mol/l}$)	-1,9 \pm 3,2	-0,2 \pm 2,5	< 0,001†
$\Delta t_{12}-t_0$ (%)	-12,5 \pm 14,9	-1,5 \pm 20,6	< 0,001‡

Mittelwert \pm Standardabweichung; n: Anzahl der Probanden; Δ : Differenz; †T-Test für unverbundene Stichproben; ‡ Mann-Whitney-U-Test; ◇ Wilcoxon-Test

4.4 Einfluss auf Parameter des Glukose- und Insulinstoffwechsels

4.4.1 Nüchternglukose

Die Ermittlung der Nüchternglukose-Konzentration im Plasma diente zur Diagnose von Störungen des Glukosemetabolismus. Der vom Labor ausgewiesene Referenzbereich lag zwischen 74 bis 106 mg/dl. Bei einer wiederholten Bestätigung eines Nüchternglukose-Wertes von > 126 mg/dl war ein Diabetes mellitus gegeben.

Zu Studienbeginn sowie nach sechs und nach zwölf Wochen wiesen beide Behandlungsgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Nüchternglukose-Konzentration auf (Tabelle 34). Maximal lagen die Werte im Mittel bei $90,9 \pm 10,6$ mg/dl (V-Gruppe zu t_{12}) bzw. $90,2 \pm 10,3$ mg/dl (P-Gruppe zu t_{12}), womit im Gesamtkollektiv keine Glukosemetabolismusstörung nachgewiesen werden konnte.

Tabelle 34: Änderungen der Nüchternplasmaglukose zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn

Studien- woche	Verum-Gruppe (n = 70)	Placebo-Gruppe (n = 72)	p-Wert
t_0 (mg/dl)	$90,5 \pm 11,2$	$88,4 \pm 8,6$	0,257‡
t_6 (mg/dl)	$89,9 \pm 9,9$	$88,8 \pm 9,6$	0,473‡
t_{12} (mg/dl)	$90,9 \pm 10,6$	$90,2 \pm 10,3$	0,773‡
p-Wert t_6-t_0	0,470◇	0,581◇	
p-Wert $t_{12}-t_6$	0,192◇	0,167◇	
p-Wert $t_{12}-t_0$	0,497◇	0,091◇	
Δt_6-t_0 (mg/dl)	$-0,6 \pm 6,2$	$0,4 \pm 7,3$	0,312‡
$\Delta t_{12}-t_6$ (mg/dl)	$1,0 \pm 5,9$	$1,4 \pm 6,9$	0,699‡
$\Delta t_{12}-t_0$ (mg/dl)	$0,4 \pm 5,9$	$1,8 \pm 7,8$	0,250‡

Mittelwert \pm Standardabweichung; n: Anzahl der Probanden;

Δ : Differenz; †T-Test für unverbundene Stichproben; ‡ Mann-Whitney-U-Test;

◇ Wilcoxon-Test

4.4.2 Glykohämoglobin (HbA1c)

Das glykosylierte Hämoglobin des Typs A1c (HbA1c) spiegelt die durchschnittliche Blutglukosekonzentration wieder und dient als retrospektiver Faktor zur Beurteilung der Güte der Stoffwechsellage in den letzten sechs bis zwölf Wochen (Goldstein et al. 2003). Bei stoffwechselgesunden Erwachsenen beträgt der Anteil der Hämoglobinfraktion HbA1c 5 - 7% am gesamten Hämoglobin, beim Diabetiker kann der Wert weit über 10% des gesamten erythrozytären Hämoglobins ausmachen. Die American Diabetes Association empfiehlt einen Zielwert $\leq 6,5\%$ bzw. eine Intervention ab einem HbA1c-Wert $> 7,0\%$ (Goldstein et al. 2003).

In Tabelle 35 sind die HbA1c-Konzentrationen zum Zeitpunkt t_0 , t_6 und t_{12} für die V- und P-Gruppe dargestellt. Die HbA1c-Konzentrationen lagen zu allen Untersuchungszeitpunkten in der V-Gruppe bei $5,4 \pm 0,4\%$ und in der P-Gruppe bei $5,3 \pm 0,3\%$. Im Vergleich mit den oben genannten Referenzwerten ist erkennbar, dass die HbA1c-Konzentrationen beider Kollektive zu allen Messzeitpunkten im Mittel unterhalb des Zielwertes von $6,5\%$ lagen.

In der V-Gruppe fand eine signifikante Abnahme ($p_{t_6-t_0} = 0,037$) innerhalb der ersten 6 Studienwochen statt, dennoch wurde im gesamten Interventionszeitraum von t_0 zu t_{12} keine statistisch signifikant geringere HbA1c-Konzentration gemessen ($p_{t_{12}-t_0} = 0,270$). Weiterhin konnten zu keinem Untersuchungszeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den gemessenen Werten der V-Gruppe und der P-Gruppe nachgewiesen werden ($p_{t_0} (\%) = 0,234$; $p_{t_6} (\%) = 0,657$; $p_{t_{12}} (\%) = 0,137$). In der P-Gruppe ließen sich innerhalb der 12-wöchigen Studiendauer keine Änderungen beobachten.

Tabelle 35: Änderungen der Plasma-HbA1c-Konzentrationen zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn

Studien- woche	Verum-Gruppe (n = 70)	Placebo-Gruppe (n = 72)	p-Wert
t_0 (%)	$5,4 \pm 0,4$	$5,3 \pm 0,3$	0,234‡
t_6 (%)	$5,4 \pm 0,4$	$5,3 \pm 0,3$	0,657‡
t_{12} (%)	$5,4 \pm 0,4$	$5,3 \pm 0,3$	0,137‡
p-Wert t_6-t_0	0,037 ◇	0,728◇	
p-Wert $t_{12}-t_6$	0,130◇	1,000◇	
p-Wert $t_{12}-t_0$	0,270◇	0,436◇	
Δ t_6-t_0 (%)	$-0,05 \pm 0,18$	$-0,01 \pm 0,21$	0,212‡
Δ $t_{12}-t_6$ (%)	$0,03 \pm 0,17$	$-0,02 \pm 0,19$	0,134‡
Δ $t_{12}-t_0$ (%)	$-0,03 \pm 0,19$	$-0,02 \pm 0,23$	0,646‡

Mittelwert \pm Standardabweichung; HbA1c: Glykohämoglobin; n: Anzahl der Probanden; Δ: Differenz; ‡ Mann-Whitney-U-Test; ◇ Wilcoxon-Test

4.4.3 Nüchterninsulin

Zu allen Untersuchungszeitpunkten wurde beim Nüchterninsulin-Spiegel kein signifikanter Unterschied zwischen der V- und der P-Gruppe verzeichnet (Tabelle 36). Innerhalb der beiden Behandlungsgruppen stieg die Nüchterninsulin-Konzentration während des Interventionszeitraumes leicht an, wobei diese Änderungen statistisch nicht signifikant waren.

Die gemessenen Nüchterninsulin-Konzentrationen lagen in beiden Gruppen und zu jedem Zeitpunkt in dem vom Labor ausgewiesenen Referenzbereich von $< 17,5 \mu\text{E/ml}$.

Tabelle 36: Änderungen der Plasma-Insulin-Konzentrationen zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn

Studien- woche	Verum-Gruppe (n = 70)	Placebo-Gruppe (n = 72)	p-Wert
t_0 (uE/ml)	8,3 ± 5,7	7,5 ± 3,9	0,649‡
t_6 (uE/ml)	9,0 ± 5,5	8,1 ± 4,4	0,371‡
t_{12} (uE/ml)	9,3 ± 6,5	7,9 ± 4,5	0,274‡
p-Wert t_6-t_0	0,057◇	0,198◇	
p-Wert $t_{12}-t_6$	0,532◇	0,438◇	
p-Wert $t_{12}-t_0$	0,078◇	0,933◇	
Δt_6-t_0 (uE/ml)	0,7 ± 3,4	0,6 ± 3,1	0,583‡
$\Delta t_{12}-t_6$ (uE/ml)	0,3 ± 2,8	-0,2 ± 3,1	0,333‡
$\Delta t_{12}-t_0$ (uE/ml)	1,0 ± 3,5	0,4 ± 3,3	0,150‡

Mittelwert ± Standardabweichung; n: Anzahl der Probanden;

Δ : Differenz; †T-Test für unverbundene Stichproben; ‡ Mann-Whitney-U-Test;

◇ Wilcoxon-Test

4.5 Einfluss auf den PROCAM-Score

Zum Untersuchungszeitpunkt t_0 befand sich der PROCAM-Score sowohl in der V- als auch in der P-Gruppe bei 12,7% ($p_{t_0} = 0,828$; Tabelle 37). Nach 6 Wochen der Studiendauer sank der PROCAM-Score in der V-Gruppe auf $10,7 \pm 1,8\%$, wobei er nach 12 Studienwochen im Mittel bei $11,2 \pm 2,6\%$ lag. Ausgehend vom Anfangswert waren diese Abnahmen statistisch hochsignifikant ($p_{t_0-t_6} < 0,001$ und $p_{t_{12}-t_0} < 0,001$). Bis zum Zeitpunkt der Zwischenuntersuchung reduzierte sich in der P-Gruppe der PROCAM-Score um $0,7 \pm 2,3\%$ ($p_{t_6-t_0} = 0,012$). Diese signifikante Abnahme war nach dem gesamten Behandlungszeitraum nicht mehr nachweisbar ($p_{t_{12}-t_0} = 0,058$). Zwischen der V- und der P-Gruppe unterschied sich der PROCAM-Score nach 6 Studienwochen signifikant ($p_{t_6} = 0,019$).

Tabelle 37: Prozentuale Änderung der PROCAM-Scores zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn

Studien- woche	Verum-Gruppe (n = 70)	Placebo-Gruppe (n = 72)	p-Wert
t_0 (%)	$12,7 \pm 3,6$	$12,7 \pm 3,8$	0,828‡
t_6 (%)	$10,7 \pm 1,8$	$12,0 \pm 3,4$	0,019‡
t_{12} (%)	$11,2 \pm 2,6$	$12,3 \pm 3,7$	0,074‡
p-Wert t_6-t_0	< 0,001 ◇	0,012 ◇	
p-Wert $t_{12}-t_6$	0,020 ◇	0,248◇	
p-Wert $t_{12}-t_0$	< 0,001 ◇	0,058◇	
Δt_6-t_0 (%)	$-2,0 \pm 3,0$	$-0,7 \pm 2,3$	0,004‡
$\Delta t_{12}-t_6$ (%)	$0,5 \pm 1,7$	$0,3 \pm 2,0$	0,344‡
$\Delta t_{12}-t_0$ (%)	$-1,5 \pm 2,5$	$-0,4 \pm 1,8$	0,004‡

Mittelwert \pm Standardabweichung; n: Anzahl der Probanden;
 Δ : Differenz; ‡ Mann-Whitney-U-Test; ◇ Wilcoxon-Test

Tabelle 38 (nächste Seite) beinhaltet die prozentuale Änderung des Probandenanteils der V-Gruppe im Hinblick auf den PROCAM-Score. Zur Basisuntersuchung lag der PROCAM-Score von 58,6% der Teilnehmer unter 10% (niedriges Herzinfarkttrisiko), von 28,6% der Probanden bei ≥ 10 und $< 20\%$ (mittleres Herzinfarkttrisiko) und von 12,9% der Studienteilnehmer bei $\geq 20\%$ (hohes Herzinfarkttrisiko). Bis zur Abschlussuntersuchung hatte der PROCAM-Score von 80% der Probanden den niedrigen Risikobereich erreicht. Dementsprechend sank während der Studiendauer der Probandenanteil, deren PROCAM-Score sich im mittleren ($-12,9\%$) und hohen Risikobereich ($-8,6\%$) befanden.

Tabelle 38: Änderung des Probandenanteils der Verum-Gruppe (%) bzgl. des PROCAM-Scores zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn

Studien- woche	Probanden mit PROCAM-Score:		
	< 10%	≥ 10 und < 20%	≥ 20%
t_0	58,6%	28,6%	12,9%
t_6	85,7%	14,3%	0,0%
t_{12}	80,0%	15,7%	4,3%

Der PROCAM-Score wurde mittels folgender Risikofaktoren berechnet: Raucherstatus, Alter, Geschlecht, Erkrankung an Herzinfarkt in der Familie vor dem 60. Lebensjahr, systolischer Blutdruck, LDL-C, HDL-C, TG und Nüchternblutglukose. Die ersten vier Faktoren wurden einmalig zu Studienbeginn erfasst und sind in Tabelle 39 zu finden. Zwischen der V- sowie P-Gruppe bestanden keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 39: Risikofaktoren des PROCAM-Scores (Geschlecht, Alter, Raucherstatus, fam. Herzinfarkt) der Verum- und Placebo-Gruppe zu Studienbeginn

	Verum-Gruppe (n = 70)	Placebo-Gruppe (n = 72)	p-Wert
Geschlecht (n): Männer / Frauen	27 / 43	26 / 46	0,762*
Alter (Jahre): MW ± SD	57,5 ± 7,2	57,0 ± 6,8	0,645†
Raucherstatus (n)			
Raucher	6	8	0,612*
Nichtraucher	64	64	
Herzinfarkt in der Familie (n)			
ja	13	13	0,937*
nein	57	59	

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; n: Anzahl der Probanden; †T-Test für unverbundene Stichproben; * Chi²-Test;

Tabelle 40 (nächste Seite) zeigt die Änderungen der anderen Risikofaktoren (Angabe in Punkten) des PROCAM-Scores innerhalb des 12-wöchigen Interventionszeitraumes.

Der systolische Blutdruck reduzierte sich in beiden Behandlungsgruppen (V-Gruppe: $p_{t_{12}-t_0} = 0,001$ und P-Gruppe: $p_{t_{12}-t_0} = 0,024$). Die Änderungen waren in der V- und P-Gruppe gleich stark, denn zu keinem Untersuchungszeitpunkt kam es zu signifikanten Unterschieden zwischen den beiden Gruppen.

Innerhalb der V-Gruppe war eine statistisch signifikante Senkung des LDL-C nach 6 sowie 12 Wochen nachweisbar ($p_{t_6-t_0} < 0,001$ und $p_{t_{12}-t_0} < 0,001$). In der P-Gruppe reduzierte sich der LDL-C-Punktstand leicht nach der gesamten Interventionszeit ($p_{t_{12}-t_0} = 0,009$). Als einziger Risikofaktor konnten bei LDL-C signifikante Änderungen zwischen der V- und P-Gruppe zur Zwischen- sowie Abschlussuntersuchung beobachtet werden ($p_{t_6} < 0,001$ und $p_{t_{12}} < 0,001$).

Tabelle 40: Änderung der Risikofaktoren des PROCAM-Scores zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn

Studien- woche	Verum-Gruppe (n = 70)	Placebo-Gruppe (n = 72)	p-Wert
systolischer Blutdruck (Punkte)			
t_0	6,3 ± 3,5	6,1 ± 3,5	0,635‡
t_6	2,8 ± 1,3	2,7 ± 1,4	0,669‡
t_{12}	5,3 ± 2,8	5,5 ± 3,1	0,876‡
p-Wert t_6-t_0	< 0,001◇	< 0,001◇	
p-Wert $t_{12}-t_6$	< 0,001◇	< 0,001◇	
p-Wert $t_{12}-t_0$	0,001◇	0,024◇	
LDL-Cholesterol (Punkte)			
t_0	17,7 ± 2,8	18,0 ± 2,9	0,479‡
t_6	12,2 ± 3,9	16,9 ± 4,2	< 0,001‡
t_{12}	12,4 ± 4,3	16,6 ± 4,2	< 0,001‡
p-Wert t_6-t_0	< 0,001◇	0,091◇	
p-Wert $t_{12}-t_6$	0,599◇	0,550◇	
p-Wert $t_{12}-t_0$	< 0,001◇	0,009◇	
HDL-Cholesterol (Punkte)			
t_0	1,6 ± 2,6	1,7 ± 2,6	0,630‡
t_6	1,7 ± 2,7	2,2 ± 3,0	0,297‡
t_{12}	1,8 ± 2,9	2,0 ± 3,1	0,637‡
p-Wert t_6-t_0	0,717◇	0,008◇	
p-Wert $t_{12}-t_6$	0,903◇	0,365◇	
p-Wert $t_{12}-t_0$	0,725◇	0,198◇	
Triacylglycerole (Punkte)			
t_0	1,9 ± 1,3	1,7 ± 1,4	0,346‡
t_6	1,6 ± 1,5	1,9 ± 1,4	0,252‡
t_{12}	1,6 ± 1,6	1,6 ± 1,4	0,787‡
p-Wert t_6-t_0	0,004◇	0,435◇	
p-Wert $t_{12}-t_6$	0,788◇	0,216◇	
p-Wert $t_{12}-t_0$	0,003◇	0,550◇	
Nüchtern-Glukose (Punkte)			
t_0	0,16 ± 1,32	0,15 ± 1,30	0,984‡
t_6	0,16 ± 1,32	0,00 ± 0,00	0,310‡
t_{12}	0,29 ± 1,69	0,15 ± 1,30	0,550‡
p-Wert t_6-t_0	1,000◇	0,317◇	
p-Wert $t_{12}-t_6$	0,317◇	0,317◇	
p-Wert $t_{12}-t_0$	0,317◇	1,000◇	

Mittelwert ± Standardabweichung; n: Anzahl der Probanden; ‡ Mann-Whitney-U-Test;
◇ Wilcoxon-Test

Der Punktestand von HDL-C blieb statistisch unverändert in der V-Gruppe (Tabelle 40). In der P-Gruppe erhöhte sich HDL-C signifikant innerhalb der ersten sechs Wochen der Studiendauer ($p_{t_6-t_0} = 0,008$). Diese Änderung war bis zur Abschlussuntersuchung statistisch nicht mehr signifikant ($p_{t_{12}-t_0} = 0,198$) und zudem wurden keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen nachgewiesen.

Innerhalb der 12-wöchigen Intervention kam es in der V-Gruppe zu einer signifikanten Abnahme der TG-Punkte ($p_{t_6-t_0} = 0,004$ und $p_{t_{12}-t_0} = 0,003$). In der P-Gruppe blieben die Werte unverändert. Zwischen der V- und der P-Gruppe traten zu den Untersuchungszeitpunkten t_6 und t_{12} keine signifikanten Unterschiede in den TG-Punkten auf. Die Punkte der Nüchtern-Glukose blieben über den gesamten Interventionszeitraum in beiden Behandlungsgruppen unverändert.

Tabelle 41 bis 43 (nächste Seiten) zeigen die Ergebnisse der Risikoprobanden, d.h. deren PROCAM-Score zur Basisuntersuchung $> 10\%$ war. Zu Studienbeginn lag der PROCAM-Score dieses Teilkollektivs in der V-Gruppe bei $16,6 \pm 2,4\%$ und in der P-Gruppe bei $17,2 \pm 2,5\%$, wobei es zwischen den Behandlungsgruppen keinen Unterschied gab ($p_{t_0} = 0,305$; vgl. Tabelle 41). In der V-Gruppe reduzierte sich der PROCAM-Score nach 6 Wochen hochsignifikant um $4,8 \pm 2,8\%$ und erreichte nach 12 Wochen einen PROCAM-Score von $12,9 \pm 3,4\%$ ($p_{t_0-t_6} < 0,001$ und $p_{t_{12}-t_0} < 0,001$). Weiterhin kam es zu einem leichten Anstieg des Scores von der Zwischen- zur Abschlussuntersuchung ($p_{t_6-t_{12}} < 0,020$). In der P-Gruppe sank der PROCAM-Score in der ersten Studienhälfte signifikant ($p_{t_0-t_6} < 0,005$). Diese Änderung war nach der gesamten Studiendauer nicht mehr zu beobachten ($p_{t_{12}-t_0} < 0,058$). Zur Zwischen- sowie Abschlussuntersuchung unterschied sich der PROCAM-Score der beiden Interventionsgruppen signifikant ($p_{t_6} = < 0,001$, $p_{t_{12}} = 0,002$).

Tabelle 41: Prozentuale Änderung des PROCAM-Score bei Risikoprobanden zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn

Studien- woche	Verum-Gruppe (n = 29)	Placebo-Gruppe (n = 27)	p-Wert
t_0 (%)	16,6 ± 2,4	17,2 ± 2,5	0,305‡
t_6 (%)	11,7 ± 2,4	15,2 ± 3,8	< 0,001‡
t_{12} (%)	12,9 ± 3,4	16,1 ± 3,5	0,002‡
p-Wert t_6-t_0	<0,001◇	0,005◇	
p-Wert $t_{12}-t_6$	0,020◇	0,132◇	
p-Wert $t_{12}-t_0$	<0,001◇	0,058◇	
Δt_6-t_0 (%)	-4,8 ± 2,8	-2,0 ± 3,2	0,001‡
$\Delta t_{12}-t_6$ (%)	1,2 ± 2,6	0,9 ± 3,1	0,576‡
$\Delta t_{12}-t_0$ (%)	-3,6 ± 2,6	-1,1 ± 2,9	0,002‡

Mittelwert ± Standardabweichung; n: Anzahl der Probanden; Δ : Differenz; ‡ Mann-Whitney-U-Test; ◇ Wilcoxon-Test

Im Gegensatz zum Gesamtkollektiv ist in dem Teilkollektiv der Risikoprobanden der Anteil an männlichen Studienteilnehmern höher als an weiblichen Teilnehmern (Tabelle 42). Das Durchschnittsalter lag zwischen 59,6 und 60,6 Jahren. Im Teilkollektiv befanden sich verhältnismäßig mehr Raucher und eine familiäre gesundheitliche Belastung kam häufiger vor. Im Vergleich zum Gesamtkollektiv war die durchschnittliche Punktzahl aller Risikofaktoren der Risikogruppe höher (Tabelle 43). Das Auftreten signifikanter Änderungen entsprach denen des Gesamtkollektivs. Eine Ausnahme bildeten die TG-Punkte, denn in der P-Gruppe nahm die Punktzahl in der zweiten Studiehälfte signifikant ab ($p_{t_{12}-t_6} = 0,003$). Über die gesamte Studiendauer und im Vergleich zur V-Gruppe konnten allerdings keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden.

Tabelle 42: Risikofaktoren des PROCAM-Scores (Geschlecht, Alter, Raucherstatus, familiärer Herzinfarkt) der Risikoprobanden zu Studienbeginn

Studienwoche	Verum-Gruppe (n = 29)	Placebo-Gruppe (n = 27)	p-Wert
Geschlecht (n): Männer / Frauen	17/12	17/10	0,740*
Alter (Jahre): MW ± SD	59,6 ± 5,4	60,6 ± 6,7	0,508‡
Raucherstatus (n)			
Raucher	5	7	0,433‡
Nichtraucher	24	20	
Herzinfarkt in der Familie (n)			
ja	7	8	0,646‡
nein	22	19	

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; n: Anzahl der Probanden; * Chi²-Test; †T-Test für unverbundene Stichproben; ‡ Mann-Whitney-U-Test

Tabelle 43: Änderungen der Risikofaktoren des PROCAM-Scores bei Risikoprobanden zu Studienbeginn (t₀) sowie 6 (t₆) und 12 Wochen (t₁₂) nach Interventionsbeginn

Studienwoche	Verum-Gruppe (n = 29)	Placebo-Gruppe (n = 27)	p-Wert
systolischer Blutdruck (Punkte)			
t ₀	8,2 ± 3,1	8,2 ± 4,0	0,980†
t ₆	3,2 ± 1,1	3,2 ± 1,4	0,646‡
t ₁₂	6,6 ± 2,6	7,4 ± 3,3	0,300‡
p-Wert t ₆ -t ₀	< 0,001◇	< 0,001◇	
p-Wert t ₁₂ -t ₆	< 0,001◇	< 0,001◇	
p-Wert t ₁₂ -t ₀	0,001◇	0,190◇	
LDL-Cholesterol (Punkte)			
t ₀	18,2 ± 2,9	18,7 ± 2,9	0,392‡
t ₆	13,2 ± 4,3	18,2 ± 3,6	<0,001‡
t ₁₂	13,4 ± 4,6	17,4 ± 4,5	0,001‡
p-Wert t ₆ -t ₀	< 0,001◇	0,624◇	
p-Wert t ₁₂ -t ₆	0,663◇	0,543◇	
p-Wert t ₁₂ -t ₀	< 0,001◇	0,163◇	
HDL-Cholesterol (Punkte)			
t ₀	2,2 ± 3,0	2,7 ± 2,8	0,342‡
t ₆	2,3 ± 3,1	3,4 ± 3,1	0,138‡
t ₁₂	2,5 ± 3,3	3,4 ± 3,8	0,338‡
p-Wert t ₆ -t ₀	0,498◇	0,022◇	
p-Wert t ₁₂ -t ₆	0,937◇	0,860◇	
p-Wert t ₁₂ -t ₀	0,322◇	0,138◇	
Triacylglycerole (Punkte)			
t ₀	2,4 ± 1,2	2,4 ± 1,2	0,844‡
t ₆	1,9 ± 1,7	2,7 ± 0,9	0,096‡
t ₁₂	2,0 ± 1,6	2,1 ± 1,3	0,965‡
p-Wert t ₆ -t ₀	0,021◇	0,208◇	
p-Wert t ₁₂ -t ₆	0,431◇	0,003◇	
p-Wert t ₁₂ -t ₀	0,050◇	0,164◇	
Nüchtern-Glukose (Punkte)			
t ₀	0,38 ± 2,04	0,41 ± 2,12	0,959‡
t ₆	0,38 ± 2,04	0,00 ± 0,00	0,335‡
t ₁₂	0,69 ± 2,59	0,41 ± 2,12	0,614‡
p-Wert t ₆ -t ₀	1,000◇	0,317◇	
p-Wert t ₁₂ -t ₆	0,317◇	0,317◇	
p-Wert t ₁₂ -t ₀	0,317◇	1,000◇	

Mittelwert ± Standardabweichung; n: Anzahl der Probanden; †T-Test für unverbundene Stichproben; ‡ Mann-Whitney-U-Test; ◇ Wilcoxon-Test

Die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren zur Basisuntersuchung sind in Zusammenhang mit den Hcy-Werten in Tabelle 44 dargestellt. Die Einteilung der Probanden erfolgte in einen niedrigen Hcy-Bereich $< 10 \mu\text{mol/l}$ und einen erhöhten Hcy-Bereich $\geq 10 \mu\text{mol/l}$, was unabhängig von der Einteilung in die V- oder P-Gruppe war. In dem erhöhten Hcy-Bereich befanden sich 109 von 142 Probanden, d.h. 77% des Studienkollektivs. Weiterhin war der Anteil an Männern, Rauchern und Probanden mit einer familiären gesundheitlichen Belastung in diesem Teilkollektiv größer. Im Vergleich zum niedrigen Hcy-Bereich war die HDL-C-Konzentration verringert und die Punktzahl des PROCAM-Scores war zur Basisuntersuchung größer.

Tabelle 44: Vergleich der Risikofaktoren des niedrigen und erhöhten Homocystein-Bereiches zu Studienbeginn

Risikofaktor	Hcy $< 10 \mu\text{mol/l}$ (n = 33)	Hcy $\geq 10 \mu\text{mol/l}$ (n = 109)
Geschlecht (n): Männer / Frauen	2 / 31	51 / 58
Alter (Jahre): MW \pm STABW	58,7 \pm 7,1	56,8 \pm 6,9
Raucher (n)	1	13
Herzinfarkt in der Familie (n)	2	24
Homocystein ($\mu\text{mol/l}$)	8,4 \pm 0,9	12,9 \pm 3,2
LDL-Cholesterol (mg/dl)	189,5 \pm 16,0	188,8 \pm 16,9
HDL-Cholesterol (mg/dl)	66,7 \pm 16,3	61,3 \pm 14,6
Triacylglycerole (mg/dl)	133,6 \pm 58,3	135,7 \pm 64,3
systemischer Blutdruck (mm/Hg)	129,2 \pm 15,4	131,2 \pm 17,7
Nüchtern-Glukose (mg/dl)	87,2 \pm 7,8	90,1 \pm 10,4
PROCAM (Punkte)	11,4 \pm 2,6	13,1 \pm 3,9

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; n: Anzahl der Probanden

4.6 Einfluss auf Sicherheitsparameter, immunologischen Parameter und auf das kleine Blutbild

Im Studienverlauf traten im Mittel in beiden Interventionskollektiven keine unerwünschten Veränderungen bei den ermittelten Sicherheitsparametern, dem immunologischen Parameter sowie dem kleinen Blutbild auf. Zu jedem Untersuchungszeitpunkt lagen die Werte in den vom Labor ausgewiesenen Referenzbereichen (siehe Anhang A11, Tabelle A6 bis A8).

Geringfügige statistische Differenzen traten bei den Parametern Creatinin und Creatinkinase auf (Tabelle A6). Der Creatininspiegel der V-Gruppe stieg signifikant innerhalb der ersten 6 Wochen der Studiendauer ($p_{t_6-t_0} = 0,035$). Allerdings sank die Konzentration in der zweiten Hälfte des Interventionszeitraumes, sodass sich der Ausgangsspiegel und der Wert zum Studienende statistisch nicht signifikant unterschieden ($p_{t_{12}-t_0} = 1,000$). Weiterhin konnte während der 12-wöchigen Intervention zu keinem Untersuchungszeitpunkt ein Unterschied zwischen der V- und der P-Gruppe nachgewiesen werden ($p_{t_0} = 0,971$; $p_{t_6} = 0,518$ und $p_{t_{12}} = 0,875$). Bei dem Parameter Creatinkinase konnte zur Zwischenuntersuchung t_6 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der V- und der P-Gruppe beobachtet werden ($p_{t_6} = 0,043$; Tabelle A6). Allerdings war diese Signifikanz zur Abschlussuntersuchung t_{12} ($p_{t_{12}} = 0,271$) nicht mehr nachweisbar. Des Weiteren gab es innerhalb der Behandlungsgruppen keine signifikanten Änderungen während des gesamten Interventionszeitraumes.

Die Leberenzyme GOT und GGT änderten sich geringfügig im 12-wöchigen Studienverlauf. In der V-Gruppe stieg der GOT-Wert von 27,4 U/l auf 28,4 U/l ($p_{t_{12}-t_0} = 0,049$; Tabelle A7). Im Vergleich zur P-Gruppe konnten zwischen den beiden Behandlungsgruppen keine statistischen Unterschiede nachgewiesen werden. Bei einem Referenzbereich von GOT < 35 U/l für Frauen sowie GOT < 50 U/l für Männer entsprachen die Werte der V- und P-Gruppe der Norm. Die GGT-Konzentration der P-Gruppe sank signifikant in der zweiten Studienhälfte ($p_{t_{12}-t_6} = 0,039$), wobei zu keinem Untersuchungszeitpunkt ein statistischer Unterschied zur V-Gruppe zu beobachten war (Tabelle A7). Die gemessenen Werte beider Behandlungsgruppen lagen innerhalb des Referenzbereiches von GGT < 40 U/L für Frauen und GGT < 60 U/l für Männer.

In den ersten 6 Wochen der Studienzeit reduzierte sich die Konzentration des immunologischen Parameters hsCRP in der V-Gruppe signifikant von 1,76 mg/l auf 1,46 mg/l ($p_{t_0-t_6} = 0,020$; Tabelle A8). In der zweiten Studienhälfte stieg der hsCRP-Wert auf 1,9 mg/l, sodass zwischen den Werten von Studienanfang und -ende keine Änderung aufgetreten ist ($p_{t_{12}-t_0} = 0,945$). Die Werte der P-Gruppe blieben statistisch unverändert. Die Konzentrationen beider Behandlungsgruppen unterschieden sich nicht im Interventionszeitraum und lagen stets im Referenzbereich von hsCRP < 3 mg/l.

Die gemessenen Parameter des kleinen Blutbildes (Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, MCH, MCHC, MCV, Thrombozyten) lagen in den entsprechenden Referenzbereichen. Zwischen beiden Studiengruppen gab es zu keinem Untersuchungszeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede. Da alle Werte des Blutbildes im normalen Bereich lagen, wurde auf die Darstellung der Ergebnisse im Rahmen der vorliegenden Dissertation verzichtet.

4.7 Verträglichkeit und Akzeptanz des Studienpräparates

In den Probandendokumentationsbögen CRF_t₆ und CRF_t₁₂ wurden die Teilnehmer bezüglich des Auftretens allgemeiner sowie gastrointestinaler Beschwerden seit Studienbeginn und bezüglich der Schwierigkeiten bei der Einnahme der Prüfpräparate befragt (siehe Anhang A12 und A13, Tabelle A9 bis A23).

Ergebnisse zur Verträglichkeit: Gastrointestinale und allgemeine Beschwerden

Während der 12-wöchigen Studiendauer kam es sowohl in der V-Gruppe als auch in der P-Gruppe am Häufigsten zum Auftreten von Blähungen (V-Gruppe n = 9; P-Gruppe n = 5 bzw. n = 6; vgl. siehe Anhang A12, Tabelle A9 und A10). Zum Untersuchungszeitpunkt t₁₂ wurde Aufstoßen v.a. in der V-Gruppe (n = 4) als Beschwerde angegeben, sodass ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der V-Gruppe und der P-Gruppe ($p_{t_{12}} = 0,040$) bestand. Das Auftreten von Durchfall, Verstopfung und Völlegefühl war zu jedem Messzeitpunkt zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Übelkeit wurde von keinem Probanden als Beschwerde angegeben.

Unter „sonstiges“ wurden im CRF_t₆ sowie CRF_t₁₂ verschiedene gastrointestinale Beschwerden angegeben, die in Tabelle A11 (siehe Anhang A12) aufgelistet sind.

Zum allgemeinen Befinden wurden folgende Fragen gestellt:

- „Fühlen Sie sich heute gesund?“
- „Hatten Sie innerhalb der letzten 14 Tage Halsschmerzen, Schnupfen oder eine Erkältung oder leiden derzeit darunter?“ (akute Erkrankungen)
- „Haben Sie zurzeit andere Beschwerden (z.B. Gelenkschmerzen, Zahnschmerzen) oder Erkrankungen (z.B. Allergie, Asthma, Bronchitis)?“
- „Traten seit der letzten Untersuchung Erkrankungen oder weitere Befindlichkeitsstörungen auf?“

Die Ergebnisse hierzu sind in den Tabellen A12 – A20 (siehe Anhang A12) zu finden. Zwischen beiden Behandlungsgruppen gab es keine Auffälligkeiten oder Besonderheiten bzgl. allgemeiner Beschwerden.

Ergebnisse zur Akzeptanz der Prüfpräparate

Sowohl in der V-Gruppe als auch in der P-Gruppe war zu jedem Untersuchungszeitpunkt die Größe der Tablette das meist genannte Problem (CRF_t₆: V-Gruppe n = 5 und P-Gruppe n = 6; CRF_t₁₂: V-Gruppe und P-Gruppe jeweils n = 7; vgl. Tabelle A21 und A22 siehe Anhang A13). Weiterhin wurde von jeweils einem Probanden der V- und P-Gruppe der

Nachgeschmack als unangenehm empfunden (1,4% des Interventionskollektivs). Der Geschmack und die Menge der Tabletten war für das Gesamtkollektiv über die komplette Studiendauer kein Problem. Insgesamt bestanden zwischen der V- und P-Gruppe keine Unterschiede hinsichtlich der Schwierigkeiten bei der Einnahme der Prüfpräparate zur Zwischenuntersuchung t_6 und zur Abschlussuntersuchung t_{12} .

Unter „sonstiges“ wurden im CRF_ t_6 sowie CRF_ t_{12} diverse Schwierigkeiten angegeben, die in Tabelle A23 (siehe Anhang A13) aufgelistet sind.

5 Diskussion

5.1 Studienkollektiv und Studiendesign

Das Studienkollektiv bestand aus 142 Probanden, von denen 70 der V-Gruppe und 72 der P-Gruppe zugeordnet waren. Im Vergleich zu vielen bisherigen Interventionsstudien mit RFR-Produkten, bei denen insgesamt 40 bis 80 Studienteilnehmer beteiligt waren (Heber et al. 1999; Zhao et al. 2004; Bogsrud et al. 2010), handelte es sich in der vorliegenden Studie um eine hohe Probandenanzahl. Ebenso war die Studiendauer von 12 Wochen relativ lang, da die meisten Studien über einen Zeitraum von 6 bis 8 Wochen und nur gelegentlich über 12 Wochen verliefen (Huang et al. 2007; Halbert et al. 2010; Verhoeven et al. 2013).

Während der Intervention sollten die Prüfprodukte abends zu einer Mahlzeit mit ausreichend Flüssigkeit (200 ml Wasser) eingenommen werden. Lovastatin besitzt eine kurze Halbwertszeit von 2 – 5 Stunden (Neuvonen et al. 2006). Da die Steroidsynthese und somit auch die Cholesterolsynthese v.a. nachts stattfindet, ist die Einnahme abends zur Mahlzeit besonders geeignet (Neuvonen et al. 2006). Durch die kompetitive Hemmung der HMG-CoA-Reduktase vermindert sich die endogene Cholesterolsynthese. Es müssen vermehrt exogen zirkulierende LDL-Partikel verwendet werden, sodass die LDL-C-Konzentration im Serum sinkt. Allerdings wurde in einer 16-wöchigen Interventionsstudie, an der 907 Probanden teilnahmen, nachgewiesen, dass die cholesterolsenkende Wirkung des RFR unabhängig von der Einnahmezeit ist (Cicero & Benvenuti 2010). Dies hat den Vorteil, dass die Einnahme flexibel gestaltet werden kann. Dennoch wurde in der vorliegenden Studie empfohlen, das Prüfprodukt zum Abendessen einzunehmen. Zum einen, um die Compliance zu erhöhen, da die Einnahme mit einer Mahlzeit verbunden ist und im Feierabend eher an das Prüfprodukt gedacht wird. Zum anderen wird auf den Packungsbeilagen des Arzneimittels Lovastatin die Aufnahme zum Abendessen empfohlen (Fachinformation SANDOZ 2011; Gebrauchsinformation 1 A Pharma 2015).

Stärken der vorliegenden Interventionsstudie sind die hohe Probandenanzahl, die relativ lange Studiendauer und das geradlinige Studiendesign, sodass demzufolge die Studie jederzeit wiederholt werden kann. Die Studie weist allerdings auch Schwächen auf. Die potentiell cholesterolsenkende bzw. antioxidative Wirkung von Coenzym Q10 und Astaxanthin, welche beide im Studienpräparat enthalten waren, auf das oxidierte LDL-C wurde im Rahmen der Studie nicht untersucht. Im Mausmodell hat Coenzym Q10 einen Einfluss auf den Cholesterolverstoffwechsell (Schmelzer et al. 2010; Ahmadvand & Ghasemi-Dehnoo 2014). Allerdings wurde in verschiedenen Ernährungsstudien keine Änderung der LDL-C-Werte oder anderer Lipidparameter beobachtet. Hierbei nahmen die Probanden 200 mg/Tag Coenzym Q10 über einen Zeitraum von 3 bis 6 Monaten ein (Chew et al. 2008; Hamilton et al. 2009;

Mohseni et al. 2015). In der vorliegenden Studie war der Gehalt an Coenzym Q10 100-fach niedriger (2,0 mg/Tag). Daher ist ein cholesterolsenkender Effekt durch Coenzym Q10 eher unwahrscheinlich. Astaxanthin besitzt antioxidative und antiinflammatorische Eigenschaften und kann demzufolge einen protektiven Einfluss auf kardiovaskuläre Erkrankungen haben (Fassett & Coombes 2009). In einer Metaanalyse mit zehn randomisierten klinischen Studien wurde bei einer täglichen Aufnahme von 4 mg bis 20 mg Astaxanthin keine Wirkung auf Plasmalipidwerte nachgewiesen (Ursoniu et al. 2015). Aufgrund der niedrigen Dosis von Coenzym Q10 und Astaxanthin wurde in der vorliegenden Studie ein antioxidativer Effekt nicht erwartet.

5.2 Auswirkung der Nährstoffkombination auf die Cholesterolkonzentrationen

5.2.1 LDL-Cholesterolkonzentration

5.2.1.1 Vergleich mit bisherigen RFR-Studien

Bisherige Interventionsstudien mit RFR-Produkten, deren Gehalt an Monacolin K zwischen 6 mg bis 11 mg lag, wiesen einen LDL-C senkenden Effekt von 21% bis 30% nach (Zhao et al. 2004; Cicero et al. 2005; Bogsrud et al. 2010; Halbert et al. 2010; Verhoeven et al. 2013; Moriarty et al. 2014). Das RFR-Extrakt, welches 3 mg Monacolin K beinhaltet und in der vorliegenden Studie täglich eingenommen wurde, führte ebenfalls zu einer signifikanten Reduktion der Cholesterolkonzentrationen. Im Vergleich zur P-Gruppe sank die LDL-C-Konzentration in der V-Gruppe hochsignifikant um ~15% innerhalb der 12-wöchigen Studiendauer. Die Mittelwerte des LDL-C-Spiegels lagen nach 6 Wochen und 12 Wochen ($t_6 = 159,6$ mg/dl bzw. $t_{12} = 159,8$ mg/dl) unter dem vom NCEP empfohlenen Grenzwert von < 160 mg/dl (NCEP ATP III 2002; Grundy et al. 2004). Über die Hälfte der Probanden (51%), die das RFR-Extrakt zu sich nahmen, erzielten den Referenzwert des NCEP nach 12 Wochen. Die meisten Studienteilnehmer (53%) erreichten dieses Ziel bereits nach 6 Wochen der Intervention. Die Daten dieser ernährungsphysiologischen Studie zeigen, dass die grenzwertig hohen LDL-C-Konzentrationen der nicht mit Statinen behandelten Probanden wirksam gesenkt werden können. Dies erfolgte durch die tägliche Einnahme von RFR mit einer geringen Dosierung von 3 mg Monacolin K.

Bereits nach 6 Wochen der Intervention mit dem RFR-Extrakt wurde eine LDL-C Reduktion von 14,9% erreicht. Danach stellte sich ein konstantes Niveau ein und der LDL-C-Wert änderte sich bis zum Studienende nur geringfügig, sodass schließlich eine LDL-C Abnahme von 14,8% nachgewiesen werden konnte. Mehrere Studien mit einer 8- oder 12-wöchigen Gesamtstudiendauer und einer Zwischenuntersuchung nach 4 bzw. 8 Wochen zeigten einen vergleichbaren LDL-C senkenden Effekt. Beispielsweise kam es bei einer täglichen Einnahme von 7,5 mg Monacolin K nach 8 Wochen zu einer Senkung der LDL-C-Werte um 22,4% und nach 12 Wochen um 21,9% (Heber et al. 1999). Die Aufnahme von 1200 mg RFR pro Tag resultierte in einer Reduktion der LDL-C-Konzentration um 29,1% nach 4 Wochen und um 26,3% nach 8 Wochen (Huang et al. 2007). Sogar bei einer 24-wöchigen Intervention mit täglich 6,12 mg Monacolin K sanken die LDL-C-Spiegel der Probanden um 21,3%, wobei bereits nach 12 Wochen eine Abnahme um 27,3% festgestellt wurde (Becker et al. 2009). Die Einnahme von 9,6 mg Monacolin K pro Tag resultierte nach 16 Wochen in einer Reduktion der LDL-C-Konzentration um 23% und schon nach 6 Wochen um 21% (Bogsrud et al. 2010). Der Effekt, dass bereits nach wenigen Wochen ein konstantes Niveau erreicht und bis zum

Studienende bestehen bleibt, ist demnach nicht selten. Hinter der hemmenden Wirkung der HMG-CoA-Reduktase könnte ein sättigender bzw. limitierender Mechanismus stecken. Monacolin K hemmt die Aktivität der HMG-CoA-Reduktase, wodurch sich die endogene Cholesterolsynthese verringert (Endo A. 1979). Dadurch wird vermehrt exogenes LDL-C verwendet und mit der Zeit sinkt der LDL-C-Spiegel im Plasma bis zu einem gewissen Punkt. Bereits nach einigen Wochen wird ein konstantes Niveau erreicht und gehalten. Weitere Studien sind erforderlich, die bei einem bestimmten Monacolin K-Gehalt aus RFR und in kurzen Zeitabständen den Zeitpunkt der maximalen LDL-C Reduktion bestimmen sowie das konstante Niveau näher untersuchen.

Des Weiteren stellt sich die Frage, ob die LDL-C Reduktion über einen langfristigen Zeitraum erhalten bleibt. In der CCSPS, in der die Studienteilnehmer 10,0 mg/Tag bis 12,8 mg/Tag Monacolin K aus RFR einnahmen, wurde über einen Zeitraum von 4,5 Jahren eine Senkung von 20% erzielt (Lu et al. 2008). Während dieser Zeit traten keine unerwünschten Ereignisse oder Nebenwirkungen auf, sodass die Behandlung mit RFR als verträglich und sicher eingeschätzt wurde (Lu et al. 2008). Allerdings sind weitere Langzeitstudien erforderlich, um die cholesterolsenkenden Ergebnisse zu bestätigen und um weiterhin langfristig die Verträglichkeit sowie die Nebenwirkungen von RFR-Produkten zu untersuchen.

Die Höhe der LDL-C Abnahme scheint von der verabreichten Monacolin K-Dosis und von den basalen LDL-C-Werten abhängig zu sein. In der Studie von Heber et al. (1999) gab es vergleichbare Rahmenbedingungen (Heber et al. 1999). Die Intervention ging ebenfalls über 12 Wochen und die basalen Ausgangswerte lagen bei $\text{LDL-C} \geq 160 \text{ mg/dl}$. Durch die tägliche Aufnahme von 7,5 mg Monacolin K wurde die LDL-C-Konzentration um 22% gesenkt (Heber et al. 1999). In der vorliegenden Studie wurde nachgewiesen, dass bei einer Einnahme von 3 mg/Tag Monacolin K der LDL-C-Wert um ~15% reduziert wird. Nach einer 8-wöchigen Intervention mit 11,4 mg Monacolin K sank der LDL-C-Spiegel um 27,7% (Lin et al. 2005).

Weiterhin wurde in der vorliegenden Studie eine größere LDL-C-Reduktion in Probanden beobachtet, deren basale LDL-C-Werte höher (durchschnittlich 202,6 mg/dl) waren als bei Studienteilnehmern, deren LDL-C-Konzentrationen zu Studienbeginn niedriger (durchschnittlich 175,4 mg/dl) waren. Die Senkung lag im höheren LDL-C-Bereich (190 mg/dl bis 220 mg/dl) bei 17,1% und im niedrigen LDL-C-Bereich (160 mg/dl bis 189 mg/dl) bei 12,8%, obwohl über 12 Wochen die gleiche Menge an Monacolin K eingenommen wurde. In bisherigen Interventionsstudien wurde keine vergleichbare Subgruppenanalyse durchgeführt. Ein Vergleich der Studie von Verhoeven et al. (2013) und Halbert et al. (2010) ist möglich, denn der verwendete Monacolin K-Gehalt lag bei ~10 mg pro Tag (Halbert et al. 2010; Verhoeven et al. 2013). Bei einem durchschnittlichen LDL-C-Wert von 154 mg/dl zu Studienbeginn reduzierte sich dieser um 22,2% (Verhoeven et al. 2013). Bei einer mittleren

basalen LDL-C-Konzentration von 181,2 mg/dl kam es zu einer Senkung um 30,2% (Halbert et al. 2010). Allerdings verliefen die Interventionszeiträume über 8 bzw. 12 Wochen, was wiederum den direkten Vergleich erschwert. Zudem enthielt das RFR-Produkt in der Studie von Verhoeven et al. (2013) zusätzlich Lecithin und Procyanidin, wobei eine cholesterolsenkende Wirkung dieser Substanzen nicht nachgewiesen wurde (Verhoeven et al. 2013). In künftigen Studien könnte der Zusammenhang zwischen der Höhe der Basalwerte und der Höhe der LDL-C Reduktion untersucht werden, indem bei einer bestimmten Monacolin K-Dosierung unterschiedliche Subgruppen, d.h. mit verschiedenen Basalwerten, über einen vergleichbaren Studienzeitraum gebildet werden.

In der vorliegenden Studie wurde neben den basalen LDL-C-Werten eine weitere Subgruppen-Analyse hinsichtlich des Geschlechtes durchgeführt. Bei den weiblichen Probanden kam es nach 12-wöchiger Einnahme des RFR-Extraktes zu einer Abnahme der LDL-C-Werte um 16,2% und bei den männlichen Studienteilnehmern um 12,6%. Allerdings umfasste die Gruppe der Frauen 43 Probanden und die der Männer 27 Probanden. In der vorliegenden Studie nahmen insgesamt mehr Frauen als Männer teil. Dies ist bei Ernährungsstudien sehr häufig der Fall. Anhand dieses Subgruppen-Ergebnisses ist aufgrund der unterschiedlichen Gruppengröße und der verhältnismäßig geringen Anzahl an männlichen Studienteilnehmern keine eindeutige Schlussfolgerung möglich.

In einigen Studien wurden für die tägliche Einnahme RFR-Präparate verwendet, die 3 mg Monacolin K sowie weitere cholesterolsenkende Substanzen wie 500 mg Berberin und 10 mg Policosanol beinhalteten (Affuso et al. 2010; Ruscica et al. 2014; Marazzi et al. 2015; Barrios et al. 2017). Ebenso wie in dem RFR-Produkt, welches in der vorliegenden Studie eingesetzt wurde, waren 200 µg Folsäure und 2 mg Coenzym Q10 sowie 500 µg Astaxanthin enthalten. Die Folsäure dient zur Aufrechterhaltung eines normalen Homocysteinspiegels. Coenzym Q10 sowie Astaxanthin besitzen zwar eine cholesterolsenkende bzw. antioxidative Wirkung, jedoch waren die Dosierungen zu gering, um einen Effekt auszuüben. Die verwendete Nährstoffkombination führte nach 6 Wochen zu einer Verringerung der LDL-C-Werte um 23,3% (Affuso et al. 2010) und nach 8 Wochen zu einer Abnahme um 21,1% (Ruscica et al. 2014). Nach einem Jahr konnte sogar eine Senkung der LDL-C-Spiegel um 31% erzielt werden (Marazzi et al. 2015). Die tägliche Einnahme des RFR-Extraktes mit 3 mg Monacolin K – als einziger cholesterolsenkender Wirkstoff in der Nährstoffkombination – erzielte nach 12 Wochen eine Reduktion um 14,8%. Da in den Studien von Affuso et al. 2010, Marazzi et al. 2011, Ruscica et al. 2014 die Cholesterolsenkung größer war, ist dieses Ergebnis auf die Wirkung von Berberin und Policosanol bzw. auf die Kombination aller drei lipidsenkenden Substanzen zurückzuführen.

5.2.1.2 Einfluss durch Ernährungs- und Bewegungsverhalten

Die Intervention mit RFR war in vielen bisherigen Studien mit einer Ernährungsumstellung oder mit Ratschlägen bezüglich des Ernährungs- und Lebensstils verbunden (Wang et al. 1997; Zhao et al. 2004; Cicero et al. 2005; Huang et al. 2007; Halbert et al. 2010). Beispielsweise sollten die Probanden die Empfehlungen der NCEP III Ernährungsweise einhalten (Heber et al. 1999; Bogsrud et al. 2010; Cicero & Benvenuti 2010). Hierzu zählt, dass die Fettzufuhr auf 25% bis 30% der Gesamtenergiezufuhr beschränkt wird und dass mit der Nahrung weniger als 200 mg/Tag Cholesterin aufgenommen wird (NCEP 2001). Weiterhin soll die Menge an Ballaststoffen bei 20 g/Tag bis 30 g/Tag liegen und anstelle von gesättigten sowie *trans*-Fettsäuren sind Lebensmittel mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren zu verzehren. In der Studie von Cicero et al. (2010) wurde die Wirkung der Ernährung nach NCEP III und die Wirkung dieser Ernährungsweise kombiniert mit einem RFR-Produkt verglichen (Cicero & Benvenuti 2010). Neben 3 mg Monacolin K aus RFR enthielt das verwendete Prüfprodukt als weitere cholesterolsenkende Substanz 10 mg Policosanol. Nach 16 Wochen führte die veränderte Ernährungsweise zu einer Abnahme der LDL-C-Konzentration um 8,7%. Die Ernährungsumstellung in Kombination mit der Einnahme des RFR/Policosanol-Präparates reduzierte die LDL-C-Werte um 18,1% (Cicero & Benvenuti 2010). Demnach waren beide Methoden hinsichtlich der Cholesterolsenkung erfolgreich. Die Einnahme des RFR/Policosanol-Produktes kombiniert mit der NCEP III Ernährungsweise war jedoch effektiver.

In der vorliegenden Studie sollten die Probanden ihr alltägliches Ernährungsverhalten beibehalten. Somit konnte die alleinige Wirkung durch die Aufnahme des RFR-Präparates untersucht werden. Die Auswertung der Ernährungsprotokolle zu Studienbeginn und -ende ergab, dass in der V-Gruppe bis auf die Wasseraufnahme, welche sich um 7% verringert hatte, die Menge der aufgenommenen Nahrungsbestandteile unverändert blieb. Bei einem gleichbleibenden Ernährungsverhalten und einer täglichen Einnahme von 3 mg Monacolin K aus RFR konnten die LDL-C-Werte der Probanden um 15% reduziert werden. Trotz der effektiven Wirkung durch den RFR-Extrakt – als alleinige Behandlungsmethode – ist die Kombination aus einer lipidarmen Ernährung und der Einnahme des hier verwendeten RFR-Präparates empfehlenswert.

Bei Hypercholesterolemie wird Sport empfohlen, d.h. sich mehrmals pro Woche je 30 min bzw. 200 kcal/Tag bewegen (NCEP ATP III 2002). In bisherigen Studien mit RFR wurde der Einfluss von Sport nicht untersucht. Das Bewegungsverhalten der Probanden in der vorliegenden Studie hat sich zwischen Studienanfang und -ende nicht unterschieden.

Wahrscheinlich würde die Kombination aus einer gesunden, lipidarmen Ernährung, regelmäßiger Bewegung und der Einnahme des hier verwendeten RFR-Extraktes eine größere LDL-C Abnahme als 15% erzielen.

5.2.1.3 Vergleich von RFR mit Statinen (v.a. Lovastatin)

In einigen Studien wurde die Wirkung von RFR-Produkten direkt mit dem cholesterolsenkenden Effekt von verschreibungspflichtigen Statinen verglichen. Während einer 12-wöchigen Intervention haben 74 Probanden entweder jeden Tag 40 mg Simvastatin oder RFR-Kapseln kombiniert mit Fischölkapseln eingenommen (Becker et al. 2009). In dem RFR-Präparat waren 10,12 mg/Tag bis 15,18 mg/Tag Monacolin K enthalten. In der Simvastatin-Gruppe reduzierten sich die LDL-C-Werte um 39,6% und in der RFR/Fischöl-Gruppe sanken die LDL-C-Konzentrationen um 42,2%. Des Weiteren führte die tägliche Aufnahme von 40 mg Pravastatin nach 12 Wochen zu einer Abnahme des LDL-C-Spiegels um 27% (Halbert et al. 2010). Das eingenommene RFR-Produkt mit 9,96 mg Monacolin K pro Tag resultierte in einer Verminderung der LDL-C-Werte um 30,2% (Halbert et al. 2010). Die Gegenüberstellung von einem niedrig dosierten Statin (10 mg Pravastatin) mit einer Nährstoffkombination, welche eine geringe Menge an Monacolin K (3 mg) aus RFR, Berberin und Policosanol beinhaltet, führte ebenfalls zu einer vergleichbaren Reduktion (Ruscica et al. 2014). In der Pravastatin-Gruppe sank die LDL-C-Konzentration nach 8 Wochen um 22,6% und in der Nährstoffkombinationsgruppe um 21,1%. Diese Interventionsstudien zeigen, dass sich die cholesterolsenkende Wirkung von RFR und Statinen unwesentlich unterscheidet. Unverträglichkeiten und Nebenwirkung wie Myalgien oder erhöhte CK-Werte sind in beiden Behandlungsgruppen nicht aufgetreten.

Lovastatin und Monacolin K sind strukturell identisch (Hong et al. 2008). Die therapeutische Dosierung des Arzneimittels Lovastatin liegt bei 10 mg/Tag bis 80 mg/Tag (Pella et al. 2005). Zu Beginn wird eine Einnahme von 10 mg bzw. 20 mg verschrieben und je nach Bedarf wird die Dosis gesteigert. Die Lovastatin Study Group II (1986) untersuchte die cholesterolsenkende Wirkung verschiedener Dosierungen im Rahmen einer doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Studie mit 101 Probanden über 18 Wochen (The Lovastatin Study Group II 1986). Die tägliche Einnahme von 10 mg bis 20 mg Lovastatin hatte eine Reduktion der LDL-C-Werte um 25% bzw. 24% zur Folge. Eine Dosis von 40 mg/Tag bis 80 mg/Tag Lovastatin führte zur Abnahme der LDL-C-Konzentrationen um 34% bzw. 39%. Dieser cholesterolsenkende Effekt bis zu maximal 40% wurde in weiteren Studien nachgewiesen (Jones et al. 1998; Stein et al. 1999; Pella et al. 2005; Goswami et al. 2012). Bei Aufnahme der geringsten Dosierung von 10 mg Lovastatin kam es weiterhin zur Senkung des GC-Spiegels um 21% sowie des LDL/HDL-Quotienten um 33% (The Lovastatin Study Group II 1986). Der TG-Wert verringerte sich um 19% und die HDL-C-Konzentration erhöhte sich um 6%, was allerdings nicht signifikant war. In der Studie von Stein et al. (1999) nahmen 63 Probanden über 8 Wochen 10 mg Lovastatin ein, wodurch die LDL-C-Konzentration um 17% und die GC-Spiegel um 13% sanken (Stein et al. 1999). Der TG- sowie der HDL-C-Wert

blieb unverändert. Bei täglicher Einnahme von 3 mg Monacolin K (bzw. Lovastatin) wurde in der vorliegenden Interventionsstudie eine Reduktion von LDL-C um 15%, GC um 11%, LDL/HDL-Quotient um 14% und TG um 5% erzielt. Die HDL-C-Konzentration blieb unverändert. Aufgrund der Dosis-Wirkungsbeziehung ist die Lipidsenkung durch das RFR-Präparat niedriger. Trotz des geringen Gehaltes von 3 mg Monacolin K ist die Reduktion der Cholesterolverte beachtlich. RFR-Produkte beinhalten neben Monacolin K weitere bioaktive Substanzen wie Phytosterole, Isoflavone oder einfach ungesättigte Fettsäuren. Diese wirken wahrscheinlich additiv sowie synergetisch und unterstützen den cholesterolsenkenden Effekt (Journoud & Jones 2004; Gordon & Becker 2011; Chen et al. 2012). In Bezug auf die Studie von Heber et al. (1999) wurden die Plasmakonzentrationen von 4,6 mg Monacolin K (Lactonform) und 20 mg Lovastatin verglichen (Heber et al. 1999; Li et al. 2005). Vier Stunden nach Aufnahme war die Plasmakonzentration von Lovastatin wesentlich höher als die Konzentration von Monacolin K aus RFR (Li et al. 2005). Die Einnahme von Lovastatin mit einer Dosis von 20 mg führte zur Abnahme der LDL-C-Werte um 24% (The Lovastatin Study Group II 1986). In der Studie von Heber et al. (1999) konnte in der 12-wöchigen Intervention mit RFR eine Reduktion der LDL-C-Werte um ~22% erzielt werden. Trotz des Mengenunterschiedes von Lovastatin und Monacolin K aus RFR wurde ein vergleichbarer cholesterolsenkender Effekt erreicht. Dies kann mit der additiven bzw. synergetischen Wirkung aller Bestandteile im RFR erklärt werden (Li et al. 2005).

5.2.1.4 Metabolisierung von Lovastatin und resultierende Nebenwirkungen

Die Metabolisierung von Lovastatin erfolgt in der Leber sowie im Dünndarm über Cytochrom P450 3A (CYP3A), wobei das lipophile Statin mittels einfacher Diffusion aufgenommen wird (Wang et al. 1991; Shitara & Sugiyama 2006; Neuvonen et al. 2008). Nach erfolgter Glucuronidierung wird es über die Galle ausgeschieden (Neuvonen et al. 2008). Kommt es zeitgleich zur Einnahme von Lovastatin und Substraten, welche die CYP3A-Isoenzyme inhibieren, dann verlangsamt sich der Abbauprozess und die Lovastatin-Konzentration im Plasma erhöht sich (Neuvonen et al. 2006; Neuvonen et al. 2008; Chen et al. 2012; Kitzmiller et al. 2016). Die Arzneimittelwechselwirkung hat zur Folge, dass vermehrt Nebenwirkungen wie Myopathien und sogar Rhabdomyolyse auftreten (Marais & Larson 1990; Spach et al. 1991; Jacobsen et al. 1999). Dies ist bei einer Monotherapie mit Lovastatin selten der Fall (Tobert 1988; Neuvonen et al. 2008). Zu den CYP3A-Hemmstoffen zählen Fibrate, Azolantimykotika, Nikotinsäure, Immunsuppressiva vom Ciclosporin-Typ, HIV-Proteasehemmer und Grapefruitsaft, insofern täglich mehr als ein Liter des Saftes getrunken wird (Kantola et al. 1998; Jacobsen et al. 1999; Neuvonen et al. 2006; Neuvonen et al. 2008; Chen et al. 2012; Kitzmiller et al. 2016). Hierbei sollten besonders starke Inhibitoren wie das

Antimykotikum Itraconazol vermieden werden. Unter ärztlicher Betreuung können bei einer niedrigen Lovastatin-Dosis schwache Hemmstoffe wie Verapamil, Diltiazem oder 200 ml Grapefruitsaft eingenommen werden (Neuvonen et al. 2006; Neuvonen et al. 2008).

Das im RFR enthaltene Monacolin K ist identisch mit Lovastatin, weshalb es ebenfalls über die CYP3A-Familie verstoffwechselt wird (Wang et al. 1991; Jacobsen et al. 1999). Es sind Einzelfälle bekannt, in denen die Aufnahme von RFR zum Auftreten von Myalgien oder zu erhöhten CK-Werten führte. Mit Absetzen des RFR-Produktes verschwanden diese Nebenwirkungen (Smith & Olive 2003). Ursache sind meistens pharmakokinetische Interaktionen. Aufgrund einer Nierentransplantation erhöhten sich die Cholesterolvere einer 28-jährigen Frau, weshalb sie eine Nährstoffkombination mit RFR einnahm (Prasad et al. 2002). Es entwickelte sich eine Rhabdomyolyse, die durch die zeitgleiche Einnahme von Ciclosporin, Diltiazem und RFR erklärt werden konnte. Nachdem die RFR-Zufuhr eingestellt wurde, normalisierten sich die Werte (Prasad et al. 2002). In einem weiteren Fall brach eine 63-jährige Frau die Therapie mit Lovastatin ab, da sich die Transaminasespiegel erhöhten (Grieco et al. 2009). Aufgrund der Einnahme eines Nahrungsergänzungsmittels mit RFR, welches 15 mg Monacoline enthielt, stiegen die Lebertransaminasen erneut an. Eine Normalisierung der Werte trat mit Abbruch der Aufnahme des RFR-Produktes ein (Grieco et al. 2009). Um das Auftreten von Myopathien oder erhöhter CK-Werte zu verhindern, sollten RFR-Produkte nicht in Kombination mit weiteren CYP3A-Inhibitoren eingenommen werden (Chen et al. 2012). Hierfür ist es notwendig, die Allgemeinheit hinsichtlich etwaiger Arzneimittelwechselwirkungen und möglicher Nebenwirkungen sowie Unverträglichkeiten besser zu informieren. Es wird empfohlen, RFR als Nahrungsergänzungsmittel unter ärztlicher Aufsicht zu verwenden (BVL/BfArM 2016). Mögliche Arzneimittelwechselwirkungen können so vermieden und eventuell auftretende Nebenwirkungen rechtzeitig erkannt werden.

Insofern RFR als einziger CYP3A-Inhibitor eingenommen wird, ist das auf natürliche Weise entstehende Monacolin K bei einem Gehalt von 5 mg/Tag bis 13 mg/Tag gut verträglich. Nebenwirkungen und Veränderungen der Leber- sowie Muskelgewebe traten nicht auf. Dies wurde in verschiedenen Metaanalysen (Liu et al. 2006; Li et al. 2014) und in der 4,5-jährigen CCSPS nachgewiesen (Lu et al. 2008; Li et al. 2009). Lediglich leichte Unverträglichkeiten wie Schwindel und Flatulenzen wurden festgestellt, wobei sich diese im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant unterschieden (Journoud & Jones 2004; Liu et al. 2006; Shang et al. 2012). Sogar Personen, welche aufgrund einer Statin-Intoleranz eine Statin-assoziierte Myalgie, gastrointestinale Beschwerden oder erhöhte Leberenzymwerte ausweisen, vertragen die Behandlung mit RFR (Becker et al. 2009; Halbert et al. 2010; Venero et al. 2010; Gordon

& Becker 2011). Die Einnahme von 6 mg/Tag bis 10 mg/Tag Monacolin K führte in dieser Probandengruppe zu einer 21% – 30%-igen Abnahme der LDL-C-Werte (Becker et al. 2009; Halbert et al. 2010; Venero et al. 2010; Becker et al. 2013). RFR-Produkte stellen eine gute Alternative zur Cholesterolsenkung dar, wobei die RFR-Behandlung bei Statin-intoleranten Personen unter ärztlicher Aufsicht stattfinden sollte (Gordon & Becker 2011; Ross 2012).

In der vorliegenden Studie mit hypercholesterolämischen Probanden sind bei einer niedrigen Monacolin K-Dosierung von 3 mg/Tag und über einen Zeitraum von 12 Wochen keine Nebenwirkungen, Unverträglichkeiten oder unerwünschten Ereignisse aufgetreten. Dieses Resultat hinsichtlich der Sicherheit von RFR-Präparaten stimmt mit bisherigen Studien überein, in denen ein vergleichbarer Gehalt an Monacolin K verwendet wurde (Affuso et al. 2010; Ruscica et al. 2014; Marazzi et al. 2015).

5.2.1.5 Angabe des Monacolin K-Gehaltes

Es ist schwierig, die einzelnen Interventionsstudien mit diversen RFR-Produkten zu vergleichen, da viele Studien den Gehalt an RFR auflisten, aber die tägliche aufgenommene Menge an Monacolin K nicht angegeben wird. Monacolin K ist allerdings der Hauptwirkstoff im RFR-Extrakt. Um die Wirksamkeit verschiedener RFR-Produkte analysieren zu können, wird daher die Angabe des Monacolin K-Gehaltes benötigt. Zudem kann in Produkten mit der gleichen Menge an RFR die vorhandene Konzentration an Monacolin K variieren. Heber et al. (2001) überprüfte neun chinesische RFR-Supplemente und stellte fest, dass die Dosis an enthaltenem Monacolin K zwischen 0,15 bis 3,37 mg/Kapsel schwankte (Heber et al. 2001). Die Analyse von fünf verschiedenen RFR-Produkten, die über das Internet erhältlich waren, enthielten je 330 mg Kapsel 1,5 mg sowie 5,3 mg Monacolin K und je 600 mg Kapsel 3,3 mg bis 8,0 mg Monacolin K (Lachenmeier et al. 2012b; Lachenmeier et al. 2012a). Die tägliche Aufnahme lag bei 1,5 mg bis 25,2 mg Monacolin K, wenn die Verzehrempfehlung der RFR-Produkte befolgt wurde (Lachenmeier et al. 2012a). Die EFSA empfiehlt eine Einnahme von 10 mg/Tag Monacolin K (European Food Safety Authority (EFSA) 2011). Das RFR-Produkt mit der analysierten Höchstmenge von 25,2 mg/Tag Monacolin K hat diese Empfehlung überschritten.

Der traditionelle RFR, welcher in Asien als Farb-, Geschmacksstoff sowie als Konservierungsmittel verwendet wird, beinhaltet weniger Monacoline als der RFR, der als Nahrungsergänzungsmittel zur Cholesterolsenkung angeboten wird (Havel 1999; Lachenmeier et al. 2012a). In Abhängigkeit von der verwendeten *Monascus* Spezies wird unter kontrollierten Bedingungen ein unterschiedlicher Gehalt an Monacolin K hergestellt (Wang & Lin 2007). Beispielsweise produzieren *M. purpureus* N 301 und N 310 besonders viel Monacolin K und wenig Citrinin (Wang et al. 2004). Des Weiteren ist die Menge an Monacolin

K von dem vorhandenen Glukoseanteil und dem verwendeten Substrat während der Fermentation abhängig (Lee et al. 2006; Wang & Lin 2007).

In künftigen Interventionsstudien mit RFR-Produkten sollte der Gehalt an Monacolin K äußerst genau angegeben werden. Weiterhin sollten das Herstellungsverfahren sowie die RFR-Präparate standardisiert und kontrolliert werden, um eine vergleichbare Menge an Monacolin K zu erhalten und um Überdosierungen zu vermeiden.

5.2.1.6 Wirkung von Lacton- und Säureform

Lovastatin kommt als Lacton und als biologisch aktive Hydroxysäure vor (Samiee et al. 2003; Goswami et al. 2012). Bei oraler Einnahme besteht es als Prodrug (inaktive Vorstufe eines pharmakologischen Wirkstoffes) aus der Lactonform (Samiee et al. 2003). Die orale Bioverfügbarkeit von Lovastatin liegt bei 5% und die Resorption bei 30% (Neuvonen et al. 2006; Neuvonen et al. 2008). Bei Aufnahme des Prodrugs Lovastatin wird der Lacton-Anteil, d.h. die inaktive Form, im menschlichen Organismus über CYP3A oder mittels Esterase und Paraoxonase in die biologisch aktive Hydroxysäure umgewandelt (Samiee et al. 2003; Neuvonen et al. 2006; Chen et al. 2012). Der Gehalt der biologisch aktiven Monacolin K-Hydroxysäure im RFR-Produkt ist entscheidend, da diese die HMG-CoA-Reduktase kompetitiv hemmt (Goswami et al. 2012). Monacoline aus RFR bestehen ebenfalls aus beiden Bestandteilen, wobei der Anteil an Hydroxysäuren sehr variiert (Li et al. 2004). Beispielsweise ergab die Analyse von zwölf verschiedenen RFR-Präparaten, dass der Monacolin K-Gehalt zwischen 0,1 bis 10,09 mg/600 mg Kapsel und die Monacolin K-Hydroxysäure im Bereich von 0,0 bis 2,3 mg/600 mg Kapsel schwankte (Gordon et al. 2010).

In bisherigen Studien mit RFR wurde das Verhältnis an Lacton und Hydroxysäure von Monacolin K selten aufgeführt. In der Studie von Heber et al. (1999) ist angegeben, dass das verwendete RFR-Präparat 7,5 mg (0,3%) Monacolin K enthielt und sich aus 5 mg (0,2%) Lactonform und 2,5 mg (0,1%) Hydroxysäure zusammensetzte (Heber et al. 1999). Bei täglicher Einnahme über einen Zeitraum von 12 Wochen konnte eine LDL-C Reduktion um 22% erzielt werden. Das RFR-Produkt in der Studie von Bogsrud et al. (2010) bestand aus 5 mg Monacolin K-Lactone und 2,5 mg Monacolin K-Hydroxysäure und 16 Wochen nach Aufnahme führte dies zu einer Abnahme der LDL-C-Werte um 23% (Bogsrud et al. 2010). Das RFR-Verum, welches in der vorliegenden Interventionsstudie verwendet wurde, enthielt 2,67 mg Monacolin K-Lactone sowie 0,34 mg Monacolin K-Hydroxysäuren und die LDL-C-Konzentrationen sanken um ~15%. Unabhängig vom Anteil der Monacolin K-Hydroxysäuren im RFR-Präparat kam es im menschlichen Organismus zu einer Umwandlung der Lactone in die aktive Säureform. Es liegen keine Daten vor, wie hoch letztlich der Anteil der im

Organismus wirksamen Hydroxysäuren war. Im Vergleich zu Heber et al. (1999) und Bogsrud et al. (2010) war in der vorliegenden Studie der verwendete Monacolin K-Gehalt und auch das Verhältnis von Lacton und Hydroxysäure kleiner. Trotz allem konnte eine effektive LDL-C Abnahme erzielt werden.

5.2.2 Weitere Parameter des Lipidstoffwechsels

5.2.2.1 Auswirkung auf die Gesamtcholesterolkonzentration

In der vorliegenden Studie konnte im Vergleich zu den LDL-C-Konzentrationen ein ähnlicher Effekt beim Verlauf des GC-Spiegels beobachtet werden. Durch die tägliche Einnahme des RFR-Extraktes mit einem Gehalt von 3 mg Monacolin K wurde bereits nach 6 Wochen eine hochsignifikante Abnahme der GC-Werte um 10,4% festgestellt. Daraufhin stellte sich ein konstantes Niveau ein, denn in der zweiten Studiehälfte kam es zu einer Reduktion um lediglich 0,5%. Nach 12 Wochen wurde eine hochsignifikante Abnahme von insgesamt 11,2% erreicht. Aufgrund der Tatsache, dass sich der GC-Spiegel v.a. aus LDL-C und HDL-C zusammensetzt, kann der vergleichbare Verlauf mit der LDL-C Abnahme begründet werden. Dieser Effekt wurde ebenso in anderen Studien beobachtet (Heber et al. 1999; Lin et al. 2005; Huang et al. 2007; Lu et al. 2008; Bogsrud et al. 2010).

Vorherige Studien zeigten, dass die tägliche Einnahme von 6,12 mg bis 12,8 mg Monacolin K zu einer Abnahme der GC-Werte um 12,5% bis 23% führte (Heber et al. 1999; Lin et al. 2005; Halbert et al. 2010; Cicero et al. 2013). Eine Reduktion von 12,8% bis 20% wurde nach der Intervention von 3 mg Monacolin K erzielt (Affuso et al. 2010; Ruscica et al. 2014; Marazzi et al. 2015). Allerdings waren in der verwendeten Nährstoffkombination weitere cholesterolsenkende Substanzen enthalten. Demzufolge wäre ein direkter Vergleich nicht aussagekräftig. Weiterhin ist eine Gegenüberstellung der Ergebnisse bisheriger Studien mit denen der vorliegenden Studie hinsichtlich der GC-Senkung ungünstig. Gründe hierfür sind die unterschiedlich angewendeten Monacolin K-Gehalte, die unterschiedlichen basalen GC-Werte und die differierende Wirkung auf die HDL-C-Werte. Im Verlauf der Interventionen stieg bzw. fiel die HDL-C-Konzentration oder sie blieb unverändert.

Laut NCEP sollte ein GC-Wert von unter 200 mg/dl angestrebt werden (NCEP ATP III 2002). Eine Konzentration zwischen 200 mg/dl und 239 mg/dl wird als grenzwertig hoch und von über 240 mg/dl als hoch eingestuft. Zur Basisuntersuchung befand sich der GC-Spiegel des gesamten Studienkollektivs im hohen Bereich. Nach 12 Wochen der Intervention mit 3 mg/Tag Monacolin K aus RFR erreichten die GC-Werte aller Probanden knapp den grenzwertig hohen Bereich. Hiervon erzielten 51% der Probanden Werte von unter 239 mg/dl.

5.2.2.2 Wirkung auf die HDL-Cholesterolkonzentration

Die durchschnittliche HDL-C-Konzentration lag zu Studienbeginn in der V-Gruppe bei 63,6 mg/dl und in der P-Gruppe bei 61,1 mg/dl. Somit befanden sich diese Werte mit ≥ 60 mg/dl im hohen HDL-C-Bereich, welcher vom NCEP empfohlen wird (NCEP ATP III 2002). Ein HDL-C-Spiegel unter 40 mg/dl gilt als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen.

Die Einnahme des RFR-Extraktes hatte im Verlauf der Intervention keinen Einfluss auf die HDL-C-Werte. Dieses Ergebnis konnte ebenfalls in einigen vorherigen Studien festgestellt werden (Heber et al. 1999; Cicero et al. 2005; Lin et al. 2005; Becker et al. 2009). In diesen Fällen nahmen die Probanden täglich 6,12 mg bis 11,4 mg Monacolin K über einen Zeitraum von 4 bis 24 Wochen ein. Die Aufnahme von 9,96 mg/Tag Monacolin K führte nach 12 Wochen zu einer Reduktion der HDL-C-Werte von 3,8% (Halbert et al. 2010). In weiteren Interventionsstudien, in denen die Probanden RFR mit 7,2 mg/Tag bis 12,8 mg/Tag Monacolin K einnahmen, stiegen die HDL-C-Konzentrationen um 3% bis 5,6% an (Lu et al. 2008; Bogsrud et al. 2010; Verhoeven et al. 2013). Eine Zunahme des HDL-C-Spiegels um 17,4% und 19,9% wurde in den Studien von Wang et al. (1997) und Zhao et al. (2004) nachgewiesen. Ein Zusammenhang mit dem aufgenommenen Monacolin K-Gehalt ist schwer nachvollziehbar, da dieser nicht angegeben wurde (Wang et al. 1997; Zhao et al. 2004). In den bisherigen Interventionsstudien mit RFR hielten sich die Probanden zudem an eine lipidarme Ernährung, welche beispielsweise vom NCEP empfohlen wird (NCEP 2001). Diese Ernährungsumstellung ist mit einer Reduktion der LDL-C-Werte und einem Anstieg der HDL-C-Konzentration assoziiert (Cicero & Benvenuti 2010). Das Ernährungsverhalten der Probanden blieb in der vorliegenden Studie gleich. Dies könnte eine Ursache für die unveränderten HDL-C-Werte sein, welche sowohl in der V- als auch in der P-Gruppe gleich blieben.

5.2.2.3 Auswirkung auf den LDL/HDL-Quotienten

Das Verhältnis aus LDL-C- und HDL-C-Konzentration im Plasma wird durch den LDL/HDL-Quotient angegeben. Je größer der Anteil an LDL-C und je kleiner der Gehalt an HDL-C ist, desto höher ist der Quotient. Ein hoher LDL-C-Wert in Kombination mit einem niedrigen HDL-C-Spiegel begünstigt eine atherosklerotische Gefäßveränderung und das kardiovaskuläre Risiko. Ein LDL/HDL-Quotient $> 3,7$ beinhaltet ein Gesundheitsrisiko und sollte durch entsprechende Maßnahmen wie die Umstellung des Ernährungs- und Lebensstils gesenkt werden.

In der vorliegenden Studie lag der basale LDL/HDL-Quotient in der V-Gruppe bei 3,1 und in der P-Gruppe bei 3,2, wobei sich beide Werte im Referenzbereich von $< 3,7$ befinden. Die Einnahme des RFR-Extraktes führte zu einer Abnahme um 14,1%, sodass der LDL/HDL-Quotient nach 12 Wochen einen mittleren Wert von 2,7 aufwies. Da sich die LDL-C-

Konzentration in der V-Gruppe signifikant reduzierte und der HDL-C-Spiegel unverändert blieb, ist es nachvollziehbar, dass sich der LDL/HDL-Quotient verbesserte. Demzufolge konnte im Vergleich zu den LDL-C-Werten ein ähnlicher Effekt beim Verlauf des LDL/HDL-Quotienten beobachtet werden. Nach 6 Wochen der Einnahme des RFR-Präparates kam es zu einer signifikanten Reduktion des LDL/HDL-Quotienten und bis zum Studienende stellte sich ein konstantes Niveau ein. Vorherige Interventionsstudien mit RFR untersuchten selten die Änderung des LDL/HDL-Quotienten. In der Studie von Xu et al. (2000) wurde nachgewiesen, dass bei einer Aufnahme von 6 mg/Tag Monacolin K der LDL/HDL-Quotient um 27% gesenkt wurde (Xu et al. 2000). Im direkten Vergleich der Ergebnisse beider Interventionsstudien führt die doppelte Dosis an Monacolin K zur Abnahme um das Doppelte des LDL/HDL-Quotienten.

5.2.2.4 Einfluss auf die Triacylglycerolkonzentration

TG-Werte unter 150 mg/dl befinden sich im Normalbereich (NCEP 2001). Konzentrationen zwischen 150 mg/dl und 199 mg/dl werden als grenzwertig hoch und zwischen 200 mg/dl und 499 mg/dl als hoch eingestuft. Bei einem Wert über 500 mg/dl handelt es sich um einen sehr hohen TG-Spiegel. In der vorliegenden Studie lagen die basalen TG-Konzentrationen mit 140 mg/dl in der V-Gruppe und mit 130 mg/dl in der P-Gruppe im Normalbereich. Durch die tägliche Einnahme von 3 mg Monacolin K aus RFR reduzierte sich der TG-Spiegel signifikant um 5%, wobei die Standardabweichungen bei 40,6% lagen.

In vorherigen Studien resultierte die RFR-Intervention mit einem Anteil von 6,12 mg bis 12,8 mg Monacolin K in einer Abnahme der TG-Werte um 7% bis 34,1% (Wang et al. 1997; Heber et al. 1999; Zhao et al. 2004; Lin et al. 2005; Bogsrud et al. 2010; Halbert et al. 2010; Verhoeven et al. 2013). Studien, in denen neben weiteren cholesterolsenkenden Substanzen lediglich 3 mg Monacolin K enthalten waren, zeigten keine Veränderung der TG-Konzentration (Affuso et al. 2010; Ruscica et al. 2014; Marazzi et al. 2015). Möglicherweise haben RFR-Präparate einen TG senkenden Einfluss, allerdings erst ab einem Gehalt von ca. 6,12 mg/Tag Monacolin K. Die Einnahme von 3 mg Monacolin K führte zwar in der vorliegenden Studie zu einer 5%-igen Reduktion, allerdings waren die Standardabweichungen zu hoch, um eine eindeutige Schlussfolgerung zu ziehen.

5.3 Auswirkung der Nährstoffkombination auf die Homocystein-Konzentration

Verschiedene Studien haben nachgewiesen, dass durch die Einnahme von 200 µg/Tag bis 5,0 mg/Tag Folsäure moderat erhöhte Hcy-Werte, d.h. mit einer Konzentration von 12 µmol/l, um 13% bis 25% gesenkt werden können (den Heijer et al. 1998; Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. 1998; Brouwer et al. 1999; Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration 2005; Bonaa et al. 2006). Bei basalen Hcy-Werten von ca. 24 µmol/l führte die Zufuhr von täglich 5 mg Folsäure nach 8 Wochen zu einer Abnahme von 55% (Vianna et al. 2007; Guo et al. 2009).

Nach einer 12-wöchigen Intervention zeigten die Ergebnisse der vorliegenden Studie eine signifikante Reduktion der Hcy-Konzentration um 12,5% (1,9 µmol/l) durch die tägliche Einnahme von 200 µg Folsäure. Die Basalwerte von Hcy lagen bei 12,0 µmol/l, sodass durch die Abnahme insgesamt 26% der Studienteilnehmer der V-Gruppe den Referenzbereich von < 10 µmol/l erreichten. In der P-Gruppe wurde keine Änderung der Hcy-Konzentration beobachtet. Vergleichbare Interventionsstudien, in denen die Probanden mit ähnlichen basalen Hcy-Werten pro Tag 200 µg bis 250 µg Folsäure aufnahmen, wiesen eine Reduktion der Hcy-Spiegel um 10% bis 12% nach (Brouwer et al. 2000; Venn et al. 2002). Die Metaanalyse der Homocystein Lowering Trialists' Collaboration (2005) ergab, dass durch die Einnahme von 200 µg Folsäure eine 13%-ige Abnahme der Hcy-Konzentration erzielt wurde (Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration 2005). Diese Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit denen der vorliegenden Studie. Weiterhin wurde festgestellt, dass die maximale Hcy-Reduktion ab einer Zufuhr von 800 µg Folsäure erreicht wird (Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration 2005). Die Dosis von 200 µg erreichte somit 60% der maximalen Hcy-senkenden Wirkung bei Personen mit moderat erhöhten Hcy-Werten. Des Weiteren ist die tägliche Einnahme von Folsäure entscheidend. Die Zufuhr von 250 µg Folsäure pro Tag resultierte in einer Abnahme der Hcy-Konzentration um 1,52 µmol/l (Brouwer et al. 2000). Bei einer Einnahme von 500 µg alle zwei Tage verringerte sich der Hcy-Spiegel um 0,88 µmol/l. Demnach ist es wirksamer, jeden Tag kontinuierlich eine geringe Dosis einzunehmen, als alle zwei Tage die doppelte Menge an Folsäure.

Hyperhomocysteinämie gilt als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung der atherosklerotisch bedingten vaskulären Erkrankungen wie HKE (Clarke et al. 1991; Graham et al. 1997; Yang et al. 2005). Weitere Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Hypercholesterolämie, Hypertonie oder Nikotinabusus erhöhen das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (Graham et al. 1997; Assmann 2006). In der Studie von Guo et al. (2009) wurde festgestellt, dass koronare Risikofaktoren – wie das männliche Geschlecht, ein hohes Alter

(über 60 Jahre), Hypertonie, Hypercholesterolämie, Diabetes mellitus und Rauchen – mit erhöhten Hcy-Werten assoziiert sind (Guo et al. 2009). Ebenso wiesen in der vorliegenden Studie 77% des Studienkollektivs, deren LDL-C-Konzentration zur Basisuntersuchung bei über 160 mg/dl lag, zugleich Hcy-Werte von über 10 $\mu\text{mol/l}$ auf (vgl. Kapitel 4.5, Tabelle 43). Zu diesem Teilkollektiv zählten 96% der Männer vom Gesamtkollektiv, 95% aller Raucher und 92% der Probanden, in deren Familie bereits ein Herzinfarkt vorkam. Weiterhin war in dieser Subgruppe (mit Hcy-Wert $\geq 10 \mu\text{mol/l}$) der HDL-C-Spiegel niedriger. Demnach stehen erhöhte Hcy-Konzentrationen in Beziehung mit dem männlichen Geschlecht, Nikotingenuss, familiärer gesundheitlicher Belastung, hohen LDL-C- sowie niedrigen HDL-C-Werten, welche unabhängige Risikofaktoren für HKE sind. Die Kombination aller vorhandener Risikofaktoren erhöhten das kardiovaskuläre Risiko, weshalb in diesem Teilkollektiv der PROCAM-Score mit 13,1% größer war. Durch die Einnahme der Nährstoffkombination mit RFR und Folsäure reduzierten sich im Verlauf der 12-wöchigen Intervention die LDL-C-Konzentration, die Hcy-Werte und der PROCAM-Score signifikant gegenüber der P-Gruppe. Alle weiteren Parameter blieben unverändert.

Im Rahmen dieser Interventionsstudie hat die Abnahme des Hcy-Wertes allerdings keinen Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko genommen. Zum einen erfolgte die Berechnung des PROCAM-Scores mittels verschiedener Risikofaktoren, wobei der Hcy-Wert nicht berücksichtigt wurde. Zum anderen zeigten Studien, dass die Zufuhr von Folsäure das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen senken kann (Homocysteine Studies Collaboration 2002; Wald et al. 2002). Dieser Effekt war v.a. bei einer hohen Hcy-Abnahme oder in Probanden mit einem niedrigen Folsäurestatus nachweisbar (Li et al. 2016). Die Hcy-Abnahme lag in der vorliegenden Studie bei 12,5%, welche im Vergleich zu einer Senkung von beispielsweise 55,3% gering ist (Vianna et al. 2007; Guo et al. 2009). Der Folsäurestatus aller Studienteilnehmer konnte im Rahmen dieser Ernährungsstudie nicht untersucht werden. Dies wäre interessant gewesen, um den aktuellen Versorgungsstatus der Probanden mit diesem B-Vitamin zu erfahren. Zudem hätte auf diese Weise geprüft werden können, in wie weit sich der endogene Folsäurestatus aufgrund der Einnahme von 200 $\mu\text{g/Tag}$ Folsäure verändert. Bei einer Zufuhr von 5 mg/Tag Folsäure stieg der Folsäurestatus um das Vierfache innerhalb von 8 Wochen und die arterielle endotheliale Funktion verbesserte sich (Guo et al. 2009). In der Studie von Affuso et al. (2010) nahmen die Probanden über sechs Wochen eine Nährstoffkombination mit 200 μg Folsäure ein, woraufhin sich die endotheliale Funktion signifikant verbesserte (Affuso et al. 2010). Der Folsäurestatus sowie die Hcy-Konzentration wurden in diesem Zusammenhang nicht gemessen (Affuso et al. 2010). Weitere Studien sind erforderlich, um den Folsäurestatus, die endotheliale Funktion und die kardioprotektive Wirkung von 200 $\mu\text{g/Tag}$ Folsäure zu untersuchen.

Die Auswertung der Ernährungsprotokolle, welche in der vorliegenden Studie ausgefüllt wurden, ergab, dass die Probanden der V- und P-Gruppe durchschnittlich 230 µg bis 263 µg Folat pro Tag einnahmen. Die Zufuhrempfehlung der DGE in Höhe von 300 µg/Tag wurde durch die Ernährung nicht eingehalten. Die Aufnahme von zusätzlich 200 µg Folsäure aus der Nährstoffkombination zum Abendessen ermöglichte, dass die Studienteilnehmer die Zufuhrempfehlung der DGE erreichten. Die Probanden der V-Gruppe waren mit 360 µg bis 375 µg Folatäquivalenten versorgt. Zudem konnte mit dieser geringen Dosis an Folsäure eine effektive Reduktion der Hcy-Werte im Vergleich zur P-Gruppe erzielt werden.

5.4 Auswirkung auf den PROCAM-Score

Mithilfe des PROCAM-Scores sollte in der vorliegenden Studie überprüft werden, inwieweit sich das individuelle Herzinfarkttrisiko der Probanden im Studienverlauf ändert.

In der V- und in der P-Gruppe lag der PROCAM-Score zur Basisuntersuchung bei 12,7% und somit im mittleren Herzinfarkttriskobereich. Die Einnahme des RFR-Extraktes resultierte nach 12 Wochen in einer signifikanten Abnahme des PROCAM-Scores um 1,5%, d.h. es wurden 11,2% erreicht. Dadurch verringerte sich das Herzinfarkttrisiko für einen Großteil der Probanden in der V-Gruppe. Zur Basisuntersuchung befand sich der PROCAM-Score von 59% der Teilnehmer im niedrigen Risikobereich < 10%. Zur Abschlussuntersuchung hatten 80% der Probanden diesen niedrigen Risikobereich erreicht. Dementsprechend verringerte sich der Probandenanteil, deren PROCAM-Score sich im mittleren Risikobereich befand, von 28,6% auf 15,7%. Der Probandenanteil im hohen Risikobereich sank von 12,9% auf 4,3%.

Die Reduktion der LDL-C-Konzentration hatte den größten Einfluss auf die Verbesserung des PROCAM-Scores. Die Punktzahl des LDL-C-Wertes sank in der V-Gruppe mit insgesamt 5,3 Punkten besonders stark. Im Vergleich zur P-Gruppe konnte nach 6 und 12 Wochen der Intervention ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Weiterhin reduzierte sich in der V-Gruppe die TG-Konzentration signifikant um 0,3 Punkte. Der systolische Blutdruck änderte sich zwar signifikant in der V-Gruppe, aber dieser Effekt konnte auch in der P-Gruppe nachgewiesen werden. Somit kann die Abnahme des Blutdrucks nicht mit der Wirkung des RFR-Extraktes begründet werden. Möglicherweise waren die Probanden zur Basisuntersuchung aufgereggt, da sie den Ablauf und die Atmosphäre während der Untersuchung nicht kannten. In den Folgeuntersuchungen hingegen hatten sie sich an den Untersuchungsablauf gewöhnen können.

Obwohl sich der PROCAM-Score während des 12-wöchigen Zeitraumes in der V-Gruppe signifikant verringerte, konnte nur zur Zwischenuntersuchung ein signifikanter Unterschied zwischen der V- und der P-Gruppe nachgewiesen werden. Zur Abschlussuntersuchung war dies nicht mehr der Fall. Unabhängig von der RFR-Intervention veränderte sich in der P-Gruppe die Punktzahl einzelner Risikofaktoren. Hierbei handelte es sich um signifikante Abnahmen bei den Faktoren systolischer Blutdruck sowie LDL-C und um leichte Reduktion bei HDL-C und TG. Die Gesamtpunktzahl, welche unter Berücksichtigung des Alters und des Geschlechtes den PROCAM-Score ergibt, setzt sich aus den einzelnen Punkten aller Risikofaktoren zusammen. Hierbei spielt die Signifikanz eine untergeordnete Rolle. Das kardiovaskuläre Risiko ergibt sich aus der Kombination aller Risikofaktoren.

Das individuelle Herzinfarkttrisiko ist – v.a. bei einer hohen Gesamtpunktzahl aller vorliegenden Risikofaktoren, im fortgeschrittenen Alter und beim männlichen Geschlecht – erhöht (Assmann et al. 1998). In der vorliegenden Studie wurde die Risikogruppe analysiert, welche sich aus

Probanden mit einem PROCAM-Score von über 10% zu Studienbeginn zusammensetzt. In diesem Teilkollektiv befanden sich 64% der Männer des Gesamtkollektivs (d.h. 34 von insgesamt 53 Männern) und 25% der Frauen (d.h. 22 von insgesamt 89 Frauen). Der Anteil an männlichen Studienteilnehmern war in dieser Risikogruppe größer als der Anteil weiblicher Teilnehmer. Das Durchschnittsalter der Risikoprobanden lag bei 60 Jahren, wohingegen das mittlere Alter des Gesamtkollektivs bei 57 Jahren lag. Demzufolge wies die Risikogruppe ein höheres Durchschnittsalter auf. Des Weiteren gehörten 86% der Raucher zur Risikogruppe, wobei lediglich 58% der Probanden mit familiärer gesundheitlicher Belastung zu dieser Gruppe zählten. Neben diesen genannten Risikofaktoren waren auch die Punktzahlen aller anderen Risikofaktoren erhöht. Daher lag zu Studienbeginn der PROCAM-Score der Risikoprobanden in der V-Gruppe bei 16,6% und in der P-Gruppe bei 17,2%. Die Einnahme des RFR-Extraktes führte nach 12 Wochen zu einer signifikanten Abnahme des PROCAM-Scores um 3,6%. In der Risikogruppe konnte zur Zwischen- sowie zur Abschlussuntersuchung ein signifikanter Unterschied zwischen der V- und der P-Gruppe nachgewiesen werden.

In der Risikogruppe war der Anteil an männlichen Studienteilnehmer, das Durchschnittsalter, die Punktzahl aller Risikofaktoren und somit die Gesamtpunktzahl erhöht. Durch die Einnahme von 3 mg/Tag Monacolin K aus dem RFR-Extrakt verringerte sich das individuelle Herzinfarkttrisiko im Gesamtkollektiv um 1,5% und in der Risikogruppe um 3,6% während der 12-wöchigen Intervention. Demzufolge war der präventive Effekt in der Risikogruppe größer.

5.5 Sicherheit und Verträglichkeit der verwendeten Nährstoffkombination

Während der 12-wöchigen Intervention mit dem RFR-Extrakt kam es zwar zu leichten Änderungen bei den ermittelten Sicherheitsparametern und dem immunologischen Parameter, aber zu jedem Untersuchungszeitpunkt lagen die Werte im Referenzbereich. Des Weiteren sind im Studienverlauf keine wesentlichen Unverträglichkeiten aufgetreten. Lediglich „Aufstoßen“ wurde von 6% der Probanden aus der V-Gruppe als Beschwerde angegeben.

Zu Studienbeginn brachen zwei Probanden der V-Gruppe die Interventionsstudie aufgrund von unruhigem Schlaf und Herzrhythmusstörung bzw. erhöhtem Puls ab. In der P-Gruppe wurde ein unruhiger Schlaf ebenfalls von einem Probanden als Grund für den Studienabbruch angegeben. Dadurch kann das Auftreten einer Schlafstörung nicht direkt mit dem RFR-Produkt assoziiert werden. Lovastatin, welches mit Monacolin K identisch ist, wird ab einer Dosis von 10 mg/Tag verschrieben. Nebenwirkungen sind zu 0,1% bis 1,0% Schlafstörung und Schlaflosigkeit (Fachinformation SANDOZ 2011; Gebrauchsinformation 1 A Pharma 2015). Herzrhythmusstörung bzw. erhöhter Puls werden als Nebenwirkungen nicht aufgezählt. Weiterhin wurden in bisherigen Studien, in denen RFR-Präparate mit einem Gehalt von 5 mg/Tag bis 13 mg/Tag Monacolin K verwendet wurden, keine Unverträglichkeiten und Nebenwirkungen festgestellt (Liu et al. 2006; Becker et al. 2009; Halbert et al. 2010; Venero et al. 2010; Gordon & Becker 2011; Shang et al. 2012; Li et al. 2014). Aufgrund der Tatsache, dass die angegebene Herzrhythmusstörung bzw. der erhöhte Puls bereits nach zwei bis drei Tagen der RFR-Einnahme aufgetreten sind, und aufgrund der Tatsache, dass die Probanden lediglich 3 mg/Tag Monacolin K zu sich nahmen, kann dieser Grund nicht direkt mit dem RFR-Produkt assoziiert werden.

Demzufolge sind in der vorliegenden Studie bei einer niedrigen Monacolin K-Dosierung von 3 mg/Tag aus RFR über einen Zeitraum von 12 Wochen keine Unverträglichkeiten oder unerwünschten Ereignisse aufgetreten.

6 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Hypercholesterolämie und Hyperhomocysteinämie sind Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos sollten daher erhöhte Konzentrationen an Serumcholesterol (insbesondere LDL-C) und Hcy gesenkt werden. Neben der Änderung des Ernährungs- und Lebensstils wird eine Hypercholesterolämie zusätzlich mit Statinen, Gallensäurekomplexbildnern oder Fibraten behandelt. Des Weiteren haben auch ausgewählte Lebensmittelinhaltsstoffe wie Phytosterole und Antioxidantien sowie Monacoline aus RFR eine hypocholesterolämische Wirkung. Bisherige Studien mit RFR-Produkten zeigten einen LDL-C senkenden Effekt bei einer täglichen Konzentration des Hauptwirkstoffs Monacolin K von 6 mg bis 11 mg. Folsäure hat hingegen einen günstigen Effekt auf erhöhte Hcy-Spiegel und trägt damit zur Verbesserung der endothelialen Dysfunktion bei. Ein Hcy senkender Effekt wurde bei einer täglichen Gabe von 0,5 mg bis 15,0 mg Folsäure festgestellt.

Im Rahmen einer randomisierten, placebokontrollierten und doppelblinden Interventionsstudie mit einer Studiendauer von 12 Wochen sollten die Effekte einer **Nährstoffkombination** mit täglich 3 mg **Monacolin K** aus einem **RFR-Extrakt** und 200 µg **Folsäure** auf die Serumkonzentrationen von LDL-C (primäre Zielgröße) sowie weiteren Parametern des Lipidstoffwechsels und auf den Hcy-Spiegel (sekundäre Zielgröße) untersucht werden. Im Vergleich zu früheren Studien war die tägliche Gabe an Monacolin K und Folsäure moderat bis gering. Das Studienkollektiv bestand aus 142 hyper-cholesterolämischen Männern und Frauen, die zudem erhöhte Hcy-Werte aufwiesen.

Effekte auf LDL-C-Spiegel

Zu Studienbeginn lag der durchschnittliche LDL-C-Spiegel in der Verum-Gruppe bei 188 mg/dl und in der Placebo-Gruppe bei 190 mg/dl. Nach NCEP befanden sich die LDL-C-Konzentrationen im grenzwertigen Bereich (≥ 160 mg/dl). Durch die tägliche Einnahme der Nährstoffkombination reduzierte sich der LDL-C-Wert um ~15% innerhalb der gesamten Studiendauer. Bereits nach 6 Wochen konnte eine hochsignifikante Abnahme der LDL-C-Konzentration beobachtet werden. Die LDL-C-Spiegel der Verum- und Placebo-Gruppe unterschieden sich nach 6 und 12 Studienwochen hochsignifikant. Die Reduktion der LDL-C-Werte ging mit einer Abnahme der Gesamtcholesterol-Konzentration um 11,2% und des LDL/HDL-Quotienten um 14,1% einher.

Bisherige Interventionen mit einem höher dosierten Monacolin K-Gehalt aus RFR-Produkten wiesen eine Abnahme der LDL-C-Konzentration von bis zu 30% nach. Trotz des vergleichsweise geringen Gehaltes an Monacolin K konnte eine wirksame Cholesterolsenkung nachgewiesen werden, denn nach 12 Wochen unterschritten 51% der Studienteilnehmer der Verum-Gruppe den vom NCEP empfohlenen LDL-C-Grenzwert von 160 mg/dl. Dies legt eine

Dosis-Wirkungsbeziehung nah, welche in weiteren Studien gesondert untersucht werden könnte. Zudem entspricht die Höhe der LDL-C-Abnahme der Effektstärke von niedrig dosierten Statin-Behandlungen. Die Einnahme von 10 mg Pravastatin oder Lovastatin erzielte eine Senkung der LDL-C-Werte um 17% bis 25%. Des Weiteren ist die nachgewiesene LDL-C-Reduktion größer als bei einer lipidsenkenden Ernährungsweise und stimmt mit der cholesterolsenkenden Wirkung von bioaktiven Lebensmittelinhaltsstoffen wie Phytosterolen überein.

Verschiedene Interventionsstudien wiesen nach, dass eine Reduktion der LDL-C-Konzentration um 1 mmol/l bzw. 38 mg/dl mit einer 20% bis 25%-igen Abnahme des koronarkardialen Risikos assoziiert ist. In der vorliegenden Interventionsstudie konnte durch die Einnahme der Nährstoffkombination mit RFR eine Senkung des LDL-C-Spiegels von 28 mg/dl erzielt werden. Um zu überprüfen, inwieweit sich das Herzinfarktrisiko der Probanden im 12-wöchigen Studienverlauf veränderte, erfolgte zu allen Untersuchungszeitpunkten die Berechnung des PROCAM-Scores. Dieser Score dient zur individuellen Risikobestimmung eines möglicherweise auftretenden Herzinfarktes innerhalb der nächsten 10 Jahre. In der Verum-Gruppe sank der PROCAM-Score um 1,5%. Vor der Intervention befand sich der PROCAM-Score von 59% der Probanden der Verum-Gruppe bei unter 10%, d.h. im niedrigen Herzinfarktrisikobereich. Zur Abschlussuntersuchung erreichten 80% der Studienteilnehmer einen PROCAM-Score von unter 10%. Dementsprechend sank der Anteil der Probanden, deren PROCAM-Score sich vor der Behandlung im mittleren und hohen Risikobereich befand. Während der 12-wöchigen Intervention mit dem RFR-Extrakt verringerte sich das individuelle Herzinfarktrisiko der Probanden in der Verum-Gruppe. Hierbei hatte die Reduktion der LDL-C-Konzentrationen den größten Einfluss, denn im Vergleich zu den anderen Parametern, welche an der Berechnung des PROCAM-Scores beteiligt waren, sank der LDL-C-Wert am stärksten.

Effekte auf Hcy-Spiegel

Zu Studienbeginn wies das gesamte Studienkollektiv einen mittleren Hcy-Spiegel von über 10 $\mu\text{mol/l}$ und damit eine erhöhte Hcy-Konzentration auf. Nach 12-wöchiger Einnahme der Nährstoffkombination mit täglich 200 μg Folsäure reduzierte sich der Hcy-Spiegel hochsignifikant um 12,5%. Vor der Intervention wiesen 76% der Studienteilnehmer der Verum-Gruppe erhöhte Hcy-Werte auf. Durch die Einnahme der Nährstoffkombination sanken die Hcy-Konzentrationen von 26% der Teilnehmer und nach 12 Wochen erzielten 50% der Probanden der Verum-Gruppe den empfohlenen Referenzbereich von $\text{Hcy} < 10 \mu\text{mol/l}$. Diese Ergebnisse stimmen mit denen vergleichbarer Interventionsstudien überein.

Schlussfolgernd kann anhand der Daten der vorliegenden ernährungsphysiologischen Studie festgestellt werden, dass die Einnahme einer Nährstoffkombination mit einem vergleichsweise geringen Gehalt an Monacolin K (3 mg/Tag) aus dem RFR-Extrakt sowie einer physiologischen Dosis an Folsäure (200 µg/Tag) moderat erhöhte Cholesterolverte sowie Hcy-Konzentrationen effizient senkt. Die Nährstoffkombination stellt somit eine praktikable nutritive Maßnahme zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen dar.

7 Literaturverzeichnis

- Abumweis, S. S., Barake, R. & Jones, P. J. H. (2008) Plant sterols/stanols as cholesterol lowering agents: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Food & nutrition research* **52**.
- Affuso, F., Ruvolo, A., Micillo, F., Sacca, L. & Fazio, S. (2010) Effects of a nutraceutical combination (berberine, red yeast rice and policosanols) on lipid levels and endothelial function randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases NMCD* **20** (9), 656–661.
- Ahmadvand, H. & Ghasemi-Dehnoo, M. (2014) Antiatherogenic, hepatoprotective, and hypolipidemic effects of coenzyme Q10 in alloxan-induced type 1 diabetic rats. *ARYA Atheroscler.* **10** (4), 192–198.
- Albert, C. M., Cook, N. R. & Gaziano, J. M. et al. (2008) Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial. *JAMA* **299** (17), 2027–2036.
- Alberts, A. W., Chen, J. & Kuron, G. et al. (1980) Mevinolin: a highly potent competitive inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and a cholesterol-lowering agent. *Proc Natl Acad Sci U S A* **77** (7), 3957–3961.
- Alfthan, G., Pekkanen, J. & Jauhiainen, M. et al. (1994) Relation of serum homocysteine and lipoprotein(a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study. *Atherosclerosis* **106** (1), 9–19.
- Alwaili, K., Alrasadi, K., Awan, Z. & Genest, J. (2009) Approach to the diagnosis and management of lipoprotein disorders. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* **16** (2), 132–140.
- Amir Shaghghi, M., Abumweis, S. S. & Jones, P. J. H. (2013) Cholesterol-lowering efficacy of plant sterols/stanols provided in capsule and tablet formats: results of a systematic review and meta-analysis. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* **113** (11), 1494–1503.
- Anderson, J. W., Allgood, L. D. & Lawrence, A. et al. (2000) Cholesterol-lowering effects of psyllium intake adjunctive to diet therapy in men and women with hypercholesterolemia: meta-analysis of 8 controlled trials. *The American journal of clinical nutrition* **71** (2), 472–479.
- Anderson, K. M., Castelli, W. P. & Levy, D. (1987) Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA* **257** (16), 2176–2180.
- Armitage, J. M., Bowman, L. & Clarke, R. J. et al. (2010) Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: a randomized trial. *JAMA* **303** (24), 2486–2494.

- Assmann, G. (2002) Simple Scoring Scheme for Calculating the Risk of Acute Coronary Events Based on the 10-Year Follow-Up of the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study. *Circulation* **105** (3), 310–315.
- Assmann, G. (2006) Dyslipidaemia and global cardiovascular risk: Clinical issues. *European Heart Journal Supplements* **8** (Suppl F), F40-F46.
- Assmann, G. (2014) Vortrag: Prävention von Herz-Kreislauf-erkrankungen: PROCAM-Studie. <http://www.assmann-stiftung.de/procam-studie/wiss-hintergrund/>. Accessed 11th April 2017.
- Assmann, G., Cullen, P. & Schulte, H. (1998) The Münster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *European Heart Journal* **19** (Suppl A:), A2-11.
- Assmann, G., Schulte, H., Cullen, P. & Seedorf, U. (2007) Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study. *European journal of clinical investigation* **37** (12), 925–932.
- Assmann, G., Schulte, H. & Eckardstein, A. von (1996) Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *The American journal of cardiology* **77** (14), 1179–1184.
- Baigent, C., Blackwell, L. & Emberson, J. et al. (2010) Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet (London, England)* **376** (9753), 1670–1681.
- Baigent, C., Keech, A. & Kearney, P. M. et al. (2005) Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet (London, England)* **366** (9493), 1267–1278.
- Barbagallo, C. M., Cefalu, A. B., Noto, D. & Averna, M. R. (2015) Role of Nutraceuticals in Hypolipidemic Therapy. *Frontiers in cardiovascular medicine* **2**, 22.
- Barrat, E., Zair, Y. & Sirvent, P. et al. (2013) Effect on LDL-cholesterol of a large dose of a dietary supplement with plant extracts in subjects with untreated moderate hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *European journal of nutrition* **52** (8), 1843–1852.
- Barrios, V., Escobar, C. & Cicero, A. F. G. et al. (2017) A nutraceutical approach (Armolid Plus) to reduce total and LDL cholesterol in individuals with mild to moderate dyslipidemia: Review of the clinical evidence. *Atherosclerosis. Supplements* **24**, 1–15.
- Baszczuk, A. & Kopczynski, Z. (2014) Hiperhomocysteinemia u chorych na schorzenia układu krążenia. *Postępy higieny i medycyny doświadczalnej (Online)* **68**, 579–589.
- Bazzano, L. A., He, J. & Ogden, L. G. et al. (2002) Dietary Intake of Folate and Risk of Stroke in US Men and Women: NHANES I Epidemiologic Follow-Up Study * Editorial Comment: NHANES I Epidemiologic Follow-Up Study. *Stroke* **33** (5), 1183–1189.

- Bazzano, L. A., He, J., Ogden, L. G., Loria, C. M. & Whelton, P. K. (2003) Dietary fiber intake and reduced risk of coronary heart disease in US men and women: the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. *Archives of internal medicine* **163** (16), 1897–1904.
- Bazzano, L. A., Reynolds, K., Holder, K. N. & He, J. (2006) Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* **296** (22), 2720–2726.
- Beard, R. S., JR & Bearden, S. E. (2011) Vascular complications of cystathionine beta-synthase deficiency: future directions for homocysteine-to-hydrogen sulfide research. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* **300** (1), H13-26.
- Becker, D. J., French, B., Morris, P. B., Silvent, E. & Gordon, R. Y. (2013) Phytosterols, red yeast rice, and lifestyle changes instead of statins: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *American heart journal* **166** (1), 187–196.
- Becker, D. J., Gordon, R. Y., Halbert, S. C., French, B., Morris, P. B. & Rader, D. (2009) Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine* **150** (12), 830.
- Bennett JW, K. M. (2003) Mycotoxins. *Clin Microbiol Rev.* **16** (3), 497–516.
- Bentley, T. G., Weinstein, M. C., Willett, W. C. & Kuntz, K. M. (2009) A cost-effectiveness analysis of folic acid fortification policy in the United States. *Public health nutrition* **12** (4), 455–467.
- BfR (2015) Bundesamt für Risikobewertung: Fragen und Antworten zu Folat und Folsäure: Aktualisierte FAQ des BfR vom 2. April 2015, 1–4.
- BLANC, P. J., LORET, M. O. & SANTERRE, A. L. et al. (1994) Pigments of *Monascus*. *Journal of Food Science* **59** (4), 862–865.
- Bogsrud, M. P., Ose, L., Langslet, G., Ottestad, I: Strøm, EC, Hagve, T. A. & Retterstøl, K. (2010) HypoCol (red yeast rice) lowers plasma cholesterol – a randomized placebo controlled study. *Scand Cardiovasc J.* **44** (4), 197–200.
- Bonaa, K. H., Njolstad, I. & Ueland, P. M. et al. (2006) Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine* **354** (15), 1578–1588.
- Bonetti, P. O. (2002) Endothelial Dysfunction: A Marker of Atherosclerotic Risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* **23** (2), 168–175.
- Bostom, A. G., Carpenter, M. A. & Kusek, J. W. et al. (2011) Homocysteine-lowering and cardiovascular disease outcomes in kidney transplant recipients: primary results from the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation trial. *Circulation* **123** (16), 1763–1770.

- Bots, M. L., Launer, L. J. & Lindemans, J. et al. (1999) Homocysteine and Short-term Risk of Myocardial Infarction and Stroke in the Elderly. *Archives of Internal Medicine* **159** (1), 38.
- Boushey, C., Beresford, S., Omenn, G. & Motulsky, A. (1995) A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* **274** (13), 1049–1057.
- Brouwer, I., van Dusseldorp, M. & Thomas, C. et al. (1999) Low-dose folic acid supplementation decreases plasma homocysteine concentrations: a randomized trial. *Am J Clin Nutr* **69** (1), 99–104.
- Brouwer, I. A., van Rooij, I. & van Dusseldorp, M. et al. (2000) Homocysteine-Lowering Effect of 500 µg Folic Acid Every Other Day versus 250 µg/Day. *Annals of Nutrition and Metabolism* **44** (5-6), 194–197.
- Brown, L., Rosner, B., Willett, W. W. & Sacks, F. (1999) Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* **69** (1), 30–42.
- Bruckert, E., Hayem, G., Dejager, S., Yau, C. & Begaud, B. (2005) Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovascular drugs and therapy* **19** (6), 403–414.
- BVL/BfArM (2016) Stellungnahme der Gemeinsamen Expertenkommission: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) und Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Einstufung von Rotschimmelreisprodukten (02/2016).
- Cannon, C. P., Braunwald, E. & McCabe, C. H. et al. (2004) Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *The New England Journal of Medicine* **350** (15), 1495–1504.
- Chan, D. K. Y., O'Rourke, F., Shen, Q., Mak, J. C. S. & Hung, W. T. (2011) Meta-analysis of the cardiovascular benefits of intensive lipid lowering with statins. *Acta neurologica Scandinavica* **124** (3), 188–195.
- Charlton-Menys, V. & Durrington, P. N. (2008) Human cholesterol metabolism and therapeutic molecules. *Experimental Physiology* **93** (1), 27–42.
- Chen, C.-H., Uang, Y.-S., Wang, S.-T., Yang, J.-C. & Lin, C.-J. (2012) Interaction between Red Yeast Rice and CYP450 Enzymes/P-Glycoprotein and Its Implication for the Clinical Pharmacokinetics of Lovastatin. *Evidence-based complementary and alternative medicine eCAM* **2012**, 127043.
- Chen, F. & Hu, X. (2005) Study on red fermented rice with high concentration of monacolin K and low concentration of citrinin. *International journal of food microbiology* **103** (3), 331–337.
- Chew, G. T., Watts, G. F. & Davis, T. M. E. et al. (2008) Hemodynamic effects of fenofibrate and coenzyme Q10 in type 2 diabetic subjects with left ventricular diastolic dysfunction. *Diabetes care* **31** (8), 1502–1509.

- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, C. Reith & L. Blackwell et al. (2016) Protocol for analyses of adverse event data from randomized controlled trials of statin therapy. *American heart journal* **176**, 63–69.
- Cicero, A. F. G. & Benvenuti, C. (2010) Efficacy of a red yeast rice based nutraceutical in large subgroups of hypercholesterolemic subjects in every day clinical practice. *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism* **3** (3), 239–246.
- Cicero, A. F. G., Brancaleoni, M., Laghi, L., Donati, F. & Mino, M. (2005) Antihyperlipidaemic effect of a *Monascus purpureus* brand dietary supplement on a large sample of subjects at low risk for cardiovascular disease: a pilot study. *Complementary therapies in medicine* **13** (4), 273–278.
- Cicero, A. F. G., Derosa, G. & Parini, A. et al. (2013) Red yeast rice improves lipid pattern, high-sensitivity C-reactive protein, and vascular remodeling parameters in moderately hypercholesterolemic Italian subjects. *Nutrition research (New York, N.Y.)* **33** (8), 622–628.
- Clarke, R., Daly, L. & Robinson, K. et al. (1991) Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *The New England Journal of Medicine* **324** (17), 1149–1155.
- Clarke, R., Halsey, J., Bennett, D. & Lewington, S. (2011) Homocysteine and vascular disease: review of published results of the homocysteine-lowering trials. *Journal of inherited metabolic disease* **34** (1), 83–91.
- Cohen, J. D., Brinton, E. A., Ito, M. K. & Jacobson, T. A. (2012) Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *Journal of clinical lipidology* **6** (3), 208–215.
- Corsini, A., Ferri, N. & Cortellaro, M. (2007) Are pleiotropic effects of statins real? *Vascular health and risk management* **3** (5), 611–613.
- Cullen, P., Schulte, H. & Assmann, G. (1997) The Munster Heart Study (PROCAM): Total Mortality in Middle-Aged Men Is Increased at Low Total and LDL Cholesterol Concentrations in Smokers but Not in Nonsmokers. *Circulation* **96** (7), 2128–2136.
- Das, U. N. (2003) Folic acid says NO to vascular diseases. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* **19** (7-8), 686–692.
- Davidson, M. H., Stein, E. A. & Dujovne, C. A. et al. (1997) The efficacy and six-week tolerability of simvastatin 80 and 160 mg/day. *The American journal of cardiology* **79** (1), 38–42.
- Davignon, J. (2004) Cardioprotective and other emerging effects of statins. *International journal of clinical practice. Supplement* (143), 49–57.
- Davignon, J. & Ganz, P. (2004) Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* **109** (23 Suppl 1), III27-32.

- Debrececi, B. & Debrececi, L. (2012) Why do homocysteine-lowering B vitamin and antioxidant E vitamin supplementations appear to be ineffective in the prevention of cardiovascular diseases? *Cardiovascular therapeutics* **30** (4), 227–233.
- Debrececi, B. & Debrececi, L. (2014) The role of homocysteine-lowering B-vitamins in the primary prevention of cardiovascular disease. *Cardiovascular therapeutics* **32** (3), 130–138.
- Delahoy, P. J., Magliano, D. J., Webb, K., Grobler, M. & Liew, D. (2009) The relationship between reduction in low-density lipoprotein cholesterol by statins and reduction in risk of cardiovascular outcomes: an updated meta-analysis. *Clinical therapeutics* **31** (2), 236–244.
- den Heijer, M., Brouwer, I. & Bos, G. et al. (1998) Vitamin supplementation reduces blood homocysteine levels: a controlled trial in patients with venous thrombosis and healthy volunteers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **18** (3), 356–361.
- Devaraj, S., Jialal, I. & Vega-Lopez, S. (2004) Plant sterol-fortified orange juice effectively lowers cholesterol levels in mildly hypercholesterolemic healthy individuals. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* **24** (3), e25–8.
- DGFF (2017) Strukturformel Cholesterin Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V. <http://www.lipid-liga.de/informationen/patienten/bedeutung-des-cholesterins>. Accessed 11th April 2017.
- Distrutti, E., Mencarelli, A. & Santucci, L. et al. (2008) The methionine connection: homocysteine and hydrogen sulfide exert opposite effects on hepatic microcirculation in rats. *Hepatology (Baltimore, Md.)* **47** (2), 659–667.
- Doshi, S., McDowell, I. & Moat, S. et al. (2001) Folate improves endothelial function in coronary artery disease: an effect mediated by reduction of intracellular superoxide? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* (7), 1196–1202.
- Downs, J. R., Clearfield, M. & Weis, S. et al. (1998) Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* **279** (20), 1615–1622.
- Duggan, D. E., Chen, I. W. & Bayne, W. F. et al. (1989) The physiological disposition of lovastatin. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals* **17** (2), 166–173.
- Ebbing, M., Bleie, O. & Ueland, P. M. et al. (2008) Mortality and cardiovascular events in patients treated with homocysteine-lowering B vitamins after coronary angiography: a randomized controlled trial. *JAMA* **300** (7), 795–804.

- EFSA (2006) *Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals*. European Food Safety Authority, [S.l.].
- Endo, A., Hasumi, K., Nakamura, T., Kunishima, M. & Masuda, M. (1985a) Dihydromonacolin L and monacolin X, new metabolites which inhibit cholesterol biosynthesis. *J Antibiot (Tokyo)*. **38** (3), 321–327.
- Endo, A., Hasumi, K. & Negishi, S. (1985b) Monacolins J and L, new inhibitors of cholesterol biosynthesis produced by *Monascus ruber*. *J Antibiot (Tokyo)*. **38** (3), 420–422.
- Endo, A., Kuroda, M. & Tsujita, Y. (1976) ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinium*. *J Antibiot (Tokyo)*. **29** (12), 1346–1348.
- Endo A. (1979) Monacolin K, a new hypocholesterolemic agent produced by a *Monascus* species. *J Antibiot (Tokyo)*. **32** (8), 852–854.
- Europäische Union (2014) VERORDNUNG (EU) Nr. 212/2014 DER KOMMISSION: zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1881/2006 hinsichtlich des Höchstgehalts für den Kontaminanten Citrinin im Nahrungsergänzungsmittel auf Basis von Reis, der durch den Schimmelpilz *Monascus purpureus* fermentiert wurde. *Amtsblatt der Europäischen Union*.
- EUROPEAN COMMISSION (2010) STANDING COMMITTEE ON THE FOOD CHAIN AND ANIMAL HEALTH: SECTION ON GENERAL FOOD LAW.
- European Food Safety Authority (EFSA) (2011) Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to monacolin K from red yeast rice and maintenance of normal blood LDL cholesterol concentrations (ID 1648, 1700) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006: EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). *EFSA Journal* **9** (7), 2304.
- European Food Safety Authority (EFSA) (2012) Scientific Opinion on the risks for public and animal health related to the presence of citrinin in food and feed: EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). *EFSA Journal* **10** (3), 2605.
- Fachinformation SANDOZ (2011) Lovastatin Sandoz 20 mg Tabletten.
- Faeh, D., Chiolero, A. & Paccaud, F. (2006) Homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: should we (still) worry about? *Swiss medical weekly* **136** (47-48), 745–756.
- Fassett, R. G. & Coombes, J. S. (2009) Astaxanthin, oxidative stress, inflammation and cardiovascular disease. *Future cardiology* **5** (4), 333–342.
- Finkelstein, J. D. (1990) Methionine metabolism in mammals. *The Journal of nutritional biochemistry* **1** (5), 228–237.
- Finkelstein, J. D. (2000) Pathways and regulation of homocysteine metabolism in mammals. *Seminars in thrombosis and hemostasis* **26** (3), 219–225.
- Flajs, D. & Peraica, M. (2009) Toxicological properties of citrinin. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju* **60** (4), 457–464.

- Fulcher, J., O'Connell, R. & Voysey, M. et al. (2015) Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials: Meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet (London, England)* **385** (9976), 1397–1405.
- Ganguly, P. & Alam, S. F. (2015) Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutrition journal* **14**, 6.
- Gebrauchsinformation 1 A Pharma (2015) Lovastatin - 1 A Pharma 10 mg Tabletten.
- Ghanbari, Y., Ahmed Munshi, M. U. & Nagaraju, K. (2016) EFFECT OF FOLIC ACID, PYRIDOXINE AND CYANOCOBALAMIN IN REDUCING THE ELEVATED LEVEL OF HOMOCYSTEINE IN ADVANCE CHRONIC KIDNEY DISEASE AND END-STAGE RENAL DISEASE. *International Research Journal of Pharmacy* **7** (5), 24–28.
- Gimbrone, M. A. & Garcia-Cardena, G. (2016) Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circulation research* **118** (4), 620–636.
- Goldberg, A. C., Hopkins, P. N. & Toth, P. P. et al. (2011) Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *Journal of clinical lipidology* **5** (3 Suppl), S1-8.
- Goldstein, D. E., Little, R. R., Lorenz, R. A., Malone, J. I., Nathan, D. M. & Peterson, C. M. (2003) Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes care* **26 Suppl 1**, S106-8.
- Goldstein, J. L. & Brown, M. S. (1977) Atherosclerosis: The low-density lipoprotein receptor hypothesis. *Metabolism* **26** (11), 1257–1275.
- Gordon, R. Y. & Becker, D. J. (2011) The role of red yeast rice for the physician. *Current atherosclerosis reports* **13** (1), 73–80.
- Gordon, R. Y., Cooperman, T., Obermeyer, W. & Becker, D. J. (2010) Marked variability of monacolin levels in commercial red yeast rice products: buyer beware! *Archives of internal medicine* **170** (19), 1722–1727.
- Goswami, S., Vidyarthi, A. S., Bhunia, B. & Mandal, T. (2012) A review on lovastatin and its production. *J Biochem Tech* **4** (1), 581–587.
- Graham, I., Daly, L., Refsum, H., Robinson, K., Brattström, L. & Ueland PM, Palma-Reis RJ, Boers GH, Sheahan RG, Israelsson B, Uiterwaal CS, Meleady R, McMaster D, Verhoef P, Witteman J, Rubba P, Bellet H, Wautrecht JC, de Valk HW, Sales Lúis AC, Parrot-Rouland FM, Tan KS, Higgins I, Garcon D, Andria G, et al. (1997) Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* **277** (22), 1775–1781.
- Grieco, A., Miele, L. & Pompili, M. et al. (2009) Acute hepatitis caused by a natural lipid-lowering product: when "alternative" medicine is no "alternative" at all. *Journal of hepatology* **50** (6), 1273–1277.

- Grundy, S. M., Cleeman, J. I. & Merz, C. N. B. et al. (2004) Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* **44** (3), 720–732.
- Gui, T., Shimokado, A., Sun, Y., Akasaka, T. & Muragaki, Y. (2012) Diverse roles of macrophages in atherosclerosis: from inflammatory biology to biomarker discovery. *Mediators of inflammation* **2012**, 693083.
- Guo, H., Chi, J., Xing, Y. & Wang, P. (2009) Influence of folic acid on plasma homocysteine levels & arterial endothelial function in patients with unstable angina. *The Indian journal of medical research* **129** (3), 279–284.
- Gylling, H., Plat, J. & Turley, S. et al. (2014) Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* **232** (2), 346–360.
- Hahn, A., Ströhle, A. & Wolters, M. (eds.) (2016) *Ernährung: Physiologische Grundlagen, Prävention, Therapie ; mit ... 139 Tabellen*, 3., völlig neu überarb. und erw. Aufl. Wiss. Verl.-Ges, Stuttgart.
- Halbert, S. C., French, B. & Gordon, R. Y. et al. (2010) Tolerability of red yeast rice (2,400 mg twice daily) versus pravastatin (20 mg twice daily) in patients with previous statin intolerance. *The American journal of cardiology* **105** (2), 198–204.
- Hamilton, S. J., Chew, G. T. & Watts, G. F. (2009) Coenzyme Q10 improves endothelial dysfunction in statin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes care* **32** (5), 810–812.
- Hankey, G. J. & Eikelboom, J. W. (1999) Homocysteine and vascular disease. *The Lancet* **354** (9176), 407–413.
- Havel, R. J. (1999) Dietary supplement or drug? The case of cholestin. *The American journal of clinical nutrition* **69** (2), 175–176.
- Hayden, M. R. & Tyagi, S. C. (2004) Homocysteine and reactive oxygen species in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and atheroscleropathy: the pleiotropic effects of folate supplementation. *Nutrition journal* **3**, 4.
- He, L., Zeng, H. & Li, F. et al. (2010) Homocysteine impairs coronary artery endothelial function by inhibiting tetrahydrobiopterin in patients with hyperhomocysteinemia. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* **299** (6), E1061-5.
- Heber, D., Lemberas, A., Lu, Q. Y., Bowerman, S. & Go, V. (2001) An analysis of nine proprietary Chinese red yeast rice dietary supplements: implications of variability in chemical profile and contents. *J Altern Complement Med.* **7** (2), 133–139.
- Heber, D., Yip, I., Ashley, J. M., Elashoff, D. A., Elashoff, R. M. & Go, V. (1999) Cholesterol-lowering effects of a proprietary Chinese red-yeast-rice dietary supplement. *Am J Clin Nutr.* **69** (2), 231–236.

- Heidemann, C., Du, Y., Schubert, I., Rathmann, W. & Scheidt-Nave, C. (2013) Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* **56** (5-6), 668–677.
- Heinrich, P. C., Müller, M. & Graeve, L. (eds.) (2014) *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie: Mit Molekularbiologie und Pathobiochemie*, 1. Aufl. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
- Held, C., Sumner, G. & Sheridan, P. et al. (2008) Correlations between plasma homocysteine and folate concentrations and carotid atherosclerosis in high-risk individuals: baseline data from the Homocysteine and Atherosclerosis Reduction Trial (HART). *Vascular medicine (London, England)* **13** (4), 245–253.
- Heseker, H. & Heseker, B. (eds.) (2015) *Die Nährwerttabelle*, 4. Aufl. 2016/2017. Neuer Umschau Buchverlag, Neustadt an der Weinstraße.
- Hodis, H. N., Mack, W. J. & Dustin, L. et al. (2009) High-dose B vitamin supplementation and progression of subclinical atherosclerosis: a randomized controlled trial. *Stroke* **40** (3), 730–736.
- Holmquist, C., Larsson, S., Wolk, A. & Faire, U. de (2003) Multivitamin supplements are inversely associated with risk of myocardial infarction in men and women—Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP). *The Journal of nutrition* **133** (8), 2650–2654.
- Holven, K. B., Aukrust, P. & Retterstol, K. et al. (2006) Increased levels of C-reactive protein and interleukin-6 in hyperhomocysteinemic subjects. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* **66** (1), 45–54.
- Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. (1998) Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* **316** (7135), 894–898.
- Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration (2005) Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: a meta-analysis of the randomized trials. *The American journal of clinical nutrition* **82** (4), 806–812.
- Homocysteine Studies Collaboration (2002) Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* **288** (16), 2015–2022.
- Hong, M. Y., Seeram, N. P., Zhang, Y. & Heber, D. (2008) Anticancer effects of Chinese red yeast rice versus monacolin K alone on colon cancer cells. *The Journal of nutritional biochemistry* **19** (7), 448–458.
- Horn, F., Moc, I., Ziegler, P. & Berghold, S. (eds.) (2015) *Biochemie des Menschen: Das Lehrbuch für das Medizinstudium*, 6., überarbeitete Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, Stuttgart, New York.

- House, A. A., Eliasziw, M. & Cattran, D. C. et al. (2010) Effect of B-vitamin therapy on progression of diabetic nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA* **303** (16), 1603–1609.
- Huang, C., Li, T., Lin, C., Liu, C., Shih, H. & Lai, M. (2007) Efficacy of *Monascus purpureus* Went rice on lowering lipid ratios in hypercholesterolemic patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* **14** (3), 438–440.
- Humphrey, L. L., Fu, R., Rogers, K., Freeman, M. & Helfand, M. (2008) Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clinic proceedings* **83** (11), 1203–1212.
- Hunt, D., Young, P. & Simes, J. et al. (2001) Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: Results from the LIPID trial. *Annals of internal medicine* **134** (10), 931–940.
- Ikonen, E. (2006) Mechanisms for cellular cholesterol transport: defects and human disease. *Physiological reviews* **86** (4), 1237–1261.
- Imamura, A., Murakami, R. & Takahashi, R. et al. (2010) Low folate levels may be an atherogenic factor regardless of homocysteine levels in young healthy nonsmokers. *Metabolism: clinical and experimental* **59** (5), 728–733.
- Iqbal, M. P. (2014) Trans fatty acids - A risk factor for cardiovascular disease. *Pakistan journal of medical sciences* **30** (1), 194–197.
- Istvan, E. S. & Deisenhofer, J. (2001) Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science (New York, N.Y.)* **292** (5519), 1160–1164.
- Jacobsen, W., Kirchner, G. & Hallensleben, K. et al. (1999) Comparison of cytochrome P-450-dependent metabolism and drug interactions of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors lovastatin and pravastatin in the liver. *Drug Metab Dispos.* **27** (2), 173–179.
- Jacobson, T. A. (2008) Toward "pain-free" statin prescribing: clinical algorithm for diagnosis and management of myalgia. *Mayo Clinic proceedings* **83** (6), 687–700.
- Jakubowski, H. (2000) Homocysteine thiolactone: metabolic origin and protein homocysteinylation in humans. *The Journal of nutrition* **130** (2S Suppl), 377S–381.
- Jamison, R. L., Hartigan, P. & Kaufman, J. S. et al. (2007) Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA* **298** (10), 1163–1170.
- Jenkins, D. J. A., Kendall, C. W. C. & Marchie, A. et al. (2005) Direct comparison of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods with a statin in hypercholesterolemic participants. *The American journal of clinical nutrition* **81** (2), 380–387.

- Ji, Y., Tan, S. & Xu, Y. et al. (2013) Vitamin B supplementation, homocysteine levels, and the risk of cerebrovascular disease: a meta-analysis. *Neurology* **81** (15), 1298–1307.
- Joannides, R., Haefeli, W. E. & Linder, L. et al. (1995) Nitric Oxide Is Responsible for Flow-Dependent Dilatation of Human Peripheral Conduit Arteries In Vivo. *Circulation* **91** (5), 1314–1319.
- Jones, P., Kafonek, S., Laurora, I. & Hunninghake, D. (1998) Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *The American journal of cardiology* **81** (5), 582–587.
- Journoud, M. & Jones, P. J. (2004) Red yeast rice: A new hypolipidemic drug. *Life Sciences* **74** (22), 2675–2683.
- Kantola, T., Kivistö, K. & Neuvonen, P. (1998) Grapefruit juice greatly increases serum concentrations of lovastatin and lovastatin acid. *Clin Pharmacol Ther.* **63** (4), 397–402.
- Khang, A. R., Song, Y. S. & Kim, K. M. et al. (2016) Comparison of different statin therapy to change low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol level in Korean patients with and without diabetes. *Journal of clinical lipidology* **10** (3), 528-537.e3.
- Kim, C.-S., Kim, Y.-R. & Naqvi, A. et al. (2011) Homocysteine promotes human endothelial cell dysfunction via site-specific epigenetic regulation of p66shc. *Cardiovascular research* **92** (3), 466–475.
- Kitzmiller, J. P., Mikulik, E. B., Dauki, A. M., Murkherjee, C. & Luzum, J. A. (2016) Pharmacogenomics of statins: understanding susceptibility to adverse effects. *Pharmacogenomics and personalized medicine* **9**, 97–106.
- Kolling, J., Scherer, E. B., da Cunha, A. A., da Cunha, M. J. & Wyse, A. T. S. (2011) Homocysteine induces oxidative-nitrative stress in heart of rats: prevention by folic acid. *Cardiovascular toxicology* **11** (1), 67–73.
- Krawinkel, M. B., Strohm, D. & Weissenborn, A. et al. (2014) Revised D-A-CH intake recommendations for folate: how much is needed? *European journal of clinical nutrition* **68** (6), 719–723.
- Kullo, I. J., Li, G. & Bielak, L. F. et al. (2006) Association of plasma homocysteine with coronary artery calcification in different categories of coronary heart disease risk. *Mayo Clinic proceedings* **81** (2), 177–182.
- Lachenmeier, D., Monakhova, Y. & Kuballa, T. et al. (2012a) Regulatory evaluation of red yeast rice (*Monascus* spp.) food supplements sold via the Internet. *Deutsche Lebensmittel-Rundschau* **108**, 357–360.

- Lachenmeier, D. W., Monakhova, Y. B. & Kuballa, T. et al. (2012b) NMR evaluation of total statin content and HMG-CoA reductase inhibition in red yeast rice (*Monascus* spp.) food supplements. *Chinese medicine* **7**, 8.
- Lairon, D., Arnault, N. & Bertrais, S. et al. (2005) Dietary fiber intake and risk factors for cardiovascular disease in French adults. *The American journal of clinical nutrition* **82** (6), 1185–1194.
- Laitinen, K. & Gylling, H. (2012) Dose-dependent LDL-cholesterol lowering effect by plant stanol ester consumption: clinical evidence. *Lipids in health and disease* **11**, 140.
- Lampert, T., Lippe, E. von der & Muters, S. (2013) Verbreitung des Rauchens in der Erwachsenenbevölkerung in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* **56** (5-6), 802–808.
- Law, M. R., Wald, N. J. & Rudnicka, A. R. (2003) Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)* **326** (7404), 1423.
- Law, M. R., Wald, N. J. & Thompson, S. G. (1994) By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* **308** (6925), 367–372.
- Lecerf, J.-M. & Lorigeril, M. de (2011) Dietary cholesterol: from physiology to cardiovascular risk. *The British journal of nutrition* **106** (1), 6–14.
- Lee, C.-L., Wang, J.-J., Kuo, S.-L. & Pan, T.-M. (2006) *Monascus* fermentation of dioscorea for increasing the production of cholesterol-lowering agent--monacolin K and antiinflammation agent--monascin. *Applied microbiology and biotechnology* **72** (6), 1254–1262.
- Lee, M., Hong, K.-S., Chang, S.-C. & Saver, J. L. (2010) Efficacy of homocysteine-lowering therapy with folic Acid in stroke prevention: a meta-analysis. *Stroke* **41** (6), 1205–1212.
- Lee, S. H. (2017) Update on Familial Hypercholesterolemia: Diagnosis, Cardiovascular Risk, and Novel Therapeutics. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*, 1–5.
- Leitzmann, C. & Elmadfa, I. (eds.) (2015) *Ernährung des Menschen*, 5., vollst. überarb. und erw. Aufl. Ulmer, Stuttgart.
- Li, J.-J., Lu, Z.-L. & Kou, W.-R. et al. (2009) Beneficial impact of Xuezhikang on cardiovascular events and mortality in elderly hypertensive patients with previous myocardial infarction from the China Coronary Secondary Prevention Study (CCSPS). *Journal of clinical pharmacology* **49** (8), 947–956.
- Li, Y., Huang, T., Zheng, Y., Muka, T., Troup, J. & Hu, F. B. (2016) Folic Acid Supplementation and the Risk of Cardiovascular Diseases: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Heart Association* **5** (8).

- Li, Y., Jiang, L. & Jia, Z. et al. (2014) A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. *PloS one* **9** (6), e98611.
- Li, Y.-G., Zhang, F., Wang, Z.-T. & Hu, Z.-B. (2004) Identification and chemical profiling of monacolins in red yeast rice using high-performance liquid chromatography with photodiode array detector and mass spectrometry. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* **35** (5), 1101–1112.
- Li, Z., Seeram, N. P. & Lee, R. et al. (2005) Plasma clearance of lovastatin versus chinese red yeast rice in healthy volunteers. *Journal of alternative and complementary medicine (New York, N.Y.)* **11** (6), 1031–1038.
- Libby, P. (2012) Inflammation in atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* **32** (9), 2045–2051.
- Libby, P., Ridker, P. M. & Hansson, G. K. (2011) Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* **473** (7347), 317–325.
- Lichtenstein, A. H. (2014) Dietary trans fatty acids and cardiovascular disease risk: past and present. *Current atherosclerosis reports* **16** (8), 433.
- Lim, U. (2002) Homocysteine and Blood Pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *American Journal of Epidemiology* **156** (12), 1105–1113.
- Lin, C.-C., Li, T.-C. & Lai, M.-M. (2005) Efficacy and safety of *Monascus purpureus* Went rice in subjects with hyperlipidemia. *European journal of endocrinology* **153** (5), 679–686.
- Liska, D. J., Cook, C. M., Wang, D. D., Gaine, P. C. & Baer, D. J. (2016) Trans fatty acids and cholesterol levels: An evidence map of the available science. *Food and chemical toxicology an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* **98** (Pt B), 269–281.
- Liu, J., Zhang, J., Shi, Y., Grimsgaard, S., Alraek, T. & Fonnebo, V. (2006) Chinese red yeast rice (*Monascus purpureus*) for primary hyperlipidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chinese medicine* **1**, 4.
- Lonn, E., Yusuf, S. & Arnold, M. J. et al. (2006) Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *The New England Journal of Medicine* **354** (15), 1567–1577.
- Loscalzo, J. & Handy, D. E. (2014) Epigenetic modifications: basic mechanisms and role in cardiovascular disease (2013 Grover Conference series). *Pulmonary circulation* **4** (2), 169–174.
- Lu, Z., Kou, W. & Du, B. et al. (2008) Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *The American journal of cardiology* **101** (12), 1689–1693.

- Ma, J., Li, Y. & Ye, Q. et al. (2000) Constituents of Red Yeast Rice, a Traditional Chinese Food and Medicine. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **48** (11), 5220–5225.
- Maillot, F., Kraus, J. P. & Lee, P. J. (2008) Environmental influences on familial discordance of phenotype in people with homocystinuria: a case report. *Journal of medical case reports* **2**, 113.
- Mangge, H., Becker, K., Fuchs, D. & Gostner, J. M. (2014) Antioxidants, inflammation and cardiovascular disease. *World journal of cardiology* **6** (6), 462–477.
- Mann, J. F. E., Sheridan, P. & McQueen, M. J. et al. (2008) Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in people with chronic kidney disease--results of the renal Hope-2 study. *Nephrology, dialysis, transplantation official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* **23** (2), 645–653.
- Manzoni, M. & Rollini, M. (2002) Biosynthesis and biotechnological production of statins by filamentous fungi and application of these cholesterol-lowering drugs. *Applied microbiology and biotechnology* **58** (5), 555–564.
- Marais, G. & Larson, K. (1990) Rhabdomyolysis and acute renal failure induced by combination lovastatin and gemfibrozil therapy. *Ann Intern Med* **112** (3), 228–230.
- Marazzi, G., Pelliccia, F. & Campolongo, G. et al. (2015) Usefulness of Nutraceuticals (Armolidip Plus) Versus Ezetimibe and Combination in Statin-Intolerant Patients With Dyslipidemia With Coronary Heart Disease. *The American journal of cardiology* **116** (12), 1798–1801.
- McCully, K. S. (1969) Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *The American journal of pathology* **56** (1), 111–128.
- Medina, M., Urdiales, J. L. & Amores-Sanchez, M. I. (2001) Roles of homocysteine in cell metabolism: old and new functions. *European journal of biochemistry* **268** (14), 3871–3882.
- Mensink, G. B. M., Schienkiewitz, A., Haftenberger, M., Lampert, T., Ziese, T. & Scheidt-Nave, C. (2013) Übergewicht und Adipositas in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* **56** (5-6), 786–794.
- Merchant, A., Hu, F., Spiegelman, D., Willett, W., Rimm, E. & Ascherio, A. (2003) The use of B vitamin supplements and peripheral arterial disease risk in men are inversely related. *J Nutr* **133** (9), 2863–2867.
- Minder, C. M., Blumenthal, R. S. & Blaha, M. J. (2013) Statins for primary prevention of cardiovascular disease: the benefits outweigh the risks. *Current opinion in cardiology* **28** (5), 554–560.

- Moat, S., Madhavan, A. & Taylor SY, Payne N, Allen RH, Stabler SP, Goodfellow J, McDowell IF, Lewis MJ, Lang D. (2006) High- but not low-dose folic acid improves endothelial function in coronary artery disease. *Eur J Clin Invest.* **36** (12), 850–859.
- Moat, S. J., Lang, D. & McDowell, I. F. W. et al. (2004) Folate, homocysteine, endothelial function and cardiovascular disease. *The Journal of nutritional biochemistry* **15** (2), 64–79.
- Moens, A. L., Vrints, C. J., Claeys, M. J., Timmermans, J.-P., Champion, H. C. & Kass, D. A. (2008) Mechanisms and potential therapeutic targets for folic acid in cardiovascular disease. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* **294** (5), H1971-7.
- Mohseni, M., Vafa, M., Zarrati, M., Shidfar, F., Hajimiresmail, S. J. & Rahimi Forushani, A. (2015) Beneficial Effects of Coenzyme Q10 Supplementation on Lipid Profile and Intereukin-6 and Intercellular Adhesion Molecule-1 Reduction, Preliminary Results of a Double-blind Trial in Acute Myocardial Infarction. *International journal of preventive medicine* **6**, 73.
- Moore, K. J. & Freeman, M. W. (2006) Scavenger receptors in atherosclerosis: beyond lipid uptake. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* **26** (8), 1702–1711.
- Moriarty, P. M., Roth, E. M. & Karns, A. et al. (2014) Effects of Xuezhikang in patients with dyslipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled study. *Journal of clinical lipidology* **8** (6), 568–575.
- Mustafa, A. K., Sikka, G. & Gazi, S. K. et al. (2011) Hydrogen sulfide as endothelium-derived hyperpolarizing factor sulfhydrates potassium channels. *Circulation research* **109** (11), 1259–1268.
- Napoli, C., D'Armiento, F. P. & Mancini, F. P. et al. (1997) Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia.: Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J. Clin. Invest.* **100** (11), 2680–2690.
- Nationale Verzehrsstudie II (2008) Ergebnisbericht, Teil 2: Max Rubner-Institut, Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel, 1–173.
- NCEP (2001) Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* **285** (19), 2486–2497.
- NCEP ATP III (2002) Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* **106** (25), 3143–3421.

- Neuvonen, P. J., Backman, J. T. & Niemi, M. (2008) Pharmacokinetic comparison of the potential over-the-counter statins simvastatin, lovastatin, fluvastatin and pravastatin. *Clinical pharmacokinetics* **47** (7), 463–474.
- Neuvonen, P. J., Niemi, M. & Backman, J. T. (2006) Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clinical pharmacology and therapeutics* **80** (6), 565–581.
- Ntaios, G., Savopoulos, C., Grekas, D. & Hatzitolios, A. (2009) The controversial role of B-vitamins in cardiovascular risk: An update. *Archives of cardiovascular diseases* **102** (12), 847–854.
- Ntaios, G., Savopoulos, C. & Karamitsos, D. et al. (2010) The effect of folic acid supplementation on carotid intima-media thickness in patients with cardiovascular risk: a randomized, placebo-controlled trial. *International journal of cardiology* **143** (1), 16–19.
- Ostlund, R. E., JR (2004) Phytosterols and cholesterol metabolism. *Current opinion in lipidology* **15** (1), 37–41.
- Pang, X., Liu, J. & Zhao, J. et al. (2014) Homocysteine induces the expression of C-reactive protein via NMDAr-ROS-MAPK-NF-kappaB signal pathway in rat vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* **236** (1), 73–81.
- Pedersen, T. R. & Tobert, J. A. (1996) Benefits and risks of HMG-CoA reductase inhibitors in the prevention of coronary heart disease: a reappraisal. *Drug safety* **14** (1), 11–24.
- Pella, D., Rybar, R. & Mechirova, V. (2005) Pleiotropic Effects of Statins. *Acta Cardiol Sin* **21**, 190–198.
- Perry, I. J., Refsum, H., Morris, R. W., Ebrahim, S. B., Ueland, P. M. & Shaper, A. G. (1995) Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet (London, England)* **346** (8987), 1395–1398.
- Pisareva, E., Savov, V. & Kujumdzieva, A. (2005) Pigments and Citrinin Biosynthesis by Fungi Belonging to Genus *Monascus*. *Zeitschrift für Naturforschung C* **60** (1-2).
- Prasad, G. V. R., Wong, T., Meliton, G. & Bhaloo, S. (2002) Rhabdomyolysis due to red yeast rice (*Monascus purpureus*) in a renal transplant recipient. *Transplantation* **74** (8), 1200–1201.
- Preiss, D., Campbell, R. T. & Murray, H. M. et al. (2015) The effect of statin therapy on heart failure events: a collaborative meta-analysis of unpublished data from major randomized trials. *European Heart Journal* **36** (24), 1536–1546.
- Qin, X., Huo, Y., Di Xie, Hou, F., Xu, X. & Wang, X. (2013) Homocysteine-lowering therapy with folic acid is effective in cardiovascular disease prevention in patients with kidney disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* **32** (5), 722–727.

- Rajaram, S., Burke, K., Connell, B., Myint, T. & Sabate, J. (2001) A monounsaturated fatty acid-rich pecan-enriched diet favorably alters the serum lipid profile of healthy men and women. *The Journal of nutrition* **131** (9), 2275–2279.
- Ras, R. T., Geleijnse, J. M. & Trautwein, E. A. (2014) LDL-cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: a meta-analysis of randomised controlled studies. *The British journal of nutrition* **112** (2), 214–219.
- Rasouli, M. L., Nasir, K., Blumenthal, R. S., Park, R., Aziz, D. C. & Budoff, M. J. (2005) Plasma homocysteine predicts progression of atherosclerosis. *Atherosclerosis* **181** (1), 159–165.
- Rautiainen, S., Akesson, A., Levitan, E. B., Morgenstern, R., Mittleman, M. A. & Wolk, A. (2010) Multivitamin use and the risk of myocardial infarction: a population-based cohort of Swedish women. *The American journal of clinical nutrition* **92** (5), 1251–1256.
- Ravnskov, U. & McCully, K. S. (2009) Review and Hypothesis: Vulnerable plaque formation from obstruction of Vasa vasorum by homocysteinylated and oxidized lipoprotein aggregates complexed with microbial remnants and LDL autoantibodies. *Annals of clinical and laboratory science* **39** (1), 3–16.
- Refsum, H., Nurk, E. & Smith, A. D. et al. (2006) The Hordaland Homocysteine Study: a community-based study of homocysteine, its determinants, and associations with disease. *The Journal of nutrition* **136** (6 Suppl), 1731S–1740.
- Righetti, M., Ferrario, G. M. & Milani, S. et al. (2003) Effects of folic acid treatment on homocysteine levels and vascular disease in hemodialysis patients. *Medical science monitor international medical journal of experimental and clinical research* **9** (4), P119-24.
- Rimm, E., Willett, W. & Hu, F. et al. (1998) Folate and Vitamin B6 From Diet and Supplements in Relation to Risk of Coronary Heart Disease Among Women. *JAMA* **279** (4), 359–364.
- Robert Koch Institut (2015) Gesundheit in Deutschland:
GESUNDHEITSBERICHTERSTATTUNG DES BUNDES GEMEINSAM GETRAGEN
VON RKI UND DESTATIS.
- Robinson, J. G., Smith, B., Maheshwari, N. & Schrott, H. (2005) Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *Journal of the American College of Cardiology* **46** (10), 1855–1862.
- Romerio, S. C., Linder, L. & Nyfeler, J. et al. (2004) Acute hyperhomocysteinemia decreases NO bioavailability in healthy adults. *Atherosclerosis* **176** (2), 337–344.
- Ross, R. (1999) Atherosclerosis -- An Inflammatory Disease. *The New England Journal of Medicine* **340** (2), 115–126.
- Ross, R., Glomset, J. & Harker, L. (1977) Response to Injury and Atherogenesis. *Am J Pathol* **86** (3), 675–684.

- Ross, S. M. (2012) Red yeast rice: efficacy and tolerability of *Monascus purpureus* yeast, for treatment of hyperlipidemia in patients with statin-associated myalgias. *Holistic nursing practice* **26** (3), 173–175.
- Ruscica, M., Gomaschi, M. & Mombelli, G. et al. (2014) Nutraceutical approach to moderate cardiometabolic risk: results of a randomized, double-blind and crossover study with Armolipid Plus. *Journal of clinical lipidology* **8** (1), 61–68.
- Samiee, S., Moazami, N., Haghghi, S., Mohseni, F., Mirdamadi, S. & Bakhtiari (2003) Screening of Lovastatin Production by Filamentous Fungi. *Iranian Biomedical Journal* **7** (1), 29–33.
- Saposnik, G., Ray, J. G., Sheridan, P., McQueen, M. & Lonn, E. (2009) Homocysteine-lowering therapy and stroke risk, severity, and disability: additional findings from the HOPE 2 trial. *Stroke* **40** (4), 1365–1372.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (1994) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* **344** (8934), 1383–1389.
- Scheitz, J. F., Seiffge, D. J. & Tutuncu, S. et al. (2014) Dose-related effects of statins on symptomatic intracerebral hemorrhage and outcome after thrombolysis for ischemic stroke. *Stroke* **45** (2), 509–514.
- Schek, A. (ed.) (2013) *Ernährungslehre kompakt: Kompendium der Ernährungslehre für Studierende der Ernährungswissenschaft, Medizin und Naturwissenschaft und zur Ausbildung von Ernährungsfachkräften ; mit mehr als 220 Übungsaufgaben und Original-Klausurfragen ; (Lösungen als Download im Internet)*, 5. aktualisierte und erg. Aufl. Umschau Zeitschriftenverl., Sulzbach im Taunus.
- Schmelzer, C., Okun, J. G. & Haas, D. et al. (2010) The reduced form of coenzyme Q10 mediates distinct effects on cholesterol metabolism at the transcriptional and metabolite level in SAMP1 mice. *IUBMB life* **62** (11), 812–818.
- Schnyder, G., Roffi, M., Flammer, Y., Pin, R. & Hess, O. (2002) Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B12, and vitamin B6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention: the Swiss Heart study: a randomized controlled trial. *JAMA* **288** (8), 973–979.
- Segrest, J. P., Jones, M. K. & De Loof, Hans and Dashti, Nassrin (2001) Structure of apolipoprotein B-100 in low density lipoproteins. *Journal of lipid research* **42**, 1346–1367.
- Selhub, J. (1999) Homocysteine metabolism. *Annual review of nutrition* **19**, 217–246.
- Selhub, J., Jacques, P. F., Bostom, A. G., Wilson, P. W. & Rosenberg, I. H. (2000) Relationship between plasma homocysteine and vitamin status in the Framingham study population. Impact of folic acid fortification. *Public health reviews* **28** (1-4), 117–145.

- Shang, Q., Liu, Z., Chen, K., Xu, H. & Liu, J. (2012) A systematic review of xuezhikang, an extract from red yeast rice, for coronary heart disease complicated by dyslipidemia. *Evidence-based complementary and alternative medicine eCAM* **2012**, 636547.
- Sharma, R. K., Singh, V. N. & Reddy, H. K. (2009) Thinking beyond low-density lipoprotein cholesterol: strategies to further reduce cardiovascular risk. *Vascular health and risk management* **5**, 793–799.
- Shenoy, V., Mehendale, V., Prabhu, K., Shetty, R. & Rao, P. (2014) Correlation of serum homocysteine levels with the severity of coronary artery disease. *Indian journal of clinical biochemistry IJCB* **29** (3), 339–344.
- Shepherd, J., Blauw, G. J. & Murphy, M. B. et al. (2002) Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): A randomised controlled trial. *The Lancet* **360** (9346), 1623–1630.
- Shirodaria, C., Antoniades, C. & Lee, J. et al. (2007) Global improvement of vascular function and redox state with low-dose folic acid: implications for folate therapy in patients with coronary artery disease. *Circulation* **115** (17), 2262–2270.
- Shitara, Y. & Sugiyama, Y. (2006) Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. *Pharmacology & therapeutics* **112** (1), 71–105.
- Shukla, N., Angelini, G. D. & Jeremy, J. Y. (2008) The administration of folic acid reduces intravascular oxidative stress in diabetic rabbits. *Metabolism: clinical and experimental* **57** (6), 774–781.
- Simons, J. (2003) The \$10 billion pill. *Fortune* **147** (1), 58–62.
- Singh, R. B., Mengi, S. A., Xu, Y.-J., Arneja, A. S. & Dhalla, N. S. (2002) Pathogenesis of atherosclerosis: A multifactorial process. *Exp Clin Cardiol* **7** (1), 40–53.
- Singh, S. & Banerjee, R. (2011) PLP-dependent H₂S biogenesis. *Biochimica et biophysica acta* **1814** (11), 1518–1527.
- SKLM (2012) DFG Senatskommission zur gesundheitlichen Bewertung von Lebensmitteln: Toxikologische Bewertung von Rotschimmelreis: Aktualisierung.
- Smith, D. J. & Olive, K. E. (2003) Chinese red rice-induced myopathy. *Southern medical journal* **96** (12), 1265–1267.
- Smulders, Y. M. & Blom, H. J. (2011) The homocysteine controversy. *Journal of inherited metabolic disease* **34** (1), 93–99.
- Spach, D., Bauwens, J., Clark, C. & Burke, W. (1991) Rhabdomyolysis associated with lovastatin and erythromycin use. *West J Med* **154** (2), 213–215.

- Stanger, O., Herrmann, W. & Pietrzik, K. et al. (2004) Clinical use and rational management of homocysteine, folic acid, and B vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases. *Zeitschrift für Kardiologie* **93** (6), 439–453.
- Statistisches Bundesamt (2017a) Häufigste Todesursachen 2015. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html>. Accessed 11th April 2017.
- Statistisches Bundesamt (2017b) Zahl der Todesfälle im Jahr 2015 um 6,5 % gestiegen: Pressemitteilung Nr. 022 vom 19.01.2017. https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2017/01/PD17_022_232.html. Accessed 11th April 2017.
- Stein, E. A., Illingworth, D. R. & Kwiterovich, P. O., JR et al. (1999) Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA* **281** (2), 137–144.
- Steinberg, D. (2002) Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. *Nature medicine* **8** (11), 1211–1217.
- Steinberg, D. (2009) The LDL modification hypothesis of atherogenesis: an update. *Journal of lipid research* **50** Suppl, S376-81.
- Steinberg, D., Parthasarathy, S., Carew, T. E., Khoo, J. C. & Witztum, J. L. (1989) Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *The New England Journal of Medicine* **320** (14), 915–924.
- Stroes, E. S. G., van Faassen, E. E. & Yo, M. et al. (2000) Folic Acid Reverts Dysfunction of Endothelial Nitric Oxide Synthase. *Circulation research* **86** (11), 1129–1134.
- Stubbs, P. J., Al-Obaidi, M. K. & Conroy, R. M. et al. (2000) Effect of Plasma Homocysteine Concentration on Early and Late Events in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation* **102** (6), 605–610.
- Su, S.-J., Huang, L.-W., Pai, L.-S., Liu, H.-W. & Chang, K.-L. (2005) Homocysteine at pathophysiologic concentrations activates human monocyte and induces cytokine expression and inhibits macrophage migration inhibitory factor expression. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* **21** (10), 994–1002.
- Tang, X.-Q., Shen, X.-T. & Huang, Y.-E. et al. (2011) Inhibition of endogenous hydrogen sulfide generation is associated with homocysteine-induced neurotoxicity: role of ERK1/2 activation. *Journal of molecular neuroscience MN* **45** (1), 60–67.
- Tchantchou, F. (2006) Homocysteine metabolism and various consequences of folate deficiency. *Journal of Alzheimer's disease JAD* **9** (4), 421–427.
- The Lovastatin Study Group II (1986) Therapeutic response to lovastatin (mevinolin) in nonfamilial hypercholesterolemia. A multicenter study. *JAMA* **256** (20), 2829–2834.

- Thompson, P. D., Clarkson, P. & Karas, R. H. (2003) Statin-associated myopathy. *JAMA* **289** (13), 1681–1690.
- Thompson, P. D., Panza, G., Zaleski, A. & Taylor, B. (2016) Statin-Associated Side Effects. *Journal of the American College of Cardiology* **67** (20), 2395–2410.
- Till, U., Rohl, P. & Jentsch, A. et al. (2005) Decrease of carotid intima-media thickness in patients at risk to cerebral ischemia after supplementation with folic acid, Vitamins B6 and B12. *Atherosclerosis* **181** (1), 131–135.
- Tobert, J. A. (1988) Efficacy and long-term adverse effect pattern of lovastatin. *The American journal of cardiology* **62** (15), J28-J34.
- Tonelli, M., Lloyd, A. & Clement, F. et al. (2011) Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. *CMAJ Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* **183** (16), E1189-202.
- Toole, J. F., Malinow, M. R. & Chambless, L. E. et al. (2004) Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* **291** (5), 565–575.
- Tyagi, N., Sedoris, K. C., Steed, M., Ovechkin, A. V., Moshal, K. S. & Tyagi, S. C. (2005) Mechanisms of homocysteine-induced oxidative stress. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* **289** (6), H2649-56.
- Ursoniu, S., Sahebkar, A., Serban, M.-C. & Banach, M. (2015) Lipid profile and glucose changes after supplementation with astaxanthin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of medical science AMS* **11** (2), 253–266.
- Vanstone, C. A., Raeini-Sarjaz, M., Parsons, W. E. & Jones, P. (2002) Unesterified plant sterols and stanols lower LDL-cholesterol concentrations equivalently in hypercholesterolemic persons. *Am J Clin Nutr.* **76** (6), 1272–1278.
- Veeranna, V., Zalawadiya, S. K. & Niraj, A. et al. (2011) Homocysteine and reclassification of cardiovascular disease risk. *Journal of the American College of Cardiology* **58** (10), 1025–1033.
- Venero, C. V., Venero, J. V., Wortham, D. C. & Thompson, P. D. (2010) Lipid-lowering efficacy of red yeast rice in a population intolerant to statins. *The American journal of cardiology* **105** (5), 664–666.
- Venn, B. J., Mann, J. I. & Williams, S. M. et al. (2002) Assessment of three levels of folic acid on serum folate and plasma homocysteine: a randomised placebo-controlled double-blind dietary intervention trial. *European journal of clinical nutrition* **56** (8), 748–754.
- Verhoeven, V., Hartmann, M. L., Remmen, R., Wens, J., Apers, S. & Van Royen P. (2013) Red yeast rice lowers cholesterol in physicians - a double blind, placebo controlled randomized trial. *BMC Complement Altern Med.* **13**, 178.

- Vianna, A. C. A., Mocelin, A. J. & Matsuo, T. et al. (2007) Uremic hyperhomocysteinemia: a randomized trial of folate treatment for the prevention of cardiovascular events. *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis* **11** (2), 210–216.
- Vivekananthan, D. P., Penn, M. S., Sapp, S. K., Hsu, A. & Topol, E. J. (2003) Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet (London, England)* **361** (9374), 2017–2023.
- Voutilainen, S., Rissanen, T. H., Virtanen, J., Lakka, T. A. & Salonen, J. T. (2001) Low Dietary Folate Intake Is Associated With an Excess Incidence of Acute Coronary Events: The Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Circulation* **103** (22), 2674–2680.
- Voutilainen, S., Virtanen, J. K. & Rissanen, T. H. et al. (2004) Serum folate and homocysteine and the incidence of acute coronary events: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *The American journal of clinical nutrition* **80** (2), 317–323.
- Wald, D., Law, M. & Morris, J. (2002) Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* **325** (7374).
- Wang, J., Lu, Z. & Chi, J. et al. (1997) Multicenter clinical trial of the serum lipid-lowering effects of a *Monascus purpureus* (red yeast) rice preparation from traditional Chinese medicine. *Current Therapeutic Research* **58** (12), 964–978.
- Wang, J.-J., Lee, C.-L. & Pan, T.-M. (2004) Modified mutation method for screening low citrinin-producing strains of *Monascus purpureus* on rice culture. *Journal of agricultural and food chemistry* **52** (23), 6977–6982.
- Wang, R. (2009) Hydrogen sulfide: a new EDRF. *Kidney international* **76** (7), 700–704.
- Wang, R. W., Kari, P. H., Lu, A. Y., Thomas, P. E., Guengerich, F. & Vyas, K. P. (1991) Biotransformation of lovastatin. *Archives of Biochemistry and Biophysics* **290** (2), 355–361.
- Wang, T. H. & Lin, T. F. (2007) *Monascus* rice products. *Adv Food Nutr Res.* **53**, 123–159.
- Wang, X., Qin, X. & Demirtas, H. et al. (2007) Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: A meta-analysis. *The Lancet* **369** (9576), 1876–1882.
- Wierzbicki, A. S. (2007) Homocysteine and cardiovascular disease: a review of the evidence. *Diabetes & vascular disease research* **4** (2), 143–150.
- Xu, C., Hu, D. & Kang, L. et al. (2000) Comparative Study of Relatively Long-term Therapy for Dyslipidemia with Low-dose Xuezhikang or Pravastatin in Chinese Patients. *Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences* **9** (4), 218–222.
- Yang, F., Tan, H.-M. & Wang, H. (2005) Hyperhomocysteinemia and atherosclerosis. *Sheng li xue bao [Acta physiologica Sinica]* **57** (2), 103–114.
- Yang, Q., Botto, L. D. & Erickson, J. D. et al. (2006) Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002. *Circulation* **113** (10), 1335–1343.

- Yap, S. (2003) Classical homocystinuria: vascular risk and its prevention. *Journal of inherited metabolic disease* **26** (2-3), 259–265.
- Yi, X., Zhou, Y., Jiang, D., Li, X., Guo, Y. & Jiang, X. (2014) Efficacy of folic acid supplementation on endothelial function and plasma homocysteine concentration in coronary artery disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Experimental and therapeutic medicine* **7** (5), 1100–1110.
- Zhang, S., Bai, Y.-Y., Luo, L.-M., Xiao, W.-K., Wu, H.-M. & Ye, P. (2014) Association between serum homocysteine and arterial stiffness in elderly: a community-based study. *Journal of geriatric cardiology JGC* **11** (1), 32–38.
- Zhao, S. P., Liu, L. & Cheng, Y. C. et al. (2004) Xuezhikang, an extract of cholestin, protects endothelial function through antiinflammatory and lipid-lowering mechanisms in patients with coronary heart disease. *Circulation* **110** (8), 915–920.
- Zhou, Y.-H., Tang, J.-Y. & Wu, M.-J. et al. (2011) Effect of folic acid supplementation on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *PloS one* **6** (9), e25142.
- Zhou, Z., Rahme, E. & Pilote, L. (2006) Are statins created equal? Evidence from randomized trials of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin for cardiovascular disease prevention. *American heart journal* **151** (2), 273–281.
- Zoungas, S., McGrath, B. P. & Branley, P. et al. (2006) Cardiovascular morbidity and mortality in the Atherosclerosis and Folic Acid Supplementation Trial (ASFAST) in chronic renal failure: a multicenter, randomized, controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology* **47** (6), 1108–1116.
- Zylberstein, D. E., Bengtsson, C. & Bjorkelund, C. et al. (2004) Serum homocysteine in relation to mortality and morbidity from coronary heart disease: a 24-year follow-up of the population study of women in Gothenburg. *Circulation* **109** (5), 601–606.

9 Anhang

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis – Anhang	147
A1: Probandeninformation	149
A2: Aufnahmefragebogen; CRF Screening	155
A3: Einwilligungs- und Datenschutzerklärung	163
A4: Probandenfragebogen zur Basisuntersuchung; CRF t ₀	165
A5: Probandenfragebogen zur Zwischen- bzw. Abschlussuntersuchung	170
A6: 3-Tage-Ernährungsprotokoll	176
A7: PROCAM-Score	178
A8: Verlauf der anthropometrischen Daten	179
A9: Aufnahme der Fettsäuren	180
A10: Veränderung der Bewegungsaktivität	182
A11: Sicherheitsparameter.....	183
A12: Verträglichkeit der Studienpräparate.....	186
A13: Akzeptanz der Studienpräparate	194
A14: Umrechnungstabelle für Cholesterolvere von mg/dl in mmol/l.....	195

Tabellenverzeichnis – Anhang

Tabelle A1: Änderung der anthropometrischen Messgrößen (Gewicht, BMI, Taillen- und Hüftumfang) zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn	179
Tabelle A2: Änderung der anthropometrischen Messgrößen (Blutdruck und Puls) zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn.....	180
Tabelle A3: Änderung der Fettsäure-Aufnahme (Teil 1) zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn.....	180
Tabelle A4: Änderung der Fettsäure-Aufnahme (Teil 2) zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn.....	181
Tabelle A5: Veränderung der Bewegungsaktivitäten: Besorgungen/Einkäufe und regelmäßige Treppennutzung der Verum- und Placebo-Gruppe während der 12-wöchigen Studiendauer	182
Tabelle A6: Änderungen der Plasma-Creatinin- und Plasma-Creatinkinase-Konzentrationen zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn	183
Tabelle A7: Änderungen der Plasmakonzentrationen von GOT, GPT und GGT zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn.....	184
Tabelle A8: Änderung der Plasmakonzentrationen von Harnsäure und vom immunologischen Parameter hsCRP zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn	185
Tabelle A9: Angaben zur Art und Häufigkeit von gastrointestinalen Beschwerden 6 Wochen nach Interventionsbeginn (t_6).....	186
Tabelle A10: Angaben zur Art und Häufigkeit von gastrointestinalen Beschwerden 12 Wochen nach Interventionsbeginn (t_{12}).....	187
Tabelle A11: Angaben von gastrointestinalen Beschwerden unter „sonstiges“ im CRF_ t_6 und CRF_ t_{12}	187
Tabelle A12: Anzahl und Häufigkeiten der Antwort zur Frage „Fühlen Sie sich heute gesund?“ zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn	188
Tabelle A13: Gründe für „Fühle mich nicht gesund, weil...“ zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn	188
Tabelle A14: Anzahl und Häufigkeiten der Antwort zur Frage „Sind innerhalb der letzten 14 Tage akute Erkrankungen aufgetreten?“ zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn.....	189
Tabelle A15: Akute Erkrankungen zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn	190

Tabelle A16: Anzahl und Häufigkeiten zu „Beschwerden wie Zahn-, oder Gelenkschmerzen oder Asthma, Bronchitis“ zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn	191
Tabelle A17: Beschwerden wie Zahn-, oder Gelenkschmerzen oder Asthma, Bronchitis zu Studienbeginn (t_0).....	191
Tabelle A18: Beschwerden wie Zahn-, oder Gelenkschmerzen oder Asthma, Bronchitis 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn	192
Tabelle A19: Anzahl und Häufigkeiten zu „Erkrankungen oder Befindlichkeitsstörungen seit der letzten Untersuchung“ 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn	193
Tabelle A20: Erkrankungen oder Befindlichkeitsstörungen seit der letzten Untersuchung 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn	193
Tabelle A21: Angaben zu Schwierigkeiten bei der Einnahme der Prüfpräparate 6 (t_6) nach Interventionsbeginn	194
Tabelle A22: Angaben zu Schwierigkeiten bei der Einnahme der Prüfpräparate 12 (t_{12}) nach Interventionsbeginn	194
Tabelle A23: Angaben von Schwierigkeiten bei der Präparateinnahme unter „sonstiges“ im CRF_ t_6 und CRF_ t_{12}	195
Tabelle A24: Umrechnungstabelle für Cholesterolverte von mg/dl in mmol/l.....	195

A1: Probandeninformation**Information für Studienteilnehmer/innen**

Sehr geehrte Studieninteressentin, sehr geehrter Studieninteressent,

wir freuen uns, dass Sie sich für eine Teilnahme an unserer Ernährungsstudie interessieren. Dies ist wichtig, da durch die Bereitschaft von Freiwilligen neue Erkenntnisse gewonnen werden können. In der geplanten Studie mit dem Titel:

**„Einfluss einer Nährstoffkombination mit rot
fermentiertem Reis bei Probanden mit
erhöhten Blutfetten“**

soll untersucht werden, ob und inwieweit durch den Verzehr einer Nährstoffkombination mit rot fermentiertem Reis, Folsäure, Astaxanthin und Coenzym Q10 die Blutfettwerte (v.a. LDL-Cholesterin) bei Personen mit erhöhten Cholesterinwerten im Blut beeinflusst werden können.

Diese Untersuchung wird unter Berücksichtigung aller ethischen, rechtlichen und wissenschaftlichen Anforderungen an Studien in der Europäischen Gemeinschaft durchgeführt. Der Leiter dieser Studie, Prof. Dr. A. Hahn, übernimmt die Verantwortung für die ordnungsgemäße Durchführung der Untersuchung.

Die vorliegende Probandeninformation unterrichtet Sie über das Ziel und den Ablauf dieser Untersuchung. Ihr Prüfarzt und Ihre Studienbetreuerin beantwortet Ihnen gerne alle Fragen, die Sie zu den nachfolgenden Informationen möglicherweise haben.

Wissenschaftlicher Hintergrund zur Durchführung der Studie

Fettstoffwechselstörungen gehören neben Rauchen, Bluthochdruck und Übergewicht zu den wichtigsten Risikofaktoren für Arteriosklerose (Arterienverkalkung), welche wiederum mit der Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Verbindung stehen. Bei Fettstoffwechselstörungen handelt es sich um krankhaft erhöhte Blutfettwerte (z. B. erhöhte Cholesterinspiegel – „Hypercholesterolämie“). Hohe Cholesterinspiegel – insbesondere LDL-Cholesterin – haben einen direkten Einfluss auf die Entstehung von Arteriosklerose und Herz-Kreislaufferkrankungen.

Um das **Risiko für Herz-Kreislaufferkrankungen zu senken**, wird daher unter anderem eine **Verringerung der Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterinspiegel** angestrebt.

Die wichtigste und erste Maßnahme dabei ist eine Änderung der Ernährungs- und Lebensgewohnheiten. In vielen Fällen kann hierdurch eine deutliche Verbesserung erreicht werden. Wenn dies nicht zum gewünschten Ziel führt, ist zusätzlich eine medikamentöse Behandlung erforderlich. Obwohl die eingesetzten Medikamente im Allgemeinen gut verträglich sind, werden dennoch verschiedene Nebenwirkungen und Überempfindlichkeitsreaktionen beschrieben. Vor diesem Hintergrund gewinnt die Gabe ausgewählter Nährstoffe aus Lebensmitteln – wie in dieser Studie – immer mehr an Bedeutung, da sie keine Nebenwirkungen zeigt und gut verträglich ist.

Aus der wissenschaftlichen Literatur ergeben sich eindeutige Hinweise, dass bestimmte Inhaltsstoffe (Monacoline) aus rot fermentiertem Reis bei Patienten mit Fettstoffwechselstörungen zu einer Senkung der Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterinspiegel im Blut führen können. In der geplanten Studie soll untersucht werden, ob Extrakte aus dem rot fermentierten Reis eine cholesterinsenkende Wirkung haben. Darüber hinaus wird die Verträglichkeit des Präparats erfasst.

Was wird gemacht?

Um die Wirkung der Nährstoffkombination auf die Blutfettwerte zu überprüfen, erhalten etwa 160 freiwillige Frauen und Männer im Alter von 18-70 Jahren mit diagnostizierten Fettstoffwechselstörungen für **12 Wochen** täglich eine Tablette mit der entsprechenden Nährstoffkombination oder ein entsprechendes Placebopräparat (Produkt ohne Nährstoffe). Die Teilnehmer sollten während der Studiendauer ihr gewohntes Ernährungsverhalten und sportliche Aktivitäten beibehalten.

An insgesamt drei Terminen (zu Studienbeginn sowie nach 6 und 12 Wochen) werden die Teilnehmer in das Institut für Lebensmittelwissenschaft und Humanernährung der Leibniz Universität Hannover eingeladen, um mittels einer Blutabnahme durch eine/n approbierte/n Ärztin/Arzt den Blutstatus sowie anhand eines Fragebogens den Gesundheitszustand zu erfassen.

Die Studienteilnehmer werden in zwei Gruppen eingeteilt. Während die erste Gruppen das Testprodukt erhält, nimmt die andere zum Vergleich ein unwirksames Scheinprodukt (Placebo) zu sich. Die Zuordnung der einzelnen Studienteilnehmer zu den unterschiedlichen Interventionsgruppen wird nach dem Zufallsprinzip per Losverfahren bestimmt. Die Anforderungen an wissenschaftliche Studien erfordern, dass weder die Studienteilnehmer noch die Durchführenden wissen, welcher Teilnehmer welches Präparat erhält.

Ausführlicher Studienablauf und -durchführung

Die Studie wird an der Leibniz Universität Hannover im Institut für Lebensmittelwissenschaft und Humanernährung durchgeführt. Wenn Sie an der Studie teilnehmen möchten, ist es notwendig, einen Laborbefund mit Ihren Blutfettwerten (Gesamt- und LDL-Cholesterin) vorzuweisen, welcher nicht älter als ein Jahr ist und erhöhte LDL-Cholesterin-Konzentrationen aufzeigt. Zudem wird mittels eines Fragebogens erfasst, ob Sie alle Ein- und Ausschlusskriterien der Studie erfüllen.

Bei Erfüllung der Einschlusskriterien werden Sie zur **Basisuntersuchung t0** eingeladen, diese findet zwischen (*Zeitraum vom 07/2014 bis 05/2015*) statt. Zusätzlich erhalten Sie ein 3-Tage-Ernährungsprotokoll zur Ermittlung Ihres üblichen Ernährungsverhaltens in den vergangenen drei Tagen, das Sie dann ausgefüllt zum Untersuchungstag mitbringen. Die Basisuntersuchung umfasst eine Blutabnahme sowie die Messung von Gewicht, Größe, Taillen- sowie Bauchumfang, Blutdruck und Puls. Zusätzlich ist es notwendig, dass Sie einen Fragebogen ausfüllen. Es werden Ihnen etwa 50 ml Blut abgenommen. Im Vergleich zu den etwa 500 ml, die üblicherweise bei einer Blutspende abgenommen werden, handelt es sich also um eine geringe Menge. Dennoch sollten Sie vier Wochen vor und vier Wochen nach den Untersuchungstagen kein Blut spenden.

Ein endgültiger Einschluss in die Studie kann erst nach Erhalt der Laborwerte am Folgetag der Basisuntersuchung vorgenommen werden. Der Laborbefund dient der Bestätigung Ihrer erhöhten LDL-Cholesterinspiegel. Sollten diese die Einschlusskriterien nicht erfüllen, können Sie nicht weiter an der Studie teilnehmen.

WICHTIG: Nur bei tatsächlich erhöhten Spiegeln und Erfüllung der Einschlusskriterien können Sie auch an der Studie teilnehmen. Es besteht daher leider kein Anspruch auf eine Studienteilnahme!

Wenn die Messwerte zeigen, dass Sie zur Studienteilnahme geeignet sind, erfolgt die Zuteilung in die jeweilige Gruppe. Aus wissenschaftlicher Sicht ist es wichtig, dass weder die Studienteilnehmer noch die Untersucher wissen, welcher Teilnehmer welcher Gruppe zugeordnet ist („Doppelblind-Versuch“). Die Zuteilung erfolgt daher per Zufallsprinzip durch an der Studie unbeteiligten Personen. Nach Beendigung der Studie werden wir Sie natürlich darüber informieren, welches Produkt Sie bekommen haben.

Nach Einschluss in die Studie senden wir Ihnen per Post die Präparate zu. Diese sollen Sie bitte zunächst 6 Wochen lang bis zur nächsten Untersuchung (Zwischenuntersuchung) einnehmen. **Einmal täglich wird 1 Tablette abends zu der Mahlzeit unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit** – mindestens 1 Glas Wasser – eingenommen.

Nach etwa sechs Wochen laden wir Sie zu einer **Zwischenuntersuchung t₆** (*Zeitraum sechs Wochen nach Einnahmebeginn*) ein, die dem Ablauf der Basisuntersuchung entspricht. Wir bitten Sie, die übrig gebliebenen Tabletten zum zweiten Untersuchungstermin mitzubringen und der Studienbetreuerin zurückzugeben. Für die nächsten sechs Wochen, bis zur **Abschlussuntersuchung t₁₂** (*Zeitraum 6 Wochen nach Zwischenuntersuchung*), werden Ihnen dann erneut Tabletten ausgehändigt. Die Abschlussuntersuchung entspricht dem Ablauf der beiden vorangegangenen Untersuchungen. Wir bitten Sie wiederum, die restlichen Tabletten zur Abschlussuntersuchung mitzubringen und der Studienbetreuerin zurückzugeben.

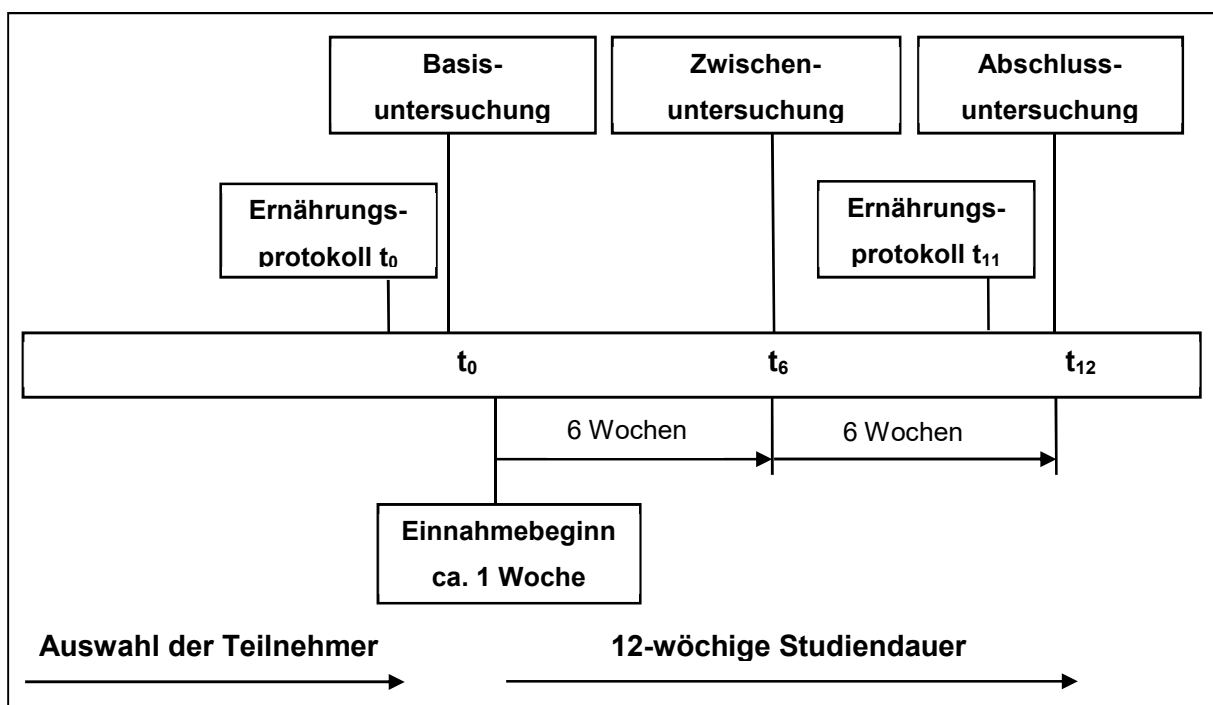


Abb. 1: Studienablauf

Zu den Untersuchungstagen ist es notwendig, **nüchtern** im Institut zu erscheinen. Wir müssen Sie deshalb bitten, dass Sie morgens lediglich Wasser trinken und am Abend zuvor nach 21 Uhr nichts mehr essen und keine kalorienhaltigen Getränke mehr zu sich nehmen. Um eine möglichst gute Vergleichbarkeit Ihrer Werte zu erzielen, möchten wir Sie zudem bitten, sich an den letzten drei Tagen vor den jeweiligen Blutuntersuchungen normal zu ernähren (d.h. keine übermäßigen Mahlzeiten und gemäßiger Alkoholenuss) sowie keinen übermäßigen körperlichen Aktivitäten nachzugehen.

Die Untersuchungen an den drei Terminen werden voraussichtlich jeweils ca. 30 min in Anspruch nehmen.

Ihre Blutwerte und Ihre Daten werden pseudonymisiert und vertraulich behandelt. Die Untersuchungen des Blutes beziehen sich u.a. auf Parameter des Fettstoffwechsels (z.B. Cholesterinwerte), auf Entzündungsparameter und Homocystein.

Risiken und Nebenwirkungen

Von dem hier getesteten Nährstoffpräparat sind keine Risiken und Nebenwirkungen zu erwarten, da es sich um in Lebensmitteln natürlicherweise vorkommende Inhaltsstoffe handelt. Die Blutabnahme erfolgt durch eine/n approbierte/n Ärztin/Arzt. Hierbei können die üblichen, mit dem Einstich verbundenen Risiken auftreten. Zu den Risiken der Blutabnahme gehören das Entstehen blauer Flecken im Bereich der Einstichstelle sowie das sehr geringe Risiko einer lokalen oder allgemeinen Infektion. In extrem seltenen Fällen kann es zu einer chronischen Verletzung eines Hautnervs sowie dauerhaften Nervenschädigungen kommen.

Wichtig ist, dass Sie während der Studie alle Medikamente, die Ihnen vom Arzt verordnet wurden, weiterhin einnehmen. Sie sollten auch ihre üblichen Ernährungsgewohnheiten beibehalten (z.B. Ihren Fischverzehr nicht ändern) und möglichst während der Studie keine Diäten (z.B. zur Gewichtsreduktion) durchführen. Auch Ihren Lebensstil, insbesondere Ihre sportlichen Aktivitäten, sollten Sie wie gewohnt beibehalten. Sollten Sie sich während des Studienzeitraumes einer Operation unterziehen oder sollten Änderungen Ihres Befindens oder sonstige gesundheitliche Probleme auftreten – unabhängig davon, ob sie im Zusammenhang mit der Durchführung dieser Untersuchung stehen – bitten wir Sie, die Studienbetreuerin darüber in Kenntnis zu setzen.

Um eine möglichst gute Vergleichbarkeit Ihrer Werte erreichen zu können, ist es wichtig, dass Sie uns informieren, wenn sich im Verlauf der Studie die Art und/oder Dosierung Ihrer Medikamente ändert oder Sie neue Medikamente einnehmen bzw. bisher eingenommene Medikamente absetzen. Wir bitten Sie, der Studienbetreuerin Änderungen bezüglich Ihrer Medikamenteneinnahme beim nächsten Besuch mitzuteilen.

Hinweis auf Versicherung

In dem sehr unwahrscheinlichen Fall, dass durch die Teilnahme an der Studie gesundheitliche Folgeschäden auftreten, setzen Sie sich unmittelbar mit uns in Verbindung.

Studienbeendigung durch den Studienleiter

Die Studie kann auch vom Leiter der Untersuchung jederzeit unter Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses unterbrochen oder beendet werden. Ein Anspruch auf Teilnahme an der Studie besteht nicht.

Die Teilnahme an dieser Studie erfolgt freiwillig. Der Studienteilnehmer kann jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne weitere Verpflichtungen die Einwilligung widerrufen und die Untersuchung abbrechen.

Bestimmungen zum Datenschutz

Der ordnungsgemäße Ablauf einer Studie schließt den Schutz persönlicher Daten ein. Dementsprechend werden Unterlagen mit persönlichen Daten verschlossen aufbewahrt und sämtliche im Zusammenhang mit der Studie gewonnenen Untersuchungsdaten durch die Vergabe von Teilnehmernummern vollständig pseudonymisiert (der Teilnehmername erscheint dann nicht mehr). Die Unterlagen können nur von Mitarbeitern der Studie eingesehen werden, die diese vertraulich behandeln müssen. Der abschließende Studienbericht enthält nur die pseudonymisierten Studiendaten. Alle personenbezogenen Daten werden nach Abschluss der Studie gelöscht.

Falls Sie noch Fragen haben, können Sie diese während der Untersuchungstermine persönlich mit der Studienbetreuerin abklären oder sie anrufen!

Studienbetreuerin:

Tina Heinz

Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover
Institut für Lebensmittelwissenschaft und Humanernährung
Am Kleinen Felde 30
30167 Hannover

Tel.: 0511 - 762 5931

Fax: 0511 – 762 5729

E-Mail: heinz@nutrition.uni-hannover.de

A2: Aufnahmefragebogen; CRF Screening

Studie „Einfluss einer Nährstoffkombination mit rot fermentiertem Reis bei Probanden mit erhöhten Blutfetten“	
CRF Screening	Aufnahmefragebogen

Sehr geehrte Interessentin, sehr geehrter Interessent der Studie,

um zu beurteilen, ob Sie an unserer Studie teilnehmen können, benötigen wir einige Angaben zu Ihrer Person. Die Auswertung des Fragebogens erfolgt nur zu wissenschaftlichen Zwecken. Persönliche Daten werden vertraulich behandelt und nicht an Dritte weitergegeben.

Versuchen Sie bitte, alle Fragen so genau wie möglich zu beantworten. Für evtl. Fragen, stehen ich – Tina Heinz – Ihnen gern telefonisch unter **0511/762-5931** und unter folgender E-Mail-Adresse heinz@nutrition.uni-hannover.de zur Verfügung.

Bitte reichen Sie den ausgefüllten Fragebogen **bald möglichst** an mich zurück!

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Hiermit erkläre ich mich einverstanden, dass die in diesem Fragebogen ermittelten Daten im Rahmen dieses Studienvorhabens vom Institut für Lebensmittelwissenschaft und Humanernährung, Leibniz Universität Hannover, für wissenschaftliche Zwecke verwendet werden dürfen. Meine persönlichen Daten werden dabei in Übereinstimmung mit dem geltenden Datenschutzgesetz vertraulich behandelt. *

Vorname	
Nachname	
Straße, Haus-Nr.	
PLZ, Wohnort	
Telefon (tagsüber)	
E-Mail	

***Noch ein Hinweis:** Diese Seite mit Ihren persönlichen Angaben wird vertraulich behandelt, vom Fragebogen abgetrennt und in einem verschlossenen Schrank aufbewahrt.

Fragen zur Person	
Geburtsdatum	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
Geschlecht	<input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich
Größe	_ _ _ _ cm
Gewicht (aktuell, ohne Kleidung)	_ _ _ _ kg
Rauchen Sie (Zigaretten, Zigarren, Zigarillos, Pfeife)?	<input type="checkbox"/> nein, ich habe noch nie geraucht <input type="checkbox"/> nein, ich habe mit dem Rauchen aufgehört und zwar seit Jahr(en) <input type="checkbox"/> ja, und zwar <input type="checkbox"/> gelegentlich <input type="checkbox"/> 1 bis weniger als 10 Stück täglich <input type="checkbox"/> 10 bis weniger als 20 Stück täglich <input type="checkbox"/> mehr als 20 Stück pro Tag
<u>nur Frauen</u> : Sind Sie aktuell schwanger?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
<u>nur Frauen</u> : Sind Sie aktuell in der Stillzeit?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Fragen zu Erkrankungen	
Leiden Sie derzeit unter einer der folgenden Erkrankungen?	
erhöhte Blutfettwerte, erhöhtes Cholesterin	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, aber keine Behandlung <input type="checkbox"/> ja, in medikamentöser Behandlung
<p>Wenn ja, welche Blutfettwerte sind erhöht bzw. erniedrigt?</p> <p>Insofern Sie Ihren LDL-Wert und Gesamtcholesterin-Wert kennen, notieren Sie diese bitte dahinter.</p>	<input type="checkbox"/> Gesamt-Cholesterin: <input type="checkbox"/> LDL-Cholesterin: <input type="checkbox"/> HDL-Cholesterin (erniedrigt) <input type="checkbox"/> Triglyceride <input type="checkbox"/> nichts bekannt

Seit wann sind Ihre erhöhten Cholesterinspiegel bekannt?	<input type="checkbox"/> jetzt erstmals diagnostiziert <input type="checkbox"/> seit mehreren Monaten bekannt <input type="checkbox"/> seit mehreren Jahren bekannt
Gibt es Anhaltspunkte dafür, dass es sich um eine familiäre Fettstoffwechselstörung handelt?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Wenn Ja: Welche Familienmitglieder haben Fettstoffwechselstörungen wie z.B. erhöhte Cholesterinspiegel?	<input type="checkbox"/> Mutter <input type="checkbox"/> Vater <input type="checkbox"/> Geschwister <input type="checkbox"/> Großeltern mütterlicherseits <input type="checkbox"/> Großeltern väterlicherseits
Wurde eine Genanalyse durchgeführt?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, Ergebnis: <hr style="width: 20%; margin-left: 0;"/>
Bluthochdruck	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, aber keine Behandlung <input type="checkbox"/> ja, in medikamentöser Behandlung
Herz-Kreislaufkrankungen (vorangegangener Herzinfarkt, Schlaganfall, arterielle Verschlusskrankheit etc.)	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, und zwar
Herzinfarkt bei Eltern, Großeltern oder Geschwistern vor dem 60. Lebensjahr	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Diabetes mellitus	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Diabetes Typ 1 <input type="checkbox"/> Diabetes Typ 2
Tumorerkrankung, Krebs (in den letzten 5 Jahren)	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, und zwar

Niereninsuffizienz	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Lebererkrankungen (Hepatitis, Leberzirrhose)	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
chronische Magen-Darm-Erkrankung (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Pankreasinsuffizienz, Sprue)	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, und zwar
Operationen am Magen-Darm-Trakt (Magenverkleinerung, Resektion)	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, und zwar
Schilddrüsenerkrankung (Über-/ Unterfunktion)	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, aber keine Behandlung <input type="checkbox"/> ja, in medikamentöser Behandlung
Blutgerinnungsstörung (Bluterkrankheit)	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Allergie, Unverträglichkeiten	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, und zwar gegen
andere Erkrankungen	

Fragen zur Einnahme von Medikamenten und Nahrungsergänzungsmitteln

Bitte geben Sie in nachstehender Tabelle alle rezeptpflichtigen sowie nicht verschreibungspflichtigen Medikamente an, die Sie derzeit einnehmen.

Hinweis für Frauen: Bitte denken Sie auch an die Einnahme oraler Kontrazeptiva („Pille“) bzw. an die Einnahme von Hormonersatzpräparaten.

Name des Medikaments	Grund der Einnahme (bei Kenntnis)	Einnahme seit	Dosierung
<i>z.B. OMEP 20 mg</i>	<i>Entzündung der Speiseröhre</i>	<i>Anfang August 2013</i>	<i>morgens 1 Tablette</i>

Nehmen Sie derzeit regelmäßig **Nahrungsergänzungsmittel** ein? Dies beinhaltet auch Fischöl- bzw. Omega-3-Fettsäure-, Lebertran-, sowie Phytosterole-, Vitamin-, oder Mineralstoffpräparate in Form von Brausetabletten, Kautabletten oder Dragees.

nein

ja

Wenn ja, bitte nennen Sie den genauen Namen der Präparate, den Hersteller wie auch die jeweilige Dosierung!

Name des Präparates	Hersteller	Dosierung
<i>z.B. Magnesium Plus</i>	<i>Firma X, Y</i>	<i>3 x täglich 1 Tablette</i>

Fragen zum Ernährungsverhalten	
Wie ernähren Sie sich üblicherweise?	<input type="checkbox"/> Mischkost <input type="checkbox"/> vegetarisch <input type="checkbox"/> vegan <input type="checkbox"/> sonstiges:
Seit wann ernähren Sie sich so?	<input type="checkbox"/> schon immer <input type="checkbox"/> seit Jahr(en)
Wie viel trinken Sie durchschnittlich jeden Tag?	<input type="checkbox"/> 0,5 bis 1 l täglich <input type="checkbox"/> 1,0 bis 1,5 l täglich <input type="checkbox"/> 1,5 bis 2,0 l täglich <input type="checkbox"/> > 2,0 l täglich <input type="checkbox"/> keine Angabe
Wie oft verzehren Sie pro Woche Fisch?	<input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/> selten (1x pro Woche) <input type="checkbox"/> manchmal (2 – 3x pro Woche) <input type="checkbox"/> häufig (4 – 5x pro Woche) <input type="checkbox"/> täglich (6 – 7x pro Woche)
Wie häufig verzehren Sie Obst und Gemüse (1Portion entspricht einer Handvoll Obst oder Gemüse bzw. einem Glas Obst- oder Gemüsesaft)?	<input type="checkbox"/> mehr als 5 Portionen pro Tag <input type="checkbox"/> 3-5 Portionen pro Tag <input type="checkbox"/> 1-2 Portionen pro Tag <input type="checkbox"/> weniger als 1 Portion pro Tag
Halten Sie krankheitsbedingt eine besondere Diät ein?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, und zwar <input type="checkbox"/> Diät zur Gewichtsreduktion <input type="checkbox"/> fett-/ cholesterinreduzierte Kost (bei erhöhten Blutfettwerten) <input type="checkbox"/> kochsalzarme Kost (bei Bluthochdruck) <input type="checkbox"/> Sonstiges _____
Wenn ja, seit wann halten Sie diese Diät?	<input type="checkbox"/> seit Jahr(en)

Fragen zum Bewegungsverhalten	
Wie oft treiben Sie Sport?	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> < 1 Std. pro Woche <input type="checkbox"/> 1 bis < 3 Std. pro Woche <input type="checkbox"/> 3 bis < 5 Std. pro Woche <input type="checkbox"/> > 5 Std. pro Woche <input type="checkbox"/> keine Angabe
Welche Sportart betreiben Sie hierfür und wie oft?	<i>z.B. Walking 2x30 Min. pro Woche</i>
Fragen zu Ihrer Person	
Welchen höchsten <u>Schulabschluss</u> haben Sie?	<input type="checkbox"/> keinen Schulabschluss <input type="checkbox"/> Hauptschul-/Volksschulabschluss <input type="checkbox"/> Realschulabschluss / Mittlere Reife <input type="checkbox"/> Fachhochschulreife / Fachabitur <input type="checkbox"/> Hochschulreife / Abitur <input type="checkbox"/> keine Angabe
Welche Beschäftigung üben Sie derzeit aus?	<input type="checkbox"/> Vollzeit berufstätig <input type="checkbox"/> Teilzeit berufstätig <input type="checkbox"/> selbstständig <input type="checkbox"/> Hausfrau/Hausmann <input type="checkbox"/> in Umschulung, Aus-/ Weiterbildung <input type="checkbox"/> Rentner/in <input type="checkbox"/> arbeitslos <input type="checkbox"/> Sonstiges
Wie charakterisieren Sie Ihre Berufstätigkeit?	<input type="checkbox"/> überwiegend sitzend <input type="checkbox"/> überwiegend stehend <input type="checkbox"/> Mischung aus sitzend und stehend <input type="checkbox"/> bewegungsaktiv <input type="checkbox"/> keine Angabe

Allgemeine Fragen zur Studienteilnahme	
Sind Sie bereit, während des Studienzeitraumes für 12 Wochen täglich eine Tablette abends zur Mahlzeit einzunehmen?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Sind Sie bereit, in dieser Zeit am Anfang, nach 6 und nach 12 Wochen je eine Untersuchung und Blutabnahme durchführen zu lassen?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja

**Herzlichen Dank
für Ihre Teilnahme!**

A3: Einwilligungs- und Datenschutzerklärung**Einwilligungserklärung der Probandin / des Probanden**

zur Teilnahme an der Studie:

„Einfluss einer Nährstoffkombination mit rot fermentiertem Reis bei Probanden mit erhöhten Blutfetten“

Name/ Vorname: _____

Geburtsdatum: _____

Adresse: _____

1. Ich habe die Probandeninformation erhalten. Ich bin über die Art und Durchführung sowie die Risiken der ernährungsphysiologischen Studie eingehend aufgeklärt worden und bin mit den Teilnahmebedingungen einverstanden. Alle Fragen zu der vorgesehenen Studie wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet.
2. Ich versichere hiermit, dass ich sämtliche Fragen nach bestem Wissen beantwortet habe und dass ich mich an die Anweisungen im Rahmen dieser Studie halten werde. Mir ist bewusst, dass bei unvollständigen oder unrichtigen Angaben für mich ein gesundheitliches Risiko entstehen könnte.
3. **Ich erkläre mein freiwilliges Einverständnis zu dieser ernährungsphysiologischen Studie. Mir ist bekannt, dass ich jederzeit mein Einverständnis widerrufen kann und mir hieraus keine Nachteile entstehen.**
4. Ich erkläre mich bereit, im Rahmen der Studie dreimal eine ärztliche Untersuchung sowie jeweils eine Blutabnahme durchführen zu lassen und dieses Blut für ernährungswissenschaftliche und medizinische Untersuchungen zur Verfügung zu stellen.
5. Mir ist bewusst, dass mit Rücksendung des ausgefüllten Aufnahmebogens und der Einwilligungserklärung kein verbindliches Recht auf Teilnahme an der Studie verbunden ist. Die Prüfer werden die einzelnen Studienteilnehmer ausschließlich anhand der für die Studie maßgebenden Ein- und Ausschlusskriterien auswählen. Ein Anspruch auf Teilnahme an der Studie besteht nicht.

.....
Ort, Datum (vom Probanden persönlich eingetragen)

.....
Ort, Datum

.....
Unterschrift der Probandin / des Probanden

.....
Stempel, Unterschrift des Leiters der Studie

Eine Kopie dieser Einwilligungserklärung wird Ihnen mit der Teilnahmebestätigung oder Absage zugesendet.

Datenschutzerklärung der Probandin / des Probanden

zur Teilnahme an der Studie:

„Einfluss einer Nährstoffkombination mit rot fermentiertem Reis bei Probanden mit erhöhten Blutfetten“

Name/ Vorname: _____
Geburtsdatum: _____
Adresse: _____

Im Rahmen der ernährungsphysiologischen Studie werden Ihre Daten einschließlich der Daten über Geschlecht und Alter pseudonymisiert (d.h. ohne Nennung ihres Namens) aufgezeichnet. Die pseudonymisierten Daten werden dem Auftraggeber der Studie zu wissenschaftlichen Zwecken zur Verfügung gestellt.

Die ordnungsgemäße Durchführung der Studie, insbesondere die ordnungsgemäße Erhebung der Daten sowie deren Zuordnung zu bestimmten Studienteilnehmern, wird von durch den Leiter der Studie autorisierten Mitarbeitern durch direkte Einsicht in Ihre personenbezogenen (d.h. in Verbindung mit Ihrem Namen genannten) Daten überprüft. Diese autorisierten Mitarbeiter werden für diese Aufgabe speziell ausgebildet und haben sich in einer schriftlichen Erklärung zum Stillschweigen verpflichtet. Sie unterliegen auch der Verschwiegenheitsverpflichtung gemäß § 40 Bundesdatenschutzgesetz. Die Mitarbeiter dürfen Ihre Daten nur in pseudonymisierter Form weitergeben und keine Kopien oder Abschriften von Ihren persönlichen Unterlagen herstellen. Einsicht in Ihre beim Leiter der Studie vorliegenden persönlichen Daten nehmen unter Umständen auch die zuständige Überwachungsbehörde. Ihre persönlichen Daten werden dabei in Übereinstimmung mit dem geltenden Datenschutzgesetz vertraulich behandelt.

Eine Weitergabe Ihrer Daten erfolgt ausschließlich pseudonymisiert. Der abschließende Studienbericht enthält nur die pseudonymisierten Studiendaten. Im Falle der Veröffentlichung von Studienergebnissen bleibt die Vertraulichkeit Ihrer persönlichen Daten ebenfalls gewährleistet. Alle personenbezogenen Daten werden nach Abschluss der Studie gelöscht. Die Beachtung des Bundesdatenschutzgesetzes ist in vollem Umfang sichergestellt.

Ich stimme der oben beschriebenen Erfassung und Behandlung meiner personenbezogenen Daten und Einsichtnahme in diese Daten zu.

.....
Ort, Datum (vom Probanden persönlich eingetragen)

.....
Ort, Datum

.....
Unterschrift der Probandin / des Probanden

.....
Stempel, Unterschrift des Leiters der Studie

Eine Kopie dieser Datenschutzerklärung wird Ihnen mit der Teilnahmebestätigung oder Absage zugesendet.

A4: Probandenfragebogen zur Basisuntersuchung; CRF t₀

Studie „Einfluss einer Nährstoffkombination mit rot fermentiertem Reis bei Probanden mit erhöhten Blutfetten“	
Case-Report-Form	Basisuntersuchung
CRF_t₀	Datum: _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _

>> vom Prüfer auszufüllen <<	
Anthropometrische Daten	
Körpergewicht (aktuell)	_ _ _ _ kg
Taillenumfang*	_ _ _ _ cm
Hüftumfang**	_ _ _ _ cm
Blutdruck***	_ _ _ _ / _ _ _ _ :
Puls***	_ _ _ /min

* Die Messung des Taillenumfanges erfolgt am stehenden Probanden mit einem Maßband in der Mitte zwischen dem unteren Rippenbogen und dem oberen Beckenkamm.

** Die Messung des Hüftumfanges erfolgt an der breitesten Stelle der Hüften.

*** Blutdruck und Puls werden nach einer kurzen Ruhepause am sitzenden Probanden gemessen.

>> vom Probanden auszufüllen <<	
Fragen Studienbedingungen	
Sind Sie nüchtern?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Zu welcher Uhrzeit haben Sie gestern zuletzt etwas Kalorienhaltiges gegessen und getrunken?Uhr

Fragen zur Einnahme von Medikamenten und Nahrungsergänzungsmitteln	
Hat sich die <u>Medikamenteneinnahme seit dem Screening</u> verändert?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Wenn ja, was hat sich verändert?	
Hat sich die <u>Einnahme der Nahrungsergänzungsmittel seit dem Screening</u> verändert?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Wenn ja, was hat sich verändert?	

Aktueller Gesundheitszustand	
Fühlen Sie sich <u>heute</u> gesund?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein, weil

<p>Hatten Sie innerhalb <u>der letzten 14 Tage</u> Halsschmerzen, Schnupfen oder eine Erkältung oder leiden <u>derzeit</u> darunter?</p>	<p><input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, und zwar</p>
<p>Haben Sie <u>zurzeit</u> andere Beschwerden (z.B. Gelenkschmerzen, Zahnschmerzen) oder Erkrankungen (z.B. Allergie, Asthma, Bronchitis)?</p>	<p><input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, und zwar</p>
Verdauung und Darmfunktion	
<p>Leiden Sie <u>regelmäßig</u> unter Diarrhö (Durchfallerkrankungen)?</p>	<p><input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> seltener <input type="checkbox"/> 1 x pro Monat <input type="checkbox"/> 1 x pro Woche <input type="checkbox"/> mehrmals pro Woche <input type="checkbox"/> keine Angabe</p>
<p>Leiden Sie <u>derzeit</u> an Durchfallerkrankungen?</p>	<p><input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, und zwar</p>
<p>Leiden Sie <u>regelmäßig</u> unter Obstipation (Verstopfung)?</p>	<p><input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> seltener <input type="checkbox"/> 1 x pro Monat <input type="checkbox"/> 1 x pro Woche <input type="checkbox"/> mehrmals pro Woche <input type="checkbox"/> keine Angabe</p>
<p>Leiden Sie <u>regelmäßig</u> unter Flatulenz (Blähungen)?</p>	<p><input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> seltener <input type="checkbox"/> 1 x pro Monat <input type="checkbox"/> 1 x pro Woche <input type="checkbox"/> mehrmals pro Woche <input type="checkbox"/> keine Angabe</p>

	0	1	2	3	4	5	6	7	Minuten	Stunden
Judo, Karate										
Fußball										
Handball										
Sonstiges										

Fragen zum Ernährungsverhalten	
<p>Haben Sie seit dem Screening Ihre Ernährung verändert?</p>	<p><input type="checkbox"/> nein</p> <p><input type="checkbox"/> ja, und zwar</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Diät zur Gewichtsreduktion <input type="checkbox"/> fett-/ und cholesterinreduzierte Diät <input type="checkbox"/> kochsalzarme Diät <input type="checkbox"/> Sonstiges

**Herzlichen Dank
für Ihre Teilnahme!**

**A5: Probandenfragebogen zur Zwischen- bzw. Abschlussuntersuchung; CRF t₆
bzw. CRF t₁₂**

Studie „Einfluss einer Nährstoffkombination mit rot fermentiertem Reis bei Probanden mit erhöhten Blutfetten“	
Case-Report-Form	Zwischenuntersuchung (bzw. Abschlussuntersuchung)
CRF_t₆ bzw. CRF_t₁₂	Datum: _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _

>> vom Prüfer auszufüllen <<	
Anthropometrische Daten	
Körpergewicht (aktuell)	_ _ _ _ kg
Taillenumfang*	_ _ _ _ cm
Hüftumfang**	_ _ _ _ cm
Blutdruck***	_ _ _ _ / _ _ _ _
Puls***	_ _ _ /min

* Die Messung des Taillenumfanges erfolgt am stehenden Probanden mit einem Maßband in der Mitte zwischen dem unteren Rippenbogen und dem oberen Beckenkamm.

** Die Messung des Hüftumfanges erfolgt an der breitesten Stelle der Hüften.

*** Blutdruck und Puls werden nach einer kurzen Ruhepause am sitzenden Probanden gemessen.

>> vom Probanden auszufüllen <<	
Fragen Studienbedingungen	
Sind Sie nüchtern?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Zu welcher Uhrzeit haben Sie gestern zuletzt etwas Kalorienhaltiges gegessen und getrunken?Uhr

Fragen Medikamenteneinnahme	
Hat sich die <u>Medikamenteneinnahme</u> seit der letzten Untersuchung verändert?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Wenn ja, was hat sich verändert?	
Hat sich die Einnahme der <u>Nahrungsergänzungsmittel</u> seit der letzten <u>Untersuchung</u> verändert?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Wenn ja, was hat sich verändert?	

Gesundheitszustand	
Fühlen Sie sich <u>heute</u> gesund?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein, weil

Hatten Sie innerhalb <u>der letzten 14 Tage</u> Halsschmerzen, Schnupfen oder eine Erkältung oder leiden <u>derzeit</u> darunter?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, und zwar
Haben Sie <u>zurzeit</u> andere Beschwerden (z.B. Gelenkschmerzen, Zahnschmerzen) oder Erkrankungen (z.B. Allergie, Asthma, Bronchitis)?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, und zwar
Traten <u>seit der letzten Untersuchung</u> Erkrankungen oder weitere Befindlichkeitsstörungen auf?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, und zwar
Verdauung und Darmfunktion	
Leiden Sie <u>seit der letzten Untersuchung</u> unter Diarrhö (Durchfallerkrankungen)?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> seltener <input type="checkbox"/> 1 x pro Woche <input type="checkbox"/> mehrmals pro Woche <input type="checkbox"/> keine Angabe
Leiden Sie <u>derzeit</u> an Durchfallerkrankungen?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, und zwar
Leiden Sie <u>seit der letzten Untersuchung</u> unter Obstipation (Verstopfung)?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> seltener <input type="checkbox"/> 1 x pro Woche <input type="checkbox"/> mehrmals pro Woche <input type="checkbox"/> keine Angabe
Leiden Sie <u>seit der letzten Untersuchung</u> unter Flatulenz (Blähungen)?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> seltener <input type="checkbox"/> 1 x pro Woche <input type="checkbox"/> mehrmals pro Woche <input type="checkbox"/> keine Angabe

Einige Fragen zum verabreichten Präparat	
Haben Sie jeweils eine Tablette täglich in den vergangenen <u>6 Wochen</u> eingenommen?	<input type="checkbox"/> ja, regelmäßig <input type="checkbox"/> nein, 1-2x pro Woche vergessen <input type="checkbox"/> nein, 3-4x pro Woche vergessen <input type="checkbox"/> nein, >4x pro Woche vergessen
Haben Sie die Tablette immer abends eingenommen?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein, überwiegend mittags <input type="checkbox"/> nein, überwiegend morgens <input type="checkbox"/> nein, wechselnd
Hatten Sie grundsätzlich Schwierigkeiten, die Präparate zu verzehren?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Worin bestanden die Probleme mit der Tablette? <i>(mehrere Antworten möglich)</i>	<input type="checkbox"/> Größe der Tablette <input type="checkbox"/> Menge der Tabletten <input type="checkbox"/> Aufstoßen <input type="checkbox"/> Sonstiges
Sind bei Ihnen <u>seit der letzten Untersuchung</u> Beschwerden (z.B. Übelkeit, Blähungen, Durchfälle, Völlegefühl) aufgetreten, die Sie auf die Präparate zurückführen?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> ich weiß nicht
Welche Beschwerden? <i>(mehrere Antworten möglich)</i>	<input type="checkbox"/> Blähungen <input type="checkbox"/> Durchfall <input type="checkbox"/> Verstopfung <input type="checkbox"/> Völlegefühl <input type="checkbox"/> Übelkeit <input type="checkbox"/> Aufstoßen <input type="checkbox"/> Sonstiges

	0	1	2	3	4	5	6	7	Minuten	Stunden
Judo, Karate										
Fußball										
Handball										
Sport-DVD										
Sonstiges										

Fragen zum Ernährungsverhalten

Haben Sie seit der letzten Untersuchung Ihre Ernährung verändert?

- nein
- ja, und zwar
 - Diät zur Gewichtsreduktion
 - fett-/ und cholesterinreduzierte Diät
 - kochsalzarme Diät
 - Sonstiges

**Herzlichen Dank
für Ihre Teilnahme!**

A6: 3-Tage-Ernährungsprotokoll

Hinweise zur Erstellung eines Ernährungsprotokolls

- Bitte führen Sie das Ernährungsprotokoll über **3 Tage**
- **2 übliche Wochentage** und **1 Tag am Wochenende**:
Donnerstag, Freitag, Samstag oder
Sonntag, Montag, Dienstag
- **Ändern** Sie in diesem Zeitraum ihre **üblichen Ernährungsgewohnheiten nicht**
- Wiegen Sie sich am ersten und letzten Tag des Protokolls
- Erfassen Sie in diesem Zeitraum **alles**, was Sie essen und trinken (auch Bonbons usw.)
- Tragen Sie, wenn möglich, alle Lebensmittel **sofort** in Ihr Protokoll ein, vermeiden Sie es, Ihre Angaben abends nachzutragen
- Angabe der Lebensmittelmengen in **Haushaltsmaßen** und/oder **Gramm**
z. B. Teelöffel, Esslöffel, Tasse, Becher, Portion
- Bei abgepackten Lebensmitteln oder **Fertigprodukten** bitte den **Hersteller** (Marke, Firma) und die Menge in Gramm angeben (Jogurt, Pizza, Konserven, Abtropfgewicht...)
- Achten Sie auf den **Fettgehalt** der Lebensmittel (z. B. Milch 1,5% oder 3,5%)

Beispiel

Tag: 1 Montag		Datum: 15.04.2000		Gewicht: 88 kg	
Uhrzeit/Ort (Eßplatz):	Menge (Gramm od. Haushaltsmaße):	Lebensmittel/Getränk:	Grund/Anlaß:		
7.30' zu Hause, Küche	1 Becher (200 ml)	Kaffee			
	1 geh. TL	Zucker			
	1	Brötchen	Gewohnheit		
	1 gestrichener EL	Margarine			
	1 Scheibe	Mortadella			
	1 Scheibe	Gouda (45% F. i. Tr.)			
10.00' Büro, Arb.platz	1	Banane	Hunger		
	1 Glas	Apfelsaftschorle			
12.30' Kantine	1	Schweineschnitzel paniert, gebraten	Hunger		
	1 EL	Sonnenblumenöl			
	3 kleine	Kartoffeln			
	1 Portion	Blumenkohl			
	2 Soßenkellen	Holländische Soße			
	1 Portion	Schokopudding			
	1 Glas	Cola			
16.00' zu Hause, WZ	1 Stück	Marmorkuchen	Lust auf Süßes		
	1	Waffel			
	2 Tassen	Kaffee mit Milch (3,5 F.)			
19.00' zu Hause, WZ	2 Stück	Pizza (Hackfleisch)	Gäste zum Abendessen		
	1 Portion	Salat (Gurke, Tomate, Eisberg, Mais, Zwiebel)			
		Essig/Öl			
	1 Flasche (0,33l)	Bier			
21.00 – 23.30	1 kleine Tüte (75g)	Kartoffelchips	s.o.		
	½ Tafel (ca. 50 g)	Schokolade			
	1 Flasche (0,7l)	Mineralwasser			

Studie „Einfluss einer Nährstoffkombination mit rot fermentiertem Reis bei Probanden mit erhöhten Blutfetten“			
3-Tage-Ernährungsprotokoll			
3-T-EP_t0		Datum: _ _ _ _ _ _ _ _ _	
Name:			
Tag 1		Datum:	
Größe (m):		Gewicht (kg):	
Uhrzeit	Menge (Gramm, Haus- haltsmaße)	Lebensmittel, Getränk	Ort und Dauer der Nahrungsaufnahme

A7: PROCAM-Score

PROCAM Score (für Männer und Frauen, aus dem Weibull Modell abgeleitet)

LDL-Cholesterin (mg/dL)		HDL-Cholesterin (mg/dL)	
≤ 100 = 0 Punkte	146–150 = 10 Punkte	≤ 35 = 11 Punkte	46–47 = 5 Punkte
101–105 = 1 Punkt	151–155 = 11 Punkte	36–37 = 10 Punkte	48–49 = 4 Punkte
106–110 = 2 Punkte	156–160 = 12 Punkte	38–39 = 9 Punkte	50–51 = 3 Punkte
111–115 = 3 Punkte	161–165 = 13 Punkte	40–41 = 8 Punkte	52–53 = 2 Punkte
116–120 = 4 Punkte	166–170 = 14 Punkte	42–43 = 7 Punkte	54–55 = 1 Punkte
121–125 = 5 Punkte	171–175 = 15 Punkte	44–45 = 6 Punkte	>55 = 0 Punkte
126–130 = 6 Punkte	176–180 = 16 Punkte	Triglyceride (mg/dL)	
131–135 = 7 Punkte	181–185 = 17 Punkte	< 100 = 0 Punkte	150–199 = 3 Punkte
136–140 = 8 Punkte	186–190 = 18 Punkte	100–149 = 2 Punkt	≥ 200 = 4 Punkte
141–145 = 9 Punkte	191–195 = 19 Punkte	Zigarettenrauchen	
Systolischer Blutdruck (mmHg)		Nein	0 Punkte
< 100 = 0 Punkte	150–159 = 5 Punkte	Ja	12 Punkte
100–119 = 1 Punkt	160–169 = 6 Punkte	Positive Familienanamnese: Myokardinfarkt bei Eltern oder Geschwistern vor dem 60. Lebensjahr	
120–129 = 2 Punkte	170–179 = 7 Punkte	Nein	0 Punkte
130–139 = 3 Punkte	≥ 180 = 8 Punkte	Ja	5 Punkte
140–149 = 4 Punkte	Nüchternblutzucker ≥ 120 mg/dL oder diagnostizierter Diabetes mellitus		
Nein		0 Punkte	
Ja (Männer)		9 Punkte	
Ja (Frauen)		11 Punkte	

Summe der Punkte: _____

Abbildung 21: Berechnung des PROCAM-Scores nach dem Weibull-Modell – 1.Schritt (Assmann 2014)

PROCAM Score (für Männer und Frauen, aus dem Weibull Modell abgeleitet)

Männer		Alter (Jahre)	Frauen	
Summe der Punkte			Summe der Punkte	
≤ 71		20–24	≤ 71	
≤ 71		25	≤ 71	
≤ 71		26	≤ 71	
≤ 69 ≥ 70		27	≤ 71	
≤ 67 ≥ 68		28	≤ 71	
≤ 64 ≥ 65		29	≤ 71	
≤ 62 ≥ 63		30	≤ 71	
≤ 60	61–62 ≥ 63	31	≤ 71	
≤ 58	59–67 ≥ 68	32	≤ 71	
≤ 56	57–65 ≥ 66	33	≤ 71	
≤ 54	55–63 ≥ 64	34	≤ 71	
≤ 52	53–62 ≥ 63	35	≤ 71	
≤ 51	52–60 ≥ 61	36	≤ 71	
≤ 49	50–58 ≥ 59	37	≤ 70 ≥ 71	
≤ 48	49–57 ≥ 58	38	≤ 68 ≥ 69	
≤ 46	47–55 ≥ 56	39	≤ 66 ≥ 67	
≤ 45	46–54 ≥ 55	40	≤ 64 ≥ 65	
≤ 43	44–53 ≥ 54	41	≤ 62 ≥ 63	
≤ 42	43–51 ≥ 52	42	≤ 60	61–69 ≥ 70
≤ 41	42–50 ≥ 51	43	≤ 58	59–67 ≥ 68
≤ 39	40–49 ≥ 50	44	≤ 56	57–65 ≥ 66
≤ 38	39–48 ≥ 49	45	≤ 55	56–64 ≥ 65
≤ 37	38–46 ≥ 47	46	≤ 53	54–62 ≥ 63
≤ 36	37–45 ≥ 46	47	≤ 51	52–60 ≥ 61
≤ 35	36–44 ≥ 45	48	≤ 50	51–59 ≥ 60
≤ 34	35–43 ≥ 44	49	≤ 48	49–57 ≥ 58
≤ 33	34–42 ≥ 43	50	≤ 47	48–56 ≥ 57

Männer		Alter (Jahre)	Frauen	
Summe der Punkte			Summe der Punkte	
≤ 32	33–41 ≥ 42	51	≤ 45	46–54 ≥ 55
≤ 31	32–40 ≥ 41	52	≤ 44	45–53 ≥ 54
≤ 30	31–39 ≥ 40	53	≤ 42	43–51 ≥ 52
≤ 29	30–38 ≥ 39	54	≤ 41	42–50 ≥ 51
≤ 28	29–37 ≥ 38	55	≤ 40	41–49 ≥ 50
≤ 27	28–37 ≥ 38	56	≤ 39	40–47 ≥ 48
≤ 26	27–36 ≥ 37	57	≤ 37	38–46 ≥ 47
≤ 26	27–35 ≥ 36	58	≤ 36	37–45 ≥ 46
≤ 25	26–34 ≥ 35	59	≤ 35	36–44 ≥ 45
≤ 24	25–33 ≥ 34	60	≤ 34	35–42 ≥ 43
≤ 23	24–33 ≥ 34	61	≤ 32	33–41 ≥ 42
≤ 22	23–32 ≥ 33	62	≤ 31	32–40 ≥ 41
≤ 22	23–31 ≥ 32	63	≤ 30	31–39 ≥ 40
≤ 21	22–30 ≥ 31	64	≤ 29	30–38 ≥ 39
≤ 20	21–30 ≥ 31	65	≤ 28	29–37 ≥ 38
≤ 20	21–29 ≥ 30	66	≤ 27	28–36 ≥ 37
≤ 19	20–28 ≥ 29	67	≤ 26	27–35 ≥ 36
≤ 18	19–28 ≥ 29	68	≤ 25	26–34 ≥ 35
≤ 17	18–27 ≥ 28	69	≤ 24	25–33 ≥ 34
≤ 17	18–26 ≥ 27	70	≤ 23	24–32 ≥ 33
≤ 16	17–26 ≥ 27	71	≤ 22	23–31 ≥ 32
≤ 16	17–25 ≥ 26	72	≤ 21	22–30 ≥ 31
≤ 15	16–24 ≥ 25	73	≤ 20	21–29 ≥ 30
≤ 14	15–24 ≥ 25	74	≤ 19	20–28 ≥ 29
≤ 14	15–23 ≥ 24	75	≤ 19	20–27 ≥ 28

grün = niedriges Risiko (< 10%) | gelb = mittleres Risiko (10–19%) | rot = hohes Risiko (≥ 20%)

Abbildung 22: Berechnung des PROCAM-Scores nach dem Weibull-Modell – 2.Schritt (Assmann 2014)

A8: Verlauf der anthropometrischen Daten

Tabelle A1: Änderung der anthropometrischen Messgrößen (Gewicht, BMI, Taillen- und Hüftumfang) zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn

Parameter	Studien- woche	Verum-Gruppe (n = 70)	Placebo-Gruppe (n = 72)	p-Wert
Gewicht (kg)	t_0	78,4 ± 16,2	76,6 ± 14,7	0,509†
	t_6	78,6 ± 16,5	77,1 ± 15,1	0,570†
	t_{12}	78,6 ± 16,6	76,8 ± 15,3	0,496†
	p-Wert t_6-t_0	0,215#	0,009#	
	p-Wert $t_{12}-t_6$	0,855#	0,332#	
	p-Wert $t_{12}-t_0$	0,313#	0,723#	
BMI (kg/m ²)	t_0	26,9 ± 4,2	25,9 ± 3,9	0,126†
	t_6	27,0 ± 4,3	26,0 ± 4,1	0,166†
	t_{12}	27,0 ± 4,4	25,9 ± 4,0	0,122†
	p-Wert t_6-t_0	0,191#	0,011#	
	p-Wert $t_{12}-t_6$	0,815#	0,301#	
	p-Wert $t_{12}-t_0$	0,279#	0,839#	
Taillenumfang (cm)	t_0	92,3 ± 12,7	89,5 ± 12,1	0,183†
	t_6	90,8 ± 13,7	88,3 ± 11,9	0,247†
	t_{12}	91,4 ± 13,6	90,5 ± 12,1	0,680†
	p-Wert t_6-t_0	0,015#	0,008#	
	p-Wert $t_{12}-t_6$	0,285#	0,000#	
	p-Wert $t_{12}-t_0$	0,219#	0,107#	
Hüftumfang (cm)	t_0	103,6 ± 9,4	102,4 ± 9,1	0,433†
	t_6	102,5 ± 9,2	101,4 ± 8,1	0,469†
	t_{12}	103,2 ± 10,2	101,7 ± 10,4	0,369†
	p-Wert t_6-t_0	0,110#	0,175#	
	p-Wert $t_{12}-t_6$	0,311#	0,732#	
	p-Wert $t_{12}-t_0$	0,628#	0,298#	

Mittelwert ± Standardabweichung; n: Anzahl der Probanden; BMI: Body-Mass-Index;
 †T-Test für unverbundene Stichproben; # T-Test für verbundene Stichproben

Tabelle A2: Änderung der anthropometrischen Messgrößen (Blutdruck und Puls) zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn

Parameter	Studien- woche	Verum-Gruppe (n = 70)	Placebo-Gruppe (n = 72)	p-Wert
systolischer Blutdruck (mmHg)	t_0	131,2 ± 17,2	130,3 ± 17,3	0,643‡
	t_6	128,4 ± 12,5	128,5 ± 13,7	0,807‡
	t_{12}	126,2 ± 13,9	127,2 ± 15,6	0,840‡
	p-Wert t_6-t_0	0,132◇	0,345◇	
	p-Wert $t_{12}-t_6$	0,109◇	0,356◇	
	p-Wert $t_{12}-t_0$	0,001◇	0,025◇	
diastolischer Blutdruck (mmHg)	t_0	78,7 ± 8,4	80,3 ± 11,9	0,443‡
	t_6	76,5 ± 9,0	78,1 ± 8,9	0,506‡
	t_{12}	75,9 ± 8,4	77,7 ± 10,6	0,303‡
	p-Wert t_6-t_0	0,091◇	0,123◇	
	p-Wert $t_{12}-t_6$	0,552◇	0,839◇	
	p-Wert $t_{12}-t_0$	0,006◇	0,039◇	
Puls (Schläge/min)	t_0	67,9 ± 9,0	68,1 ± 7,1	0,960‡
	t_6	65,1 ± 7,4	66,7 ± 7,0	0,386‡
	t_{12}	67,3 ± 9,2	67,1 ± 9,2	0,883‡
	p-Wert t_6-t_0	0,007◇	0,033◇	
	p-Wert $t_{12}-t_6$	0,062◇	0,685◇	
	p-Wert $t_{12}-t_0$	0,571◇	0,343◇	

Mittelwert ± Standardabweichung; n: Anzahl der Probanden; ‡ Mann-Whitney-U-Test;
◇ Wilcoxon-Test

A9: Aufnahme der Fettsäuren

Tabelle A3: Änderung der Fettsäure-Aufnahme (Teil 1) zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn

	Verum-Gruppe (n = 70)	Placebo-Gruppe (n = 71)	p-Wert
Arachidonsäure (g/Tag)			
EP zu t_0	0,13 ± 0,10	0,15 ± 0,13	0,718‡
EP zu t_{11}	0,18 ± 0,15	0,16 ± 0,11	0,455‡
p-Wert $t_{11}-t_0$	0,021◇	0,565◇	
Stearidonsäure (g/Tag)			
EP zu t_0	0,001 ± 0,008	0,001 ± 0,009	0,575‡
EP zu t_{11}	0,002 ± 0,011	0,001 ± 0,006	0,671‡
p-Wert $t_{11}-t_0$	0,593◇	0,891◇	

Mittelwert ± Standardabweichungen; n: Anzahl der Probanden; EP: Ernährungsprotokoll;
‡ Mann-Whitney-U-Test; ◇ Wilcoxon-Test

Tabelle A4: Änderung der Fettsäure-Aufnahme (Teil 2) zu Studienbeginn (t₀) sowie 6 (t₆) und 12 Wochen (t₁₂) nach Interventionsbeginn

	Verum-Gruppe (n = 70)	Placebo-Gruppe (n = 71)	p-Wert
Eicosapentaensäure (g/Tag)			
EP zu t ₀	0,23 ± 0,39	0,22 ± 0,43	0,764‡
EP zu t ₁₁	0,21 ± 0,32	0,20 ± 0,33	0,745‡
p-Wert t ₁₁ -t ₀	0,604◇	0,463◇	
Docosapentaensäure (g/Tag)			
EP zu t ₀	0,08 ± 0,10	0,07 ± 0,10	0,715‡
EP zu t ₁₁	0,09 ± 0,12	0,08 ± 0,09	0,597‡
p-Wert t ₁₁ -t ₀	0,582◇	0,219◇	
Docosahexaensäure (g/Tag)			
EP zu t ₀	0,28 ± 0,34	0,26 ± 0,38	0,697‡
EP zu t ₁₁	0,31 ± 0,40	0,27 ± 0,29	0,861‡
p-Wert t ₁₁ -t ₀	0,377◇	0,263◇	
α-Linolensäure (g/Tag)			
EP zu t ₀	1,6 ± 1,2	1,3 ± 0,9	0,208‡
EP zu t ₁₁	1,7 ± 1,7	1,3 ± 1,2	0,391‡
p-Wert t ₁₁ -t ₀	0,821◇	0,701◇	
Linolsäure (g/Tag)			
EP zu t ₀	10,0 ± 5,5	9,7 ± 6,1	0,544‡
EP zu t ₁₁	10,2 ± 5,4	9,8 ± 4,1	0,885‡
p-Wert t ₁₁ -t ₀	0,908◇	0,779◇	
gesättigte Fettsäuren (g/Tag)			
EP zu t ₀	32,2 ± 17,2	31,0 ± 15,5	0,586‡
EP zu t ₁₁	32,5 ± 19,5	31,2 ± 13,1	0,686‡
p-Wert t ₁₁ -t ₀	0,975◇	0,608◇	
einfach ungesättigte Fettsäuren (g/Tag)			
EP zu t ₀	24,0 ± 11,4	22,2 ± 10,2	0,247‡
EP zu t ₁₁	25,9 ± 15,1	23,5 ± 8,7	0,612‡
p-Wert t ₁₁ -t ₀	0,353◇	0,583◇	
mehrfach ungesättigte Fettsäuren (g/Tag)			
EP zu t ₀	12,1 ± 6,7	11,2 ± 6,7	0,356‡
EP zu t ₁₁	12,1 ± 6,7	11,6 ± 5,0	0,952‡
p-Wert t ₁₁ -t ₀	0,565◇	0,608◇	

Mittelwert ± Standardabweichungen; n: Anzahl der Probanden; EP: Ernährungsprotokoll; ‡ Mann-Whitney-U-Test; ◇ Wilcoxon-Test

A10: Veränderung der Bewegungsaktivität**Tabelle A5: Veränderung der Bewegungsaktivitäten: Besorgungen/ Einkäufe und regelmäßige Treppennutzung der Verum- und Placebo-Gruppe während der 12-wöchigen Studiendauer**

Studienwoche		abnehmend	unverändert	zunehmend	p-Wert \diamond
Besorgungen/ Einkäufe mit dem Fahrrad oder zu Fuß					
Verum-Gruppe (n = 70)					
Δ t6-t0	Anzahl	7	60	3	0,206
	Anteil	10,0%	85,7%	4,3%	
Δ t12-t6	Anzahl	3	61	6	0,317
	Anteil	4,3%	87,1%	8,6%	
Δ t12-t0	Anzahl	5	61	4	0,739
	Anteil	7,1%	87,1%	5,7%	
Placebo-Gruppe (n = 72)					
Δ t6-t0	Anzahl	4	66	2	0,414
	Anteil	5,6%	91,7%	2,8%	
Δ t12-t6	Anzahl	3	62	7	0,206
	Anteil	4,2%	86,1%	9,7%	
Δ t12-t0	Anzahl	3	64	5	0,480
	Anteil	4,2%	88,9%	6,9%	
Regelmäßige Treppennutzung					
Verum-Gruppe (n = 70)					
Δ t6-t0	Anzahl	8	58	4	0,248
	Anteil	11,4%	82,9%	5,7%	
Δ t12-t6	Anzahl	4	56	10	0,109
	Anteil	5,7%	80,0%	14,3%	
Δ t12-t0	Anzahl	6	56	8	0,593
	Anteil	8,6%	80,0%	11,4%	
Placebo-Gruppe (n = 72)					
Δ t6-t0	Anzahl	7	58	7	1,000
	Anteil	9,7%	80,6%	9,7%	
Δ t12-t6	Anzahl	5	62	5	1,000
	Anteil	6,9%	86,1%	6,9%	
Δ t12-t0	Anzahl	6	60	6	1,000
	Anteil	8,3%	83,3%	8,3%	

n: Anzahl der Probanden; Δ : Veränderung; t₀: Basis-, t₆: Zwischen-, t₁₂: Abschlussuntersuchung;

\diamond Wilcoxon-Test

A11: Sicherheitsparameter

Tabelle A6: Änderungen der Plasma-Creatinin- und Plasma-Creatinkinase-Konzentrationen zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn

Creatinin (mg/dl)	Verum-Gruppe (n = 70)	Placebo-Gruppe (n = 72)	p-Wert
Studien- woche			
t_0 (mg/dl)	0,81 ± 0,13	0,82 ± 0,16	0,971‡
t_6 (mg/dl)	0,82 ± 0,14	0,81 ± 0,16	0,518‡
t_{12} (mg/dl)	0,81 ± 0,15	0,81 ± 0,16	0,875‡
p-Wert t_6-t_0	0,035 ◇	0,308◇	
p-Wert $t_{12}-t_6$	0,081◇	0,461◇	
p-Wert $t_{12}-t_0$	1,000◇	0,642◇	
Δt_6-t_0 (mg/dl)	0,02 ± 0,06	-0,01 ± 0,07	0,036 ‡
$\Delta t_{12}-t_6$ (mg/dl)	-0,01 ± 0,06	0,00 ± 0,07	0,117‡
$\Delta t_{12}-t_0$ (mg/dl)	0,00 ± 0,06	-0,00 ± 0,06	0,602‡
Creatinkinase (U/L)	Verum-Gruppe (n = 70)	Placebo-Gruppe (n = 72)	p-Wert
Studien- woche			
t_0 (U/L)	153,0 ± 97,9	150,1 ± 149,2	0,131‡
t_6 (U/L)	178,5 ± 266,9	127,5 ± 71,9	0,043 ‡
t_{12} (U/L)	152,3 ± 85,4	141,8 ± 97,4	0,271‡
p-Wert t_6-t_0	0,895◇	0,480◇	
p-Wert $t_{12}-t_6$	0,776◇	0,130◇	
p-Wert $t_{12}-t_0$	0,872◇	0,342◇	
Δt_6-t_0 (U/L)	25,4 ± 246,0	-22,6 ± 138,4	0,643‡
$\Delta t_{12}-t_6$ (U/L)	-26,2 ± 250,3	14,3 ± 62,4	0,218‡
$\Delta t_{12}-t_0$ (U/L)	-0,8 ± 85,0	-8,3 ± 145,8	0,382‡

Mittelwert ± Standardabweichung; n: Anzahl der Probanden; Δ : Differenz;
 †T-Test für unverbundene Stichproben; ‡ Mann-Whitney-U-Test;
 ◇ Wilcoxon-Test

Tabelle A7: Änderungen der Plasmakonzentrationen von GOT, GPT und GGT zu Studienbeginn (t₀) sowie 6 (t₆) und 12 Wochen (t₁₂) nach Interventionsbeginn

GOT (U/L) Studien- woche	Verum-Gruppe (n = 70)	Placebo-Gruppe (n = 72)	p-Wert
t ₀ (U/L)	27,4 ± 9,2	26,0 ± 6,4	0,870‡
t ₆ (U/L)	28,2 ± 11,9	26,6 ± 6,6	0,943‡
t ₁₂ (U/L)	28,4 ± 9,5	26,7 ± 6,5	0,318‡
p-Wert t ₆ -t ₀	0,370◇	0,378◇	
p-Wert t ₁₂ -t ₆	0,059◇	0,916◇	
p-Wert t ₁₂ -t ₀	0,049◇	0,193◇	
Δ t ₆ -t ₀ (U/L)	0,8 ± 10,6	0,7 ± 5,4	0,974‡
Δ t ₁₂ -t ₆ (U/L)	0,2 ± 7,6	0,1 ± 4,2	0,161‡
Δ t ₁₂ -t ₀ (U/L)	1,0 ± 8,3	0,7 ± 4,8	0,533‡

GPT (U/L) Studien- woche	Verum-Gruppe (n = 70)	Placebo-Gruppe (n = 72)	p-Wert
t ₀ (U/L)	32,5 ± 44,2	26,7 ± 11,3	0,618‡
t ₆ (U/L)	28,9 ± 13,6	28,5 ± 12,6	0,977‡
t ₁₂ (U/L)	28,6 ± 12,1	26,6 ± 11,2	0,346‡
p-Wert t ₆ -t ₀	0,151◇	0,143◇	
p-Wert t ₁₂ -t ₆	0,890◇	0,155◇	
p-Wert t ₁₂ -t ₀	0,100◇	0,840◇	
Δ t ₆ -t ₀ (U/L)	-3,6 ± 44,0	1,7 ± 8,0	0,928‡
Δ t ₁₂ -t ₆ (U/L)	-0,3 ± 8,6	-1,8 ± 8,4	0,264‡
Δ t ₁₂ -t ₀ (U/L)	-3,9 ± 43,7	-0,1 ± 6,6	0,287‡

GGT (U/L) Studien- woche	Verum-Gruppe (n = 70)	Placebo-Gruppe (n = 72)	p-Wert
t ₀ (U/L)	34,8 ± 51,3	31,9 ± 23,4	0,524‡
t ₆ (U/L)	30,2 ± 25,0	32,3 ± 22,0	0,972‡
t ₁₂ (U/L)	30,3 ± 21,5	30,9 ± 21,8	0,596‡
p-Wert t ₆ -t ₀	0,445◇	0,599◇	
p-Wert t ₁₂ -t ₆	0,763◇	0,039◇	
p-Wert t ₁₂ -t ₀	0,670◇	0,104◇	
Δ t ₆ -t ₀ (U/L)	-4,6 ± 45,4	0,4 ± 7,6	0,367‡
Δ t ₁₂ -t ₆ (U/L)	0,1 ± 11,3	-1,4 ± 7,7	0,131‡
Δ t ₁₂ -t ₀ (U/L)	-4,5 ± 48,4	-1,0 ± 7,8	0,159‡

Mittelwert ± Standardabweichung; n: Anzahl der Probanden; Δ: Differenz;
‡ Mann-Whitney-U-Test; ◇ Wilcoxon-Test

Tabelle A8: Änderung der Plasmakonzentrationen von Harnsäure und vom immunologischen Parameter hsCRP zu Studienbeginn (t_0) sowie 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn

Harnsäure (mg/dl) Studien- woche	Verum-Gruppe (n = 70)	Placebo-Gruppe (n = 72)	p-Wert
t_0 (mg/dl)	5,63 ± 1,28	5,30 ± 1,47	0,068‡
t_6 (mg/dl)	5,56 ± 1,30	5,23 ± 1,46	0,156‡
t_{12} (mg/dl)	5,52 ± 1,27	5,26 ± 1,47	0,253‡
p-Wert t_6-t_0	0,180◇	0,554◇	
p-Wert $t_{12}-t_6$	0,487#	0,707#	
p-Wert $t_{12}-t_0$	0,174◇	0,573◇	
Δt_6-t_0 (mg/dl)	-0,07 ± 0,49	-0,06 ± 0,64	0,745‡
$\Delta t_{12}-t_6$ (mg/dl)	-0,04 ± 0,52	0,02 ± 0,53	0,448‡
$\Delta t_{12}-t_0$ (mg/dl)	-0,11 ± 0,54	-0,04 ± 0,64	0,553‡

hsCRP (mg/l) Studien- woche	Verum-Gruppe (n = 70)	Placebo-Gruppe (n = 72)	p-Wert
t_0 (mg/dl)	1,76 ± 1,97	1,42 ± 1,68	0,433‡
t_6 (mg/dl)	1,46 ± 1,63	1,60 ± 2,82	0,306‡
t_{12} (mg/dl)	1,90 ± 2,31	1,51 ± 2,26	0,540‡
p-Wert t_6-t_0	0,020 ◇	0,934◇	
p-Wert $t_{12}-t_6$	0,199◇	0,972◇	
p-Wert $t_{12}-t_0$	0,945◇	0,915◇	
Δt_6-t_0 (mg/dl)	-0,31 ± 1,34	0,18 ± 2,95	0,062‡
$\Delta t_{12}-t_6$ (mg/dl)	0,44 ± 1,98	-0,09 ± 3,37	0,484‡
$\Delta t_{12}-t_0$ (mg/dl)	0,14 ± 2,02	0,09 ± 2,37	0,824‡

Mittelwert ± Standardabweichung; n: Anzahl der Probanden; hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein; Δ : Differenz; †T-Test für unverbundene Stichproben; ‡ Mann-Whitney-U-Test; # T-Test für verbundene Stichproben; ◇ Wilcoxon-Test

A12: Verträglichkeit der Studienpräparate**Tabelle A9: Angaben zur Art und Häufigkeit von gastrointestinalen Beschwerden 6 Wochen nach Interventionsbeginn (t₆)**

	Verum-Gruppe		Placebo-Gruppe		p-Wert*
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	
Blähungen					
ja	9	12,9%	5	6,9%	0,237
nein	61	87,1%	67	93,1%	
Durchfall					
ja	2	2,9%	2	2,8%	0,977
nein	68	97,1%	70	97,2%	
Verstopfung					
ja	1	1,4%	0	0,0%	0,309
nein	69	98,6%	72	100,0%	
Völlegefühl					
ja	2	2,9%	0	0,0%	0,149
nein	68	97,1%	72	100,0%	
Übelkeit					
ja	0	0,0%	0	0,0%	n.s.
nein	70	100,0%	72	100,0%	
Aufstoßen					
ja	2	2,9%	1	1,4%	0,543
nein	68	97,1%	71	98,6%	
sonstiges					
ja	1	1,4%	3	4,2%	0,324
nein	69	98,6%	69	95,8%	

*Chi²-Test nach Pearson; n.s.: nicht signifikant

Tabelle A10: Angaben zur Art und Häufigkeit von gastrointestinalen Beschwerden 12 Wochen nach Interventionsbeginn (t₁₂)

	Verum-Gruppe		Placebo-Gruppe		p-Wert*
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	
Blähungen					
ja	9	12,9%	6	8,3%	0,381
nein	61	87,1%	66	91,7%	
Durchfall					
ja	1	1,4%	3	4,2%	0,324
nein	69	98,6%	69	95,8%	
Verstopfung					
ja	2	2,9%	1	1,4%	0,543
nein	68	97,1%	71	98,6%	
Völlegefühl					
ja	2	2,9%	1	1,4%	0,543
nein	68	97,1%	71	98,6%	
Übelkeit					
ja	0	0,0%	0	0,0%	n.s.
nein	70	100,0%	72	100,0%	
Aufstoßen					
ja	4	5,7%	0	0,0%	0,040
nein	66	94,3%	72	100,0%	
sonstiges					
ja	1	1,4%	2	2,8%	0,576
nein	69	98,6%	70	97,2%	

*Chi²-Test nach Pearson; n.s.: nicht signifikant

Tabelle A11: Angaben von gastrointestinalen Beschwerden unter „sonstiges“ im CRF_{t6} und CRF_{t12}

	Verum-Gruppe	Placebo-Gruppe
CRF_{t6}	sehr fester Stuhlgang	häufiger Stuhlgang (2-3-mal) leichte Bauchschmerzen ständiges Hungergefühl und unkontrolliertes Schwitzen Probleme mit den Zähnen
CRF_{t12}	harter Stuhlgang	ständiger Heißhunger und Hitzewallungen 2-3x am Tag Stuhlgang

CRF: Case Report Form (Prüfbogen); t₆: Zwischen-, t₁₂: Abschlussuntersuchung

Tabelle A12: Anzahl und Häufigkeiten der Antwort zur Frage „Fühlen Sie sich heute gesund?“ zu Studienbeginn (t₀) sowie 6 (t₆) und 12 Wochen (t₁₂) nach Interventionsbeginn

Fühlen Sie sich heute gesund?					
	Verum-Gruppe		Placebo-Gruppe		p-Wert*
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	
Basisuntersuchung t₀					
ja	67	95,7%	69	95,8%	0,972
nein	3	4,3%	3	4,2%	
Zwischenuntersuchung t₆					
ja	63	90,0%	67	93,1%	0,482
nein	6	8,6%	4	5,6%	
keine Angabe	1	1,4%	1	1,4%	
Abschlussuntersuchung t₁₂					
ja	62	88,6%	67	93,1%	0,473
nein	7	10,0%	5	6,9%	
keine Angabe	1	1,4%	0	0,0%	

*Chi²-Test nach Pearson

Tabelle A13: Gründe für „Fühle mich nicht gesund, weil...“ zu Studienbeginn (t₀) sowie 6 (t₆) und 12 Wochen (t₁₂) nach Interventionsbeginn

Fühle mich nicht gesund, weil ...	
Verum-Gruppe	Placebo-Gruppe
Basisuntersuchung t₀	
Erkältung	erkältet, Kehlkopfentzündung
hatte kleinen Infekt	Kreislaufprobleme, weil nüchtern
leichte Kopfschmerzen	momentan Desensibilisierung Heuschnupfen
Zwischenuntersuchung t₆	
bakterieller Infekt	Arthrose
Beschwerden im Knie und Rücken	Grippe, Bronchitis
Erkältung	Kopfschmerzen
etwas flau im Magen	stark erkältet
Halsweh	
Knie- /Rückenschmerzen, Tinnitus	
Abschlussuntersuchung t₁₂	
Erkältung	erkältet
Erkältung seit 5 Tagen	leichte Erkältung
Grippaler Infekt	Schwindel (wenig Schlaf, nichts gegessen)
Kniebeschwerden links	
leichte Migräne	
Rückenschmerzen	

Tabelle A14: Anzahl und Häufigkeiten der Antwort zur Frage „Sind innerhalb der letzten 14 Tage akute Erkrankungen aufgetreten?“ zu Studienbeginn (t₀) sowie 6 (t₆) und 12 Wochen (t₁₂) nach Interventionsbeginn

Sind innerhalb der letzten 14 Tage akute Erkrankungen aufgetreten?					
	Verum-Gruppe		Placebo-Gruppe		p-Wert*
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	
Basisuntersuchung t₀					
nein	60	85,7%	65	90,3%	0,402
ja	10	14,3%	7	9,7%	
Zwischenuntersuchung t₆					
nein	62	88,6%	57	79,2%	0,080
ja	7	10,0%	15	20,8%	
keine Angabe	1	1,4%	0	0,0%	
Abschlussuntersuchung t₁₂					
nein	58	82,9%	60	83,3%	0,940
ja	12	17,1%	12	16,7%	

*Chi²-Test nach Pearson

Tabelle A15: Akute Erkrankungen zu Studienbeginn (t₀) sowie 6 (t₆) und 12 Wochen (t₁₂) nach Interventionsbeginn

Akute Erkrankungen innerhalb der letzten 14 Tage:	
Verum-Gruppe	Placebo-Gruppe
Basisuntersuchung t₀	
Asthma+ Co.	Bronchitis (fast überstanden)
Bronchitis vor 2 Wochen	Halsschmerzen (leichte Erkältung)
Erkältung	Halsschmerzen, Kopfschmerzen
Halsschmerzen, Schnupfen, Husten	leichte Erkältung
kleiner Infekt	leichte Halsschmerzen
leichter Schnupfen	
Schnupfen	
schwerer Infekt, bakteriell, Bronchitis, Nasennebenhöhlen mit Antibiotikaeinnahme	
Zwischenuntersuchung t₆	
Erkältung	akut: Schnupfen, Kopfschmerzen
ganz leichte Erkältung momentan	Halsschmerzen, Schnupfen
Halsschmerzen, Schnupfen	Halsschmerzen, Schnupfen, Bronchitis
Schnupfen	Virusinfektion, z.Zt. schon Ok
Schnupfen, Halskratzen – alles leicht	leichte Erkältung in der Zeit
	leichte Halsschmerzen gestern Morgen
	leichte Halsschmerzen, gelegentlich Schnupfen
	letzte Woche, jetzt wieder gesund
	Magen-Darm-Beschwerden (ca. 3 Tage lang)
	Rachenkatarrh
	Schnupfen
	Schnupfen, Halsschmerzen abklingend
Abschlussuntersuchung t₁₂	
starke Erkältung; zurzeit leichter Schnupfen	Erkältet
Erkältung	Erkältung
Erkältung, Halsschmerzen, Schnupfen	Erkältung mit Halsschmerzen und leichtem Schnupfen
grippaler Infekt	Halsschmerzen, Erkältung
Hals- und Ohrenscherzen, Schnupfen	Halsschmerzen, Schnupfen
Halskratzen, häufiges Räuspern	Husten
Husten	Kurz leichte Halsschmerzen am letzten Montagmorgen
Husten, Schnupfen	minimal Nase zu (kann auch allergisch sein)
Schnupfen	vor 5 Tagen Erkältung mit Hals- und Gliederschmerzen
Schnupfen, Erkältung	
Schnupfen, Husten	

Tabelle A16: Anzahl und Häufigkeiten zu „Beschwerden wie Zahn-, oder Gelenkschmerzen oder Asthma, Bronchitis“ zu Studienbeginn (t₀) sowie 6 (t₆) und 12 Wochen (t₁₂) nach Interventionsbeginn

Beschwerden wie Zahn-, oder Gelenkschmerzen oder Asthma, Bronchitis?					
	Verum-Gruppe		Placebo-Gruppe		p-Wert*
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	
Basisuntersuchung t₀					
nein	58	82,9%	56	77,8%	0,339
ja	12	17,1%	14	19,4%	
keine Angabe	0	0,0%	2	2,8%	
Zwischenuntersuchung t₆					
nein	59	84,3%	53	73,6%	0,167
ja	11	15,7%	17	23,6%	
keine Angabe	0	0,0%	2	2,8%	
Abschlussuntersuchung t₁₂					
nein	58	82,9%	51	70,8%	0,090
ja	12	17,1%	21	29,2%	

*Chi²-Test nach Pearson

Tabelle A17: Beschwerden wie Zahn-, oder Gelenkschmerzen oder Asthma, Bronchitis zu Studienbeginn (t₀)

Beschwerden wie Zahn-, oder Gelenkschmerzen oder Asthma, Bronchitis:	
Verum-Gruppe	Placebo-Gruppe
Basisuntersuchung t₀	
2 Tage Schmerzen im Oberbauch & beim Atmen im Zwerchfell	Arthrose
Altersbedingte Gelenkschmerzen	Arthrosen im Bein (Tarsal, Coxa, Gonarthrose)
Asthma	Asthma, allergisch bedingt
Eingeschränkte Lungenfunktion (chronisch)	Asthma, Haut
Gelenkschmerzen, noch leichter Husten	Asthma, Rückenschmerzen
Gelenkschmerzen	Gelenke (immer mäßige Beschwerden)
Knie- und Muskelschmerzen	Gelenkschmerzen, Arthrose – feuchtes Wetter
Knie, Finger	Hin und wieder – wetterbedingt
linker Arm	Insektenstich mit Rötungen und Schwellungen am Fußgelenk und Mittelfuß (Cortisolsalbe)
Rückenschmerzen, Kniegelenke	Rückenschmerzen
Schulter Schmerzen rechts	rechtes Schultergelenk
Zahnschmerzen wegen Zahntfernung letzten Donnerstag	Linker Ringfinger Probleme mit dem Gelenk (Arzttermin steht bevor)
	Sehnenscheidenentzündung und Fersensporn
	unregelmäßig (Hüfte und Rücken)
	Zahnschmerzen leicht

Tabelle A18: Beschwerden wie Zahn-, oder Gelenkschmerzen oder Asthma, Bronchitis 6 (t₆) und 12 Wochen (t₁₂) nach Interventionsbeginn

Beschwerden wie Zahn-, oder Gelenkschmerzen oder Asthma, Bronchitis:	
Verum-Gruppe	Placebo-Gruppe
Zwischenuntersuchung t₆	
Asthma	Arthrose Sprunggelenk, Knie, Hüfte rechts
Asthma, Bronchitis chronisch	Beschwerden nach Sturz
Arthrose in Händen und Wirbelsäule	Bronchitis, Allergie: Birke, Haselnuss
Gelenke	Druck im Magen/ Speiseröhre/ Brustbereich
Gelenkschmerzen	es zwickt im Knie
Gelenkschmerzen, Oberschenkel, evtl. Überlastung durch Sport	Morton Neuroma, Fersensporen, Sehnenscheidenentzündung
Knie - Meniskus rechts	Hausstaub
nach Zahnentfernung und Kieferentzündung	Hüfte
Schulter (Umzug – viel getragen)	Knie, Arthrose wie immer, HWS Kniebeschwerden Gelenkschmerzen Neurodermitis Rücken Rückenschmerzen (Hexenschuss)
Abschlussuntersuchung t₁₂	
Allergie	Allergie, Asthma chronisch
Arthrose HWS, BWS, Prostration + Prolaps HWS	Arthrose
Asthma	Asthma (siehe Screening)
Bronchitis (latent, seit 20 Jahren)	Gelenkschmerzen
gelegentlich Gelenkschmerzen	Gelenkschmerzen
Gelenkschmerzen (Beine/Rücken)	Gelenkschmerzen, Bronchitis
Kniebeschwerden, Gonarthrose links, Knorpel-, Gelenkentzündung, Meniskus	noch etwas Gelenkschmerzen im rechten Handgelenk bei Druck
Knieprobleme	Kniescherzen, ca. anderthalb Wochen
leichte Rückenschmerzen	leichte Knieschmerzen (feuchtes Wetter)
Muskel-, Bänder-, Knieschmerzen	Lendenwirbelsäule, Hüfte
Rückenschmerzen BWS 12, Rippenansatz	meine Arthrosen... Nackenschmerz Heuschnupfen Pollenallergie Rückenschmerzen Sehnenscheidenentzündung, Morton Neurom Zerrung Brustmuskel

Tabelle A19: Anzahl und Häufigkeiten zu „Erkrankungen oder Befindlichkeitsstörungen seit der letzten Untersuchung“ 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn

Unerwünschte Ereignisse unabhängig von Studie seit letzter Untersuchung?					
	Verum-Gruppe		Placebo-Gruppe		p-Wert*
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	
Zwischenuntersuchung t_6					
nein	54	77,1%	65	90,3%	0,102
ja	13	18,6%	6	8,3%	
keine Angabe	3	4,3%	1	1,4%	
Abschlussuntersuchung t_{12}					
nein	65	86,1%	63	87,5%	0,284
ja	5	11,1%	9	12,5%	

*Chi²-Test nach Pearson

Tabelle A20: Erkrankungen oder Befindlichkeitsstörungen seit der letzten Untersuchung 6 (t_6) und 12 Wochen (t_{12}) nach Interventionsbeginn

Erkrankungen oder Befindlichkeitsstörungen seit letzter Untersuchung	
Verum-Gruppe	Placebo-Gruppe
Zwischenuntersuchung t_6	
an einem Abend frösteln und dann starke Kopfschmerzen	Erkältung ohne Fieber
Bakterieller Infekt	Grippe, Bronchitis, Pollenallergie, Erkältung
Blasenentzündung	häufige Magenschmerzen im September
Erkältung	Herzjagen, vor allem abends nach Einnahme
Erkältung, ca. 1 Woche	Längere Erkältung
Grippaler Infekt, Erkältung	Schnupfen
leichte Sinusitis (Nasennebenhöhlenentzündung), ca. 2 Wochen	
mehr Stress	
Antibiotikaeinnahme	
sehr trockener Mund, Kratzen im Hals	
Starke Erkältung	
Vereiterung, Zahnentfernung	
Zunahme von Rückenschmerz/Knieschmerz	
Abschlussuntersuchung t_{12}	
Bauchschmerzen (leicht)	Zerrung Brustmuskel
Erkältung	Blasenstörung
Mittelohrentzündung, Lungenentzündung	depressive Phase
Mundtrockenheit	Erkältung
	Fieberhafter Infekt
	Gewichtszunahme, verstärkter Körpergeruch
	Magenschmerzen

A13: Akzeptanz der Studienpräparate

Tabelle A21: Angaben zu Schwierigkeiten bei der Einnahme der Prüfpräparate 6 (t₆) nach Interventionsbeginn

	Verum-Gruppe		Placebo-Gruppe		p-Wert*
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	
Geschmack					
ja	0	0,0%	0	0,0%	n.s.
nein	70	100,0%	72	100,0%	
Nachgeschmack					
ja	0	0,0%	1	1,4%	0,322
nein	70	100,0%	71	98,6%	
Größe der Tablette					
ja	5	7,1%	6	8,3%	0,791
nein	65	92,9%	66	91,7%	
Menge der Tablette					
ja	0	0,0%	0	0,0%	n.s.
nein	70	100,0%	72	100,0%	
sonstiges					
ja	1	1,4%	4	5,6%	0,182
nein	69	98,6%	68	94,4%	

*Chi²-Test nach Pearson; n.s. = nicht signifikant

Tabelle A22: Angaben zu Schwierigkeiten bei der Einnahme der Prüfpräparate 12 (t₁₂) nach Interventionsbeginn

	Verum-Gruppe		Placebo-Gruppe		p-Wert*
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	
Geschmack					
ja	0	0,0%	0	0,0%	n.s.
nein	70	100,0%	72	100,0%	
Nachgeschmack					
ja	1	1,4%	1	1,4%	0,984
nein	69	98,6%	71	98,6%	
Größe der Tablette					
ja	7	10,0%	7	9,7%	0,956
nein	63	90,0%	65	90,3%	
Menge der Tablette					
ja	0	0,0%	0	0,0%	n.s.
nein	70	100,0%	72	100,0%	
sonstiges					
ja	2	2,9%	2	2,8%	0,977
nein	68	97,1%	70	97,2%	

*Chi²-Test nach Pearson; n.s. = nicht signifikant

Tabelle A23: Angaben von Schwierigkeiten bei der Präparateinnahme unter „sonstiges“ im CRF_t₆ und CRF_t₁₂

	Verum-Gruppe	Placebo-Gruppe
CRF_t₆	sehr trockener Mund	raue Beschichtung der Tablette (bessere Einnahme durch glatte Oberfläche)
	Kratzen im Hals	Tablette zu „trocken“ Tabletten rutschen nicht gut und blieben im Hals stecken
CRF_t₁₂	Mundtrockenheit	raue Oberfläche der Tablette
	Tablette ist rau und groß	

CRF: Case Report Form (Prüfbogen); t₆: Zwischen-, t₁₂: Abschlussuntersuchung

A14: Umrechnungstabelle für Cholesterolverte von mg/dl in mmol/l

Tabelle A24: Umrechnungstabelle für Cholesterolverte von mg/dl in mmol/l

Umrechnungsfaktor: 0,02586	
mg/dl	mmol/l
160,00	4,14
220,00	5,69

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Tina Heinz
Geburtsdatum: 11.06.1985
Geburtsort: Rodewisch

Schulausbildung

1996-2004 **Allgemeine Hochschulreife am Johann- Heinrich- Pestalozzi Gymnasium** in Rodewisch

Studium

10/2005-09/2008 **Studium an der Staatlichen Studienakademie Thüringen-Berufsakademie Eisenach**
Dualer Studiengang: Groß- und Einzelhandel
Praxispartner: HEINZ GmbH – Ihr Fachhändler für Dach+Fassade
09.09.2008: Abschluss als Diplom-Betriebswirtin

10/2008-03/2014 **Studium der Ernährungswissenschaften an der Friedrich-Schiller-Universität, Jena**
Diplomarbeit absolviert am Lehrstuhl für Humanernährung, FSU Jena
06.03.2014: Abschluss als Diplom-Ernährungswissenschaftlerin

Promotion/ Berufserfahrung

seit 06/2014 **Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Leibniz Universität Hannover**
Institut für Lebensmittelwissenschaft und Humanernährung
Abteilung Ernährungsphysiologie und Humanernährung

seit 05/2015 **Promotionsstudentin an der Leibniz Universität Hannover**
Institut für Lebensmittelwissenschaft und Humanernährung
Abteilung Ernährungsphysiologie und Humanernährung

Publikationsverzeichnis

Heinz, T; Schuchardt, JP; Möller, K; Hadji, P; Hahn, A (2016): Low daily dose of 3 mg monacolin K from RYR reduces the concentration of LDL-C in a randomized, placebo-controlled intervention. In: *Nutr Res* 36 (10), S. 1162-1170. DOI: 10.1016/j.nutres.2016.07.005

Danksagung

Allen voran gilt mein besonderer Dank Prof. Dr. Andreas Hahn für die Möglichkeit meine Dissertation am Institut für Lebensmittelwissenschaft und Humanernährung der Leibniz Universität Hannover zu schreiben. Ich bedanke mich für die Themenstellung, seine fachliche Anleitung, das entgegengebrachte Vertrauen und seine wertvolle Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Vielen herzlichen Dank an meinen Zweitgutachter Prof. Dr. Dr. Berger. Ebenso bedanke ich mich bei Jun.-Prof. Dr. Nehring, der den Prüfungsvorsitz meiner Disputation übernimmt.

Ein großes Dankeschön geht an PD Dr. Jan Philipp Schuchardt für die fachliche Unterstützung, die konstruktive Kritik und die hilfreichen Anregungen sowie Ratschläge.

Mein herzlicher Dank gilt der gesamten Arbeitsgruppe für die persönliche Unterstützung, Hilfsbereitschaft und die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre. Insbesondere danke ich Dr. Inga Schneider, Dr. Katharina Möller und Dr. Isabel Behrendt für den kollegialen Austausch. Vielen Dank an (in alphabetischer Reihenfolge): Sandra Gellert, Theresa Greupner, Dr. Michaela Heinemann, Heike Kohrs, Katharina Mansouri, Josefine Nebel, Kristina Wachau, Gundula Wirries sowie Dr. Janina Willers. Für die Unterstützung während der Studiendurchführung bedanke ich mich bei den wissenschaftlichen Hilfskräften (in alphabetischer Reihenfolge): Jasmin Brockmann, Anne Gingrich, Johanna Hauth, Sabine Riecker, Hilke Marie Schönfeld, Greta Tetemann, Kirsten Tinsen, Marie-Sophie Warms und Lea Weber.

Ich bedanke mich bei Rosalie Ridzewski, Karla Weiske und Anke Wittkopp für das sorgfältige Korrekturlesen meiner Dissertation und die Verbesserungsvorschläge.

Von Herzen danke ich meiner Familie und meinen Freunden für die seelische und moralische Unterstützung. Meinem Freund Stefan Hoerner danke ich für seine grenzenlose Motivation sowie Liebe und für sein beständiges Vertrauen in mich.