



UFOP-SCHRIFTEN | RAPSÖL & ERNÄHRUNG

ABSCHLUSSBERICHT

Interventionsstudie beim Menschen zur Untersuchung von Interaktionen zwischen α -Linolensäure aus Rapsöl und dem Flavonol Quercetin – Effekte auf den n-3-Polyenfettsäurenstatus

Autoren

Dr. Constanze Burak, Prof. Dr. Sarah Egert
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Institut für Ernährungs- und Lebensmittelwissenschaften (IEL)

Abschlussbericht zum ufop Forschungsprojekt

Interventionsstudie beim Menschen zur Untersuchung von Interaktionen zwischen α -Linolensäure aus Rapsöl und dem Flavonol Quercetin – Effekte auf den n-3-Polyenfettsäurenstatus

Dr. Constanze Burak, Prof. Dr. Sarah Egert
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Institut für Ernährungs- und Lebensmittelwissenschaften (IEL)
Ernährungsphysiologie
Nussallee 9
53115 Bonn
Email: s.egert@uni-bonn.de

In Kooperation mit:

Dr. Rolf Fimmers, Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie, Medizinische Fakultät der Universität Bonn, Sigmund-Freud-Straße 25, 53105 Bonn

Prof. Dr. Birgit Stoffel-Wagner, Prof. Dr. Berndt Zur, Universitätsklinikum Bonn, Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie, Zentrallabor, Sigmund-Freud-Straße 25, 53127 Bonn

Prof. Dr. Peter Langguth, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Institut für Pharmazie, Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie, Staudinger Weg 5, 55099 Mainz

Prof. Dr. Siegfried Wolfram, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Institut für Tierernährung und Stoffwechselphysiologie, Hermann-Rodewald-Straße 9, 24118 Kiel

Liste der wichtigsten Publikationen aus diesem Projekt

Burak C: Effects of alpha-linolenic acid and quercetin on n-3 polyunsaturated fatty acid status and cardiovascular disease risk markers in metabolically healthy men and women. Dissertation, Universität Bonn, 2018.

Burak C, Wolffram S, Zur B, Langguth P, Fimmers R, Alteheld B, Stehle P, Egert S: Effect of alpha-linolenic acid in combination with the flavonol quercetin on markers of cardiovascular disease risk in healthy, non-obese adults: a randomized double-blinded placebo-controlled crossover trial. *Nutrition* 2019, 58: 47-56.

Burak C, Wolffram S, Zur B, Langguth P, Fimmers R, Alteheld B, Stehle P, Egert S: Effect of alpha-linolenic acid supplementation in combination with quercetin and conversion to n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in humans: a randomized double-blinded placebo-controlled crossover trial. *British Journal of Nutrition* 2017, 117(5): 698-711.

Burak C, Brüll V, Langguth P, Zimmermann BZ, Stoffel-Wagner B, Sausen U, Stehle P, Wolffram S, Egert S: Higher plasma quercetin levels following oral administration of an onion skin extract compared with pure quercetin dihydrate in humans. *European Journal of Nutrition* 2017, 56(1): 343-353.

Burak C, Wolffram S, Zur B, Langguth P, Alteheld B, Stehle P, Egert S: Interventionsstudie zum Einfluss von alpha-Linolensäure aus Rapsöl und dem Flavonol Quercetin auf die Fettsäurezusammensetzung der Serumphospholipide, Erythrozyten und kardiometabolische Risikomarker bei stoffwechselgesunden Frauen und Männern. *Proceedings of the German Nutrition Society* 2016, 21: 29.

Burak C, Wolffram S, Zur B, Langguth P, Alteheld B, Stehle P, Egert S: Interventionsstudie beim Menschen zur Untersuchung von Interaktion zwischen α -Linolensäure und dem Flavonol Quercetin. *Proceedings of the German Nutrition Society* 2015, 20: 31.

1 Wissenschaftlicher Hintergrund und Zielsetzung

Epidemiologische Studien zeigen mit überzeugender Evidenz, dass eine erhöhte regelmäßige Zufuhr an n-3 Polyenfettsäuren mit einem verminderten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen einhergeht (Delgado-Lista *et al*, 2012; Kromhout, 2012; Mozaffarian *et al*, 2013). Die meisten dieser kardioprotektiven Eigenschaften werden dabei den langkettigen n-3-Fettsäuren Eicosapentaensäure (EPA, C20:5 n-3) und Docosahexaensäure (DHA, C22:6 n-3) zugeschrieben (Rajaram, 2014). Studien, die den Einfluss der α -Linolensäure (ALA, C18:3 n-3) auf kardiovaskuläre Erkrankungen untersucht haben, zeigen uneinheitliche Ergebnisse (Brouwer *et al*, 2004; Geleijnse *et al*, 2010; Pan *et al*, 2012; Wang *et al*, 2006). Jedoch stützen epidemiologische sowie experimentelle und klinische Untersuchungen die Hypothese, dass auch von der pflanzlichen ALA kardioprotektive Effekte beim Menschen ausgehen können (Übersicht in: Barcelo-Coblijn & Murphy, 2009; Geleijnse *et al*, 2010; Mozaffarian, 2005). Bislang ist aber ungeklärt, ob ALA eigene physiologische Wirkungen besitzt oder erst nach Umwandlung in die längerkettigen Derivate EPA und DHA wirksam ist. Viele Befunde deuten darauf hin, dass erst eine Umwandlung in die längerkettigen Derivate mit einer Wirksamkeit verbunden ist. Diese Konversion verläuft jedoch beim Menschen nur mit geringer Effizienz (Konversion von ALA zu EPA ca. 0,6 – 6%, von ALA zu DHA ca. 0 – 0,05%) und wird außerdem von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Hierzu gehören u.a. das Lebensalter und Geschlecht, die nutritive Linolensäurezufuhr sowie die entstehenden Produkte EPA und DHA (Barcelo-Coblijn & Murphy, 2009; Brenna *et al*, 2009; Burdge, 2004; Childs *et al*, 2008; Rajaram, 2014; Stark *et al*, 2008).

Epidemiologische Beobachtungsstudien zeigen sowohl für ALA als auch für das Flavonoid Quercetin eine inverse Assoziation zwischen ihrer nutritiven Zufuhr und der Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen (Geleijnse *et al*, 2010; Hertog *et al*, 1993; Hertog *et al*, 1995). Eine Neuauswertung der Daten der „Lyon Diet Heart Study“ zeigte sowohl für die ALA- als auch für die Kontrollgruppe einen positiven Zusammenhang zwischen dem Weinkonsum und dem EPA-Anteil in den Plasmafettsäuren (de Lorgeril *et al*, 2008). Laut den Autoren ist dieser Effekt vermutlich auf den Ethanolgehalt des Weins oder seinen Gehalt an Polyphenolen zurückzuführen. Eine weitergehende Untersuchung bei gesunden Probanden aus drei europäischen Ländern (Italien, Belgien, England) konnte den Zusammenhang mit dem Weinkonsum bestätigen, wohingegen der Konsum von Bier (polyphenolarm) und Spirituosen (polyphenolfrei) keine Beziehung zum EPA-Gehalt im Plasma und in den Erythrozyten zeigte (di Giuseppe *et al*, 2009). Vermutet wurde daher, dass primär die im Wein enthaltenen Polyphenole mit dem n-3 Fettsäurenstoffwechsel interagieren. Für Flavonoide konnte dies bereits in einer Tiermodeilstudie bestätigt werden. Toufektsian *et al*. (2011) zeigten, dass bei männlichen Wistar-Ratten eine tägliche Gabe von Anthocyanen im Vergleich zur anthocyanfreien Kontrolldiät bei standardisierter Fettsäurezufuhr nach 8 Wochen zu einer signifikanten Steigerung des EPA- und DHA-Anteils in den Plasmafettsäuren führte. In einer weiteren Studie an Ratten führte eine

tägliche Supplementation mit Anthocyanen nach 10 Wochen zu einer Senkung des prozentualen Gehaltes an gesättigten Fettsäuren und zu einer Steigerung des prozentualen Gehaltes mehrfach ungesättigter Fettsäuren im Plasma (Graff *et al*, 2013). Daten aus epidemiologischen und tierexperimentellen Untersuchungen legen also die Vermutung nahe, dass die Konversion der ALA durch gleichzeitige Aufnahme von Flavonoiden gesteigert werden kann. Eines der bedeutendsten Flavonoide in der menschlichen Ernährung ist Quercetin (3,3',4',5,7-Pentahydroxyflavon). Das Flavonol Quercetin kommt allgegenwärtig im Pflanzenreich vor und ist eines der potentesten Antioxidantien pflanzlichen Ursprungs (Crozier *et al*, 2009). Als zugrundeliegender Mechanismus wird vermutet, dass Flavonoide wie Quercetin die Synthese von EPA und DHA aus der Vorstufe ALA steigern. Dies könnte zum Beispiel über eine Steigerung der Genexpression und Aktivität der $\Delta 6$ -Desaturase in der Leber erfolgen. Die Transkription des $\Delta 6$ -Desaturasegens steht unter Kontrolle von PPAR α (Tang *et al*, 2003). Experimentelle Studien zeigen, dass Quercetin mit PPARs (Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptoren) interagiert (Chen *et al*, 2011; Chuang *et al*, 2010a). Es wird daher vermutet, dass Quercetin bzw. in-vivo vorkommende Quercetin-Metabolite über einen PPAR α -abhängigen Signalweg die Aktivität der $\Delta 6$ -Desaturase erhöhen könnten.

Darüber hinaus liefern Tracer-Studien mit stabilen Isotopen Anhaltspunkte dafür, dass die Konversion von ALA zu DHA bei Frauen effizienter abläuft als bei Männern (Burdge *et al*, 2003; Burdge & Wootton, 2002; Emken *et al*, 1994; Hussein *et al*, 2005; Pawlosky *et al*, 2003). Eine mögliche Erklärung liefert der höhere Östrogenspiegel bei Frauen, der für eine vermehrte Expression und Aktivität der Enzyme (u. a. $\Delta 6$ -Desaturase) verantwortlich ist (Kitson 2010). Diese Ergebnisse aus Kurzzeitstudien mit stabilen Isotopen wurden bestätigt durch Childs *et al*. (2008), die ebenfalls Geschlechtsunterschiede nach ALA-Supplementation beim Menschen in einer Langzeitintervention nachweisen konnten.

Mit dem vorliegenden Projekt wurde erstmals beim Menschen untersucht, ob die Konversion der ALA zu den länger-kettigen Derivaten EPA und DHA durch die gleichzeitige Supplementation mit Quercetin gesteigert werden kann. Primäre Zielgrößen waren das Fettsäureprofil der Serumphospholipide und der Erythrozyten. Weiterhin wurde untersucht, ob das Geschlecht einen Einfluss auf die Konversion der ALA bei stoffwechselgesunden Frauen und Männern hat.

2 Material und Methoden

2.1 Probanden

Bei den Probanden handelte es sich um stoffwechselgesunde, nichtrauchende Studierende im Alter zwischen 19 und 35 Jahren der Universität Bonn. Ihre Rekrutierung erfolgte mittels Plakaten und Flyern. Die Studierenden wurden zunächst über die Ziele und Durchführung der Studie detailliert informiert. Im Anschluss durchliefen interessierte Studierende eine ärztliche und allgemeine Untersuchung („Probanden-Screening“). Ausschlusskriterien für eine Studienteilnahme waren u.a.: Body-Mass-Index (BMI) $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, Nüchtern-Triglyceride $\geq 2,26 \text{ mmol/L}$ ($\geq 200 \text{ mg/dL}$), Nüchtern-LDL-Cholesterol $\geq 4,14 \text{ mmol/L}$ ($\geq 160 \text{ mg/dL}$), Stoffwechselkrankheiten, Malabsorptionssyndrome und regelmäßige Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln (z. B. Fischöl). Ebenfalls ausgeschlossen wurden Interessenten, die nicht regelmäßig Pflanzenöl und Streichfette verwendeten.

Insgesamt erfüllten 74 Probanden (37 Frauen, 37 Männer) die Ein- und Ausschlusskriterien und wurden in die Studie eingeschlossen. Das Studienprotokoll wurde vorab durch die Ethikkommission der Universität Bonn genehmigt. Alle Teilnehmer wurden angewiesen ihre gewohnte Ernährung, körperliche Aktivität sowie ihren Lebensstil und ihr Körpergewicht konstant zu halten. Während der Intervention schieden 7 Probanden aus persönlichen Gründen aus, sodass die Studie mit insgesamt 67 Probanden abgeschlossen wurde (33 Frauen und 34 Männer) (s. **Abb. 2-1**: Flow-chart).

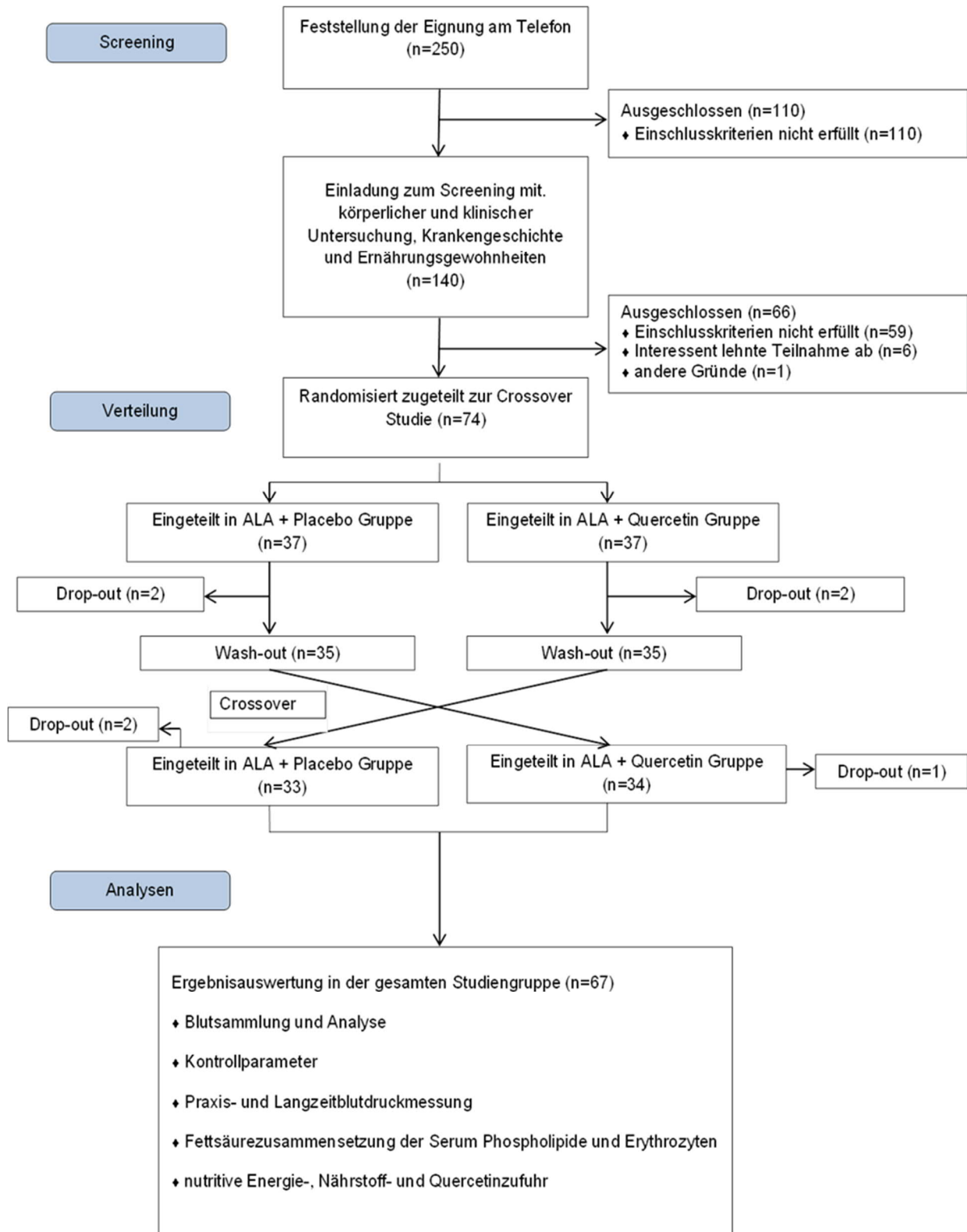


Abb. 2-1: Flow-chart

2.2 Studiendesign

Die Studie wurde als randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Interventionsstudie im Crossover-Design durchgeführt (s. **Abb. 2-2**). Während der 8-wöchigen Interventionsphasen führten die Probanden täglich ALA über die Studienfette zu (s.u.) und supplementierten Quercetin bzw. Placebo. Interventionsphase 1 und 2 waren von einer 8-wöchigen Wash-out Phase getrennt. Venöse Nüchtern-Blutproben wurden jeweils zu Beginn, zur Halbzeit und zum Ende der Interventionsphasen gewonnen (Visite 1 bis 6). Zusätzlich wurden Blutdruck (Praxisblutdruck u. Langzeitblutdruck), Körpergewicht, Körperzusammensetzung, Taillen- und Hüftumfang gemessen.

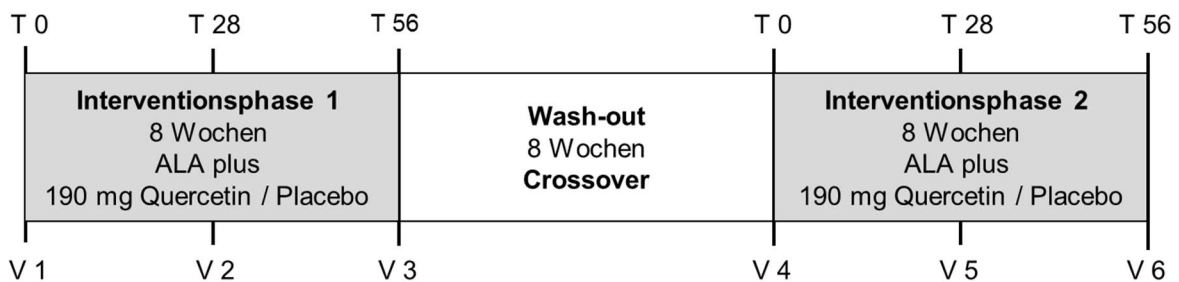


Abb. 2-2: Studiendesign

ALA wurde über raffiniertes Rapsspeiseöl (Brökelmann+Co Ölmühle GmbH + Co, Hamm, Deutschland; ALA-Gehalt: 8,8% der Gesamtfettsäuren) sowie eine handelsübliche ALA-reiche Rapsölmargarine (Goldina, Ostthüringer Nahrungsmittelwerk Gera GmbH, Deutschland, ALA-Gehalt: 7,7% der Gesamtfettsäuren, Fettgehalt der Margarine: 80 g) zugeführt. Die Probanden wurden angewiesen ihre Streichfette durch die Margarine und ihr habituell verwendetes Pflanzenöl durch das Rapsöl zu ersetzen. Um die vorgegebene ALA-Menge zu erzielen, bekamen die Probanden die Vorgabe täglich 30 g Rapsöl und 30 g Margarine aufzunehmen. Zur Ermittlung der verzehrten Rapsöl- und Margarinemengen erhielt jeder Proband spezielle Dosierlöffel mit bekanntem Fassungsvermögen. Die Compliance der ALA-Zufuhr wurde über den Anstieg der ALA-Konzentration in den Serumphospholipiden (s. **Pkt. 3.2**) sowie die tägliche Dokumentation der verzehrten Raps- und Margarinemengen im Studienprotokollhefter kontrolliert.

Die Probanden wurden gebeten, während der Studie auf den Verzehr von fettreichem Seefisch zu verzichten. Das gleiche galt für die Verwendung anderer Fette und Öle, dem Verzehr von Nüssen (insbesondere Walnüssen) und Samen (z. B. Leinsamen), mit n-3-Fettsäuren angereicherten Lebensmitteln sowie die Einnahme von n-3-Fettsäurepräparaten. Ansonsten sollten die Probanden ihre üblichen Ernährungsgewohnheiten über den gesamten Studienzeitraum beibehalten. Die Probanden führten jeweils zu Beginn und am Ende der beiden Interventionsphasen ein 3-Tages-Ernährungsprotokoll. Zwei weitere Ernährungsprotokolle wurden

zum Zeitpunkt des Screenings und während der Wash-out Phase geführt. Mittels dieser Ernährungsprotokolle wurde die habituelle tägliche Zufuhr an Energie, Nährstoffen und Quercetin berechnet.

Bei den eingesetzten Studienkapseln handelte es sich um Hartgelatine-Kapseln, die als Verum Zwiebelschalenextraktpulver (Rudolf Wild GmbH & Company KG, Heidelberg/Eppelheim, Deutschland; mit Quercetiningehalt 45,5%) und als Placebo Mannitol (Fagron, Barsbüttel, Deutschland) enthielten. Die Kapseln wurden vom Institut für Pharmazie der Universität Mainz (Prof. Dr. Peter Langguth) hergestellt, in 15er Blistern verpackt und in neutralen Pappschachteln ausgegeben. Pro Verum-Kapsel wurden 152 mg Zwiebelschalenextraktpulver verkapselt. Bei einem Quercetiningehalt von 45,5% im Zwiebelschalenextrakt entspricht dies einer Quercetinmenge von 63,5 mg pro Kapsel. Bei der Tagesdosis von 3 Kapseln entspricht dies einer Dosis von 190 mg Quercetin pro Tag und damit in etwa dem 10- bis 15-fachen der abgeschätzten durchschnittlichen täglichen nutritiven Quercetinaufnahme in Deutschland (Linseisen *et al*, 1997). Die Bioverfügbarkeit von Quercetin aus der eingesetzten Formulierung wurde zuvor in einer Bioverfügbarkeitsstudie an stoffwechselgesunden Frauen und Männern charakterisiert (Burak *et al*, 2015). Die genaue Zusammensetzung des Extrakts wurde durch die Abteilung IEL Molekulare Lebensmitteltechnologie (Dr. Benno Zimmerman) mittels HPLC-MS- und UV-Detektion überprüft. Die Compliance der Kapseleinnahme wurde über den Anstieg der Plasma-Quercetinkonzentration, das Auszählen der zurückgegebenen und eingenommenen Kapseln am Ende der Interventionsphasen und die Dokumentation der Einnahme jeder einzelnen Kapsel in einem Protokollhefter kontrolliert.

Primäre Zielgrößen waren:

- Fettsäurezusammensetzung in den Serumphospholipiden
- Fettsäurezusammensetzung in den Erythrozyten

Sekundäre Zielgrößen waren:

- Plasmakonzentration von Quercetin, Isorhamnetin, Tamarixetin und Kaempferol
- Serumkonzentration von Cholesterol, LDL- und HDL-Cholesterol, Triglyceriden, Apolipoprotein B und A1
- Ruheblutdruck, 24-h-Blutdruckprofil
- Plasmakonzentration von Vitamin A, Vitamin E, β -Carotin und oxidierten LDL-Partikeln

Als Kontrollparameter dienten:

- kleines Blutbild
- Parameter der Leber- und Nierenfunktion (im Serum: Aspartataminotransferase, Alaninaminotransferase, γ -Glutamyltransferase, Bilirubin, Harnsäure, Harnstoff, Kreatinin, Albumin, Kalium, Natrium)

- Plasma-Glucose, Serum-C-reaktives Protein (CRP)
- Sexualhormone (im Serum: 17- β -Östradiol, Progesteron, Testosteron, Gonadotropin (LH + FSH))
- Körpergewicht, Taillen-/Hüftumfang, Körperzusammensetzung

2.4 Anthropometrische Messungen

Körpergröße, Körpergewicht, Taillen- und Hüftumfang wurden nach standardisiertem Protokoll mit handelsüblichen Geräten gemessen (seca 764, seca GmbH & Co.KG, Hamburg, Deutschland; handelsübliches Maßband). Die Bestimmung der Körperzusammensetzung (Fettmasse, Fettfreie Masse) erfolgte mittels bioelektrischer Impedanzanalyse (Nutrigard-M, Multi Frequency Phase-Sensitive Bioelectrical Impedance Analyzer, Data Input GmbH, Darmstadt, Deutschland).

2.5 Bestimmung der Blutdruckparameter

Die Messung des arteriellen Blutdrucks erfolgte gemäß den gültigen amerikanischen Leitlinien (Pickering *et al*, 2005). Die „Praxismessung“ des Blutdrucks wurde am Oberarm mit einem klinisch validierten Blutdruckmessgerät (boso carat professional, Bosch + Sohn GmbH u. Co. KG, Jungingen, Deutschland) unter standardisierten Bedingungen und in Doppelbestimmung durchgeführt. Die ambulante 24-h-Langzeitblutdruckmessung erfolgte tagsüber (6:00-22:00 h) alle 15 Minuten und nachts (22:00-6:00 h) alle 30 Minuten. Verwendet wurden klinisch validierte Langzeitblutdruckmessgeräte (Spacelabs ABP Monitor Typ 90207; Spacelabs Healthcare, Snoqualmie, USA und boso TM-2430, Bosch + Sohn GmbH u. Co. KG, Jungingen, Deutschland).

2.6 Labormethoden

2.6.1 Fettsäurezusammensetzung in den Serumphospholipiden und Erythrozyten

Die Bestimmung der einzelnen Fettsäuren erfolgt mittels Gaschromatographie und Flammenionisationsdetektor. Eine detaillierte Methodenbeschreibung findet sich bei Bokor *et al*. (2010) und Siener *et al*. (2010). Zur Bestimmung der Fettsäurezusammensetzung im Blutserum wurde zunächst eine Dünnschichtchromatographie zur Separierung der Phospholipidfraktion durchgeführt.

2.6.2 Plasmakonzentration von Quercetin sowie der Quercetinmetabolite

Die im Blutplasma zirkulierenden Quercetinmetabolite (Sulfate und Glucuronide) des oral zugeführten Quercetins wurden nach enzymatischer Hydrolyse als Quercetinaglykon bestimmt.

Zusätzlich wurden die monomethylierten Quercetinderivate (3'-O-Methylquercetin [Isorhamnetin], 4'-O-Methylquercetin [Tamarixetin]) und Kaempferol erfasst. Diese Analysen wurden in Kooperation mit dem Institut für Tierernährung und Stoffwechselfysiologie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (Prof. Dr. Siegfried Wolfram) mittels HPLC mit Fluoreszenzdetektor durchgeführt (Bieger *et al*, 2008; Brüll *et al*, 2015).

2.6.3 Vitamin A und E, β -Carotin, oxLDL

Die Bestimmung von Retinol, α -Tocopherol und β -Carotin im Plasma erfolgte mittels HPLC und UV-Detektion (Brüll *et al*, 2016). Die Plasmakonzentration von oxidierten LDL-Partikeln (oxLDL) wurde mittels kommerziell erhältlicher ELISA-Kits (Immundiagnostik AG, Bensheim, Deutschland) bestimmt.

2.6.4 Messungen im Zentrallabor

Die Bestimmung der Konzentrationen von Triglyceriden, Gesamt-, LDL-, HDL-Cholesterol, Apolipoprotein B und A1, Glucose, CRP, der Sexualhormone sowie der Kontrollparameter erfolgt mittels automatisierter klinischer Testverfahren in Kooperation mit dem Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie des Uniklinikums Bonn (Prof. Dr. Birgit Stoffel-Wagner).

2.7 Statistische Verfahren

Alle statistischen Auswertungen wurden mittels IBM SPSS Statistics (Version 21, IBM Corporation, Somers, USA) durchgeführt. Eine Normalverteilung der Werte wurde mittels Shapiro-Wilk-Test und durch Verteilung im Histogramm und Boxplot kontrolliert. Die Varianzhomogenität wurde durch den Levene-Test überprüft. Die Baseline-Charakteristika zwischen den Geschlechtern wurden für normal verteilte Daten mit dem ungepaarten Student's t-Test bzw. für nicht normal verteilte Daten mit dem Mann-Whitney U Test ausgewertet. Intragruppen- (Beginn vs. Ende) und Intergruppen-Vergleiche (Veränderung während der Quercetin- vs. Veränderungen während der Placebo-Phase) wurden bei normal verteilten Daten mit dem gepaarten Student's t-Test und für nicht normal verteilte Daten mit dem Wilcoxon Test ausgewertet. In allen Fällen wurde das Signifikanzniveau bei $P \leq 0,05$ festgesetzt um signifikante Effekte anzuzeigen. Alle Tests waren zweiseitig. Die Daten werden im Ergebnisteil als Mittelwert \pm Standardabweichung (MW \pm SD) dargestellt. Alle Analysen wurden Per-Protokoll durchgeführt. Für alle 67 Probanden sind vollständige Datensätze verfügbar gewesen.

3 Ergebnisse

3.1 Probanden-Charakteristika und Compliance

Die Charakteristika der Probanden zum Zeitpunkt des Screenings sind in **Tabelle 3-1** dargestellt. Das Körpergewicht, die Körperzusammensetzung sowie der Taillen- und Hüftumfang blieben während der beiden Interventionsphasen weitestgehend unverändert. Die Compliance der Kapseleinnahme betrug $94,4 \pm 5,8\%$ und $95,6 \pm 5,0\%$ während Quercetin- und Placebo-Intervention. Die Compliance der Quercetineinnahme wurde zudem durch einen signifikanten Anstieg der Quercetin- und Flavonol-Konzentration im Plasma bestätigt (s. **Pkt. 3.4**).

Tab. 3-1: Charakteristika der Probanden (MW \pm SD)

	Gesamt (n=67)	Frauen (n=33)	Männer (n=34)
Alter (Jahren)	24,6 \pm 3,9	24,1 \pm 2,8	25,0 \pm 4,8
Körpergewicht (kg)	67,7 \pm 10,9	60,3 \pm 7,0	74,9 \pm 8,9***
Body-Mass-Index (kg/m ²)	22,2 \pm 2,3	21,3 \pm 2,2	23,2 \pm 2,1***
Taillenumfang (cm)	80,6 \pm 6,8	78,3 \pm 6,5	82,9 \pm 6,4**
Systolischer BD (mmHg)	130,9 \pm 14,6	123,9 \pm 12,8	137,7 \pm 13,0***
Diastolischer BD (mmHg)	84,1 \pm 9,5	83,2 \pm 10,6	85,0 \pm 8,4
Serum-Gesamtcholesterol (mmol/L)	4,59 \pm 0,80	4,75 \pm 0,69	4,44 \pm 0,87
Serum-LDL-Cholesterol (mmol/L)	2,60 \pm 0,66	2,56 \pm 0,64	2,63 \pm 0,70
Serum-HDL-Cholesterol (mmol/L)	1,61 \pm 0,42	1,77 \pm 0,44	1,45 \pm 0,33***
Serum-Triglyceride (mmol/L)	1,09 \pm 0,60	1,14 \pm 0,46	1,04 \pm 0,71
Plasma-Glucose (mmol/L)	4,58 \pm 0,41	4,53 \pm 0,35	4,64 \pm 0,45
Serum-Harnsäure (μ mol/L)	241,6 \pm 72,8	187,2 \pm 38,9	292,7 \pm 58,7***

BD, Blutdruck. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$ für den Vergleich Frauen vs. Männer

Die Auswertung der 3-Tages-Ernährungsprotokolle ergab keine signifikanten Veränderungen der durchschnittlichen täglichen Zufuhr an Energie, Protein, Kohlenhydraten, Gesamtfett, Alkohol, gesättigten und ungesättigten Fettsäuren, Cholesterol, Antioxidantien und Nahrungsfasern beim Vergleich Beginn versus Ende der Interventionsphasen. Die Analyse der Ernährungsprotokolle des Screenings und der Washout-Phase ergab ebenfalls keinerlei signifikante Unterschiede. Die durchschnittliche tägliche Zufuhr an ALA über den regelmäßigen Verzehr von Rapsöl und Rapsölmargarine betrug in beiden Interventionsphasen $3,6 \pm 0,8$ g/d; die Gesamt-ALA-Zufuhr (einschließlich der Zufuhr aus weiteren Lebensmitteln) lag bei $5,4$ g/d bzw. $2,2$ Energieprozent. Im Vergleich zu ihrer habituellen Ernährung erhöhten die Probanden während der Interventionsphasen ihre tägliche, nutritive ALA-Zufuhr und verzichteten gleichzeitig

auf Quellen langkettiger PUFA. Im Vergleich zur habituellen Ernährung stieg die ALA-Zufuhr durch die „Rapsfette“ um 144% an. Es zeigten sich keinerlei Nebenwirkungen durch die Quercetin- und Placebosupplementation

3.2 Fettsäurezusammensetzung in den Serumphospholipiden

Beide Interventionen führten zu einem signifikanten Anstieg der ALA-Konzentration in den Serumphospholipiden (ALA+Placebo Gruppe: $69,3 \pm 82,2\%$, $p \leq 0,0001$; ALA+Quercetin: $55,8 \pm 81,7\%$, $p \leq 0,0001$, s. **Tab. 3-2**). Außerdem führte die ALA-Gabe in beiden Gruppen zu einem Anstieg der EPA-Konzentration (ALA+Placebo: $37,3 \pm 60,7\%$, $p = 0,001$; ALA+Quercetin: $25,5 \pm 55,7\%$, $p = 0,048$). Weder für den Anstieg der ALA- noch der EPA-Konzentration ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Interventionen. Im Unterschied zur ALA+Placebo Intervention, kam es unter ALA+Quercetin zu einer leichten Senkung der DHA-Konzentration ($-9,3 \pm 21,6\%$, $p = 0,0002$). Es konnte kein Einfluss des Geschlechts auf die Veränderungen der ALA-, EPA- und DHA-Konzentrationen nachgewiesen werden.

Die Analyse der prozentualen Verteilung der Fettsäuren in den Serumphospholipiden (s. Tab. 3-2) ergab ähnliche Ergebnisse. Es zeigte sich unter beiden Interventionen ein Anstieg des prozentualen ALA- und EPA-Gehaltes, während der prozentuale DHA-Gehalt unter ALA+Quercetin sank. Zusätzlich zeigte sich eine signifikante Senkung der Stearidonsäure in beiden Gruppen, bei gleichzeitig signifikantem Anstieg von DPA. Im Intergruppenvergleich unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant.

Tab. 3-2: Fettsäurezusammensetzung der Serumphospholipide (n=67) (MW ± SD)

Fettsäure µmol/L	ALA+Placebo		ALA+Quercetin	
	Beginn	Ende	Beginn	Ende
SAFA	1978,3 ± 418,9	1924,1 ± 416,0	2074,5 ± 507,6	1895,1 ± 419,9***§
MUFA	413,3 ± 102,3	424,1 ± 95,2	440,2 ± 109,9	423,2 ± 99,4
PUFA	1796,4 ± 398,0	1745,0 ± 382,4	1852,5 ± 430,8	1732,5 ± 369,5**
n-3 PUFA	215,2 ± 82,9	224,6 ± 78,1	222,4 ± 81,0	211,4 ± 75,0
C18:3 n-3	14,0 ± 9,1	19,5 ± 8,1***	13,8 ± 7,9	18,2 ± 8,2***
C20:5 n-3	37,3 ± 19,3	45,8 ± 20,6***	41,4 ± 26,1	45,0 ± 21,0*
C22:6 n-3	161,9 ± 64,3	156,8 ± 62,9	165,2 ± 60,9	145,8 ± 57,6***§
n-6 PUFA	1581,2 ± 335,2	1520,4 ± 322,5	1630,0 ± 373,2	1521,1 ± 312,4**
C18:2 n-6	944,0 ± 215,7	913,3 ± 188,5	957,5 ± 216,1	918,3 ± 188,5
C20:4 n-6	468,4 ± 122,0	453,6 ± 120,1	493,1 ± 147,5	455,0 ± 121,1**
% der Gesamtfettsäuren				
C18:3 n-3	0,29 ± 0,15	0,43 ± 0,13***	0,28 ± 0,13	0,40 ± 0,13***
C18:4 n-3	0,09 ± 0,03	0,08 ± 0,03*	0,09 ± 0,04	0,08 ± 0,03***
C20:5 n-3	0,77 ± 0,32	0,99 ± 0,42***	0,83 ± 0,45	0,98 ± 0,40**
C22:5 n-3	0,73 ± 0,22	0,78 ± 0,23**	0,74 ± 0,23	0,81 ± 0,24***
C22:6 n-3	2,86 ± 0,68	2,79 ± 0,68	2,97 ± 0,78	2,80 ± 0,66*

SAFA, saturated fatty acids; MUFA, monounsaturated fatty acids; PUFA, polyunsaturated fatty acids.

* $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$ für Intragruppenvergleich: Ende vs. Beginn.

§ $p \leq 0,05$ für den Intergruppenvergleich: absolute Veränderung während ALA+Quercetin vs. Veränderung während ALA+Placebo.

3.3 Fettsäurezusammensetzung in den Erythrozyten

Analog zu den Veränderungen in der Fettsäurezusammensetzung der Serumphospholipide zeigte sich auch in den Erythrozyten unter beiden Interventionen nach 8 Wochen ein signifikanter Anstieg des ALA-Gehaltes (ALA+Placebo: $48,6 \pm 45,3\%$, $p \leq 0,0001$; ALA+Quercetin: $45,8 \pm 45,5\%$, $p \leq 0,0001$, s. **Tab. 3-3**). Zusätzlich stieg unter ALA+Quercetin der EPA-Gehalt um $12,7 \pm 28,8\%$ ($p = 0,008$), während der DHA-Gehalt unter beiden Interventionen signifikant sank (ALA+Placebo: $-2,9 \pm 11,0\%$, $p = 0,005$; ALA+Quercetin: $-2,9 \pm 9,5\%$, $p = 0,001$). Ein

Einfluss der Quercetin-Intervention auf den Fettsäurenstatus der Erythrozyten ließ sich nicht nachweisen. Darüber hinaus bestand kein signifikanter Unterschied in der Veränderung der Fettsäurezusammensetzung der Erythrozyten zwischen Frauen und Männern.

Tab. 3-3: Fettsäurezusammensetzung der Erythrozyten (n=67) (MW ± SD)

Fettsäure (%)	ALA+Placebo		ALA+Quercetin	
	Beginn	Ende	Beginn	Ende
SAFA	47,1 ± 3,18	47,25 ± 3,10	46,82 ± 1,19	48,24 ± 3,76
MUFA	20,0 ± 1,08	20,56 ± 1,34**	20,12 ± 1,20	20,47 ± 1,26**
PUFA	33,12 ± 1,51	32,41 ± 1,31***	32,62 ± 1,44	32,37 ± 1,77
n-3 PUFA	6,59 ± 1,19	6,55 ± 0,74	6,39 ± 0,83	6,43 ± 0,74
C18:3 n-3	0,19 ± 0,07	0,26 ± 0,08***	0,19 ± 0,08	0,26 ± 0,07***
C18:4 n-3	0,09 ± 0,08	0,09 ± 0,06	0,08 ± 0,05	0,08 ± 0,04*
C20:5 n-3	0,61 ± 0,27	0,64 ± 0,28	0,60 ± 0,31	0,64 ± 0,27**
C22:5 n-3	1,99 ± 0,34	2,05 ± 0,32**	1,95 ± 0,32	2,03 ± 0,33***
C22:6 n-3	3,55 ± 0,79	3,42 ± 0,75**	3,57 ± 0,87	3,44 ± 0,79***
n-6 PUFA	26,33 ± 1,58	25,84 ± 1,19*	25,80 ± 2,01	25,82 ± 1,57§
C18:2 n-6	11,40 ± 1,06	11,41 ± 0,93	11,21 ± 1,24	11,34 ± 1,01
C20:4 n-6	12,56 ± 1,21	12,41 ± 1,01	12,46 ± 1,41	12,44 ± 1,23

SAFA, saturated fatty acids; MUFA, monounsaturated fatty acids; PUFA, polyunsaturated fatty acids.

* $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$ für Intragruppenvergleich: Ende vs. Beginn.

§ $p \leq 0,05$ für den Intergruppenvergleich: absolute Veränderung während ALA+Quercetin vs. Veränderung während ALA+Placebo.

3.4 Plasmakonzentration von Quercetin sowie der Quercetinmetabolite

Die Supplementation von Quercetin führte zu einem signifikanten Anstieg der Plasmakonzentration von Quercetin von 30 ± 27 auf 495 ± 338 nmol/L (mittlerer Anstieg: 464 ± 331 nmol/L bzw. $1661 \pm 1422\%$, $p \leq 0,0001$). Darüber hinaus stiegen die Plasmakonzentrationen von Isorhamnetin ($+355 \pm 518\%$ bzw. $+29 \pm 28$ nmol/L, $p \leq 0,001$), Tamarixetin ($+353 \pm 396\%$ bzw. $+20 \pm 28$ nmol/L, $p \leq 0,001$) und von Kaempferol ($+88 \pm 135\%$ bzw. $+7 \pm 9$ nmol/L, $p \leq 0,001$) signifikant an. Unter Placebo zeigten sich keine signifikanten Konzentrationsänderungen. Die Ergebnisse bestätigen die sehr gute Compliance der Probanden.

3.5 Vitamin A, Vitamin E, β -Carotin und oxLDL im Plasma

Die Plasmakonzentrationen von Retinol, α -Tocopherol und β -Carotin zeigten keine signifikanten Veränderungen unter ALA+Placebo bzw. ALA+Quercetin Gabe. Unter ALA+Quercetin kam es zu einer leichten, signifikanten Senkung der oxLDL-Konzentration, die jedoch nicht signifikant unterschiedlich zu ALA+Placebo war.

3.6 Cholesterol, LDL-, HDL-Cholesterol, Triglyceride, Apolipoprotein B und A1 im Serum

Die 8-wöchige Supplementation von ALA+Quercetin führte zu einer signifikanten Senkung der Serum-Triglyceride, die jedoch nicht signifikant unterschiedlich zur ALA+Placebo Intervention war. Darüber hinaus führten beide Interventionen zu einer signifikanten Senkung von Gesamt-Cholesterol ($p \leq 0,001$), LDL-Cholesterol (ALA+Placebo: $-6,5 \pm 14,6\%$, $p \leq 0,0001$; ALA+Quercetin: $-7,7 \pm 13,1\%$, $p \leq 0,0001$) und Apolipoprotein B ($p \leq 0,0001$). Die Serum-Konzentrationen von HDL-Cholesterol und Apolipoprotein A1 blieben unter beiden Interventionen konstant.

3.7 Praxisblutdruck und 24-h-Blutdruckprofil

Die 8-wöchige Supplementation mit ALA+Quercetin bzw. ALA+Placebo führte zu keiner signifikanten Veränderung des systolischen Blutdrucks. Unter ALA+Quercetin zeigte sich eine leichte Senkung des diastolischen Blutdrucks um $-3,0 \pm 6,3$ mmHg ($p = 0,0002$) am Ende der Interventionsphase, nicht jedoch unter ALA+Placebo. Auch das 24-h-Blutdruckprofil der Probanden blieb von beiden Interventionen weitestgehend unbeeinflusst. So veränderten sich die Tages- und 24-h-Mittelwerte des systolischen und diastolischen Blutdrucks nicht signifikant. Auch die Tag-Nacht-Absenkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks wurde nicht signifikant beeinflusst. Lediglich im Nachtprofil kam es unter ALA+Placebo zu einem leichten Anstieg des systolischen Blutdrucks um $2,0 \pm 6,9$ mmHg ($p = 0,045$).

4 Diskussion

Ziel der Studie war es, den Einfluss des Flavonols Quercetin auf die Konversion der ALA aus Rapsöl in ihre längerkettigen Derivate bei stoffwechselgesunden Frauen und Männern zu untersuchen. Die Bewertung der Konversion erfolgte über den Vergleich der Fettsäurezusammensetzung der Serumphospholipide und Erythrozyten zu Beginn und zum Ende der Studie. Des Weiteren wurde untersucht ob es potentielle Geschlechtsunterschiede bei der ALA-Konversion und im n-3 PUFA Status gab.

Nach 8 Wochen ALA-Supplementation zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Gehaltes von ALA, EPA und DPA, nicht jedoch von DHA, in den Serumphospholipiden und Erythrozyten. Die Veränderungen in der prozentualen Fettsäurezusammensetzung der Erythrozyten korrelierten mit den Fettsäureveränderungen in den Serumphospholipiden. Entgegen unserer Hypothese war weder ein Effekt von Quercetin, noch ein Einfluss des Geschlechts auf die Konversion nachweisbar. Im Lipidstoffwechsel kam es unter ALA und Quercetin zu einer Verbesserung des Lipidprofils durch Senkung der Triglyceridkonzentration und der Gesamt-Cholesterol- sowie der LDL-Cholesterol-Konzentration die einherging mit einer Senkung des Apolipoprotein B. Zudem zeigte sich eine Senkung des diastolischen Ruheblutdrucks. Im 24-h-Blutdruckprofil konnte dieser blutdrucksenkende Effekt jedoch nicht gezeigt werden. Unter der ALA- und Quercetinsupplementation zeigten die Kontrollparameter und die Parameter des Vitaminstatus keine physiologisch relevanten Veränderungen.

4.1 Veränderungen im Fettsäureprofil

Die 8-wöchige Intervention führte zu einem signifikanten Anstieg des ALA-Gehaltes in den Serumphospholipiden und den Erythrozyten. Dies verdeutlicht einerseits die sehr gute Compliance und andererseits die effektive Resorption sowie den Membraneinbau der zugeführten Fettsäure. Ebenfalls in den Serumphospholipiden und Erythrozyten angestiegen ist der Gehalt von EPA und DPA, was darauf hinweist, dass im Stoffwechsel eine Konversion der ALA zu EPA stattgefunden hat. Die tägliche Dosis von 3,6 g/d ALA entsprach in etwa dem dreifachen der durchschnittlichen täglichen ALA-Zufuhr (~0,5 – 1,7 g) in den meisten europäischen Ländern und den USA (Burdge & Calder, 2005b; Gebauer *et al*, 2006; Plourde & Cunnane, 2007).

Der signifikante Anstieg von ALA, EPA und DPA, nicht jedoch DHA, nach ALA-Supplementation ist in Übereinstimmung mit den Ergebnissen früherer Interventionsstudien (Egert *et al*, 2009b; Egert *et al*, 2012; Finnegan *et al*, 2003; Harper *et al*, 2006; Hussein *et al*, 2005; Li *et al*, 1999; Mantzioris *et al*, 1994; Wallace *et al*, 2003). Möglicherweise war die Dosis von 3,6 g/d ALA zu gering, um einen signifikanten Anstieg des DHA-Gehaltes in den Serumphospholipiden und Erythrozyten zu erzielen. Alimentär zugeführte ALA wird im Unterschied zu EPA und

DHA bevorzugt in die β -Oxidation eingeschleust und damit zu einem hohen Anteil zur Energiegewinnung verbraucht, so dass nur ein geringer Teil für die Synthese anderer Fettsäuren zur Verfügung steht (Barcelo-Coblijn & Murphy, 2009; Freemantle *et al*, 2006; Plourde & Cunnane, 2007). Barceló-Coblijn *et al.* (2008) zeigten, dass 2,4 bis 3,6 g/d ALA für zwei Wochen den EPA-, nicht jedoch DHA-Gehalt in den Erythrozyten steigerten und schlussfolgerten, dass die Fettsäurezusammensetzung der Erythrozyten dosis- und zeitabhängig beeinflusst wird. Die Ergebnisse weiterer Studien bestätigen, dass der DHA-Gehalt in den Plasmaphospholipiden auch mit ALA-Dosen von bis zu 20 g/d nicht beeinflusst wird (Burdge & Calder, 2005b; Finnegan *et al*, 2003; Harper *et al*, 2006). Dies legt nahe, dass der mangelnde DHA-Anstieg im vorliegenden Projekt nicht auf eine unzureichende ALA-Dosis zurückzuführen ist.

Eine weitere Erklärung ist, dass die Interventionsdauer von 8 Wochen nicht ausreichend lang war um einen Anstieg des DHA-Gehaltes in den Erythrozyten nachzuweisen. Da die Synthese von DHA mehr Reaktionsschritte erfordert als die von EPA (Burdge & Calder, 2005b), wird für die Beeinflussung des DHA-Gehaltes möglicherweise eine längere ALA-Supplementationsdauer benötigt. In Übereinstimmung mit dieser Hypothese zeigten Bemelmans *et al.* (2002), dass der DHA-Gehalt im Blut nach einer längerfristigen ALA-Supplementation (52 Wochen) ansteigt. Weitere Studien zeigen eine Senkung des DHA-Anteils nach einer gesteigerten ALA-Zufuhr (Kew *et al*, 2003; Weaver *et al*, 1990). DHA kann retrokonvertiert werden, was zu einer Konkurrenz zwischen ALA und C24:6 (n-3) bei der Umsetzung durch die Δ 6-Desaturase führt und letztendlich in einer EPA-Akkumulation und limitierten Synthese von DHA resultiert. Dieser Mechanismus wurde in Phospholipiden von Hep-G2 Zellen und in vorangegangenen Humanstudien gezeigt (Conquer & Holub, 1997; Egert *et al*, 2007; Hansen *et al*, 1998; Portolesi *et al*, 2007; Vidgren *et al*, 1997). Studien zufolge werden schätzungsweise 0,5 – 12% von DHA zu EPA retrokonvertiert (Burdge, 2004; Gerster, 1998).

4.2 Einfluss der Quercetin Supplementation

Entgegen unserer Hypothese konnte für die gleichzeitige nutritive Zufuhr an Quercetin kein signifikanter Einfluss auf die Konversion der ALA nachgewiesen werden. Bislang wurde keine weitere kontrollierte Humanstudie zu dieser Frage publiziert. Die Hypothese, dass Quercetin die Konversion der ALA steigert, ist auf den Ergebnissen epidemiologischer und Tiermodellstudien begründet. In diesen wurde ein konversionssteigernder Effekt von Flavonoiden bzw. Anthocyanen beobachtet (de Lorgeril *et al*, 2008; di Giuseppe *et al*, 2009; Toufeksian *et al*, 2011; Vauzour *et al*, 2015). In experimentellen Studien wurde nachgewiesen, dass Quercetin mit PPARs interagiert (Chen *et al*, 2011; Chuang *et al*, 2010b). Wu *et al*. (2015) zeigten im Rattenmodell, dass die kombinierte Gabe von ALA und dem Polyphenol Curcumin einen Anstieg des EPA- und DHA-Gehaltes in Leber und Gehirn über eine Aktivitätssteigerung der benötigten Enzyme (u. a. $\Delta 6$ -Desaturase) bewirkt. Im Tiermodell zeigten Vauzour *et al*. (Vauzour *et al*, 2015), dass eine zusätzliche Anthocyangabe bei männlichen Wistar Ratten im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht zu höheren EPA- und DHA-Gehalten im Plasma führte. Eine mögliche Erklärung, warum die Quercetin Supplementation im vorliegenden Projekt nicht zu gesteigerten EPA- und DHA-Gehalten führte, liefert die relativ geringe Bioverfügbarkeit von Quercetin beim Menschen. Trotz der sehr guten Compliance der Probanden lagen die Quercetin-Plasmaspiegel im unteren mikromolaren Bereich (ca. 0,5 $\mu\text{mol/L}$) (Brüll *et al*, 2015; Burak *et al*, 2015; Egert *et al*, 2008; Egert *et al*, 2009a). Im Unterschied hierzu die in Zellkultur- und Tiermodellstudien eingesetzten Dosen weitaus höher (z. B. in etwa 500 mg/d) (Vauzour *et al*, 2015). Möglicherweise hätte eine pharmakologische Dosis Effekte gezeigt.

4.3 Einfluss des Geschlechts

Es fanden sich keine signifikanten Geschlechtsunterschiede in der Fettsäurezusammensetzung in den Serumphospholipiden und den Erythrozyten zu Beginn, am Ende und über die 8-wöchige Intervention. Untersuchungen mit stabilen Isotopen zeigen, dass die Konversion von ALA zu ihren länger-kettigen Derivaten EPA und DHA bei jungen Frauen im gebärfähigen Alter größer ist, als bei gleichaltrigen Männern (Burdge, 2004; Burdge *et al*, 2003; Burdge & Wootton, 2002; Decsi & Kennedy, 2011; Emken *et al*, 1994; Hussein *et al*, 2005; Pawlosky *et al*, 2003). Childs *et al*. (2014) haben diese Ergebnisse mit einer Reanalyse ihrer Daten, bestätigen können. Dass Frauen im gebärfähigen Alter eine effizientere Konversion von ALA zu DHA aufweisen, ist möglicherweise eine evolutionäre Adaption um eine adäquate Versorgung des Fötus mit DHA sicherzustellen (Burdge & Calder, 2005a; Innis, 2005; Stark *et al*, 2005). Vermutlich wird der n-3 PUFA Stoffwechsel und die Konversionsrate von ALA von Östrogen beeinflusst (Childs *et al*, 2014; Kitson *et al*, 2010). Dafür spricht, dass die DHA-Konzentration

im maternalen Blut während des dritten Trimesters, zu dem Zeitpunkt auch der Östrogenspiegel am höchsten ist, signifikant erhöht ist (Rump *et al*, 2001; Stark *et al*, 2005). Zudem ist der DHA-Gehalt in den Erythrozyten bei Frauen, die ein Östrogen-basiertes Kontrazeptivum einnehmen höher, als bei Frauen, die keine oralen Kontrazeptiva einnehmen (Giltay *et al*, 2004; Magnusardottir *et al*, 2009). Vermutet wird, dass Östrogen die Genexpression und folglich Aktivität von Desaturasen und Elongasen über Wechselwirkung mit dem Transkriptionsfaktor PPAR α beeinflusst (Hussein *et al*, 2005). Bislang ist kein Östrogen-response Element identifiziert, dass die Expression von einem der an der Konversion beteiligten Enzyme steuert. Dies legt nahe, dass der Einfluss von Östrogen auf diese Enzyme über einen indirekten Mechanismus, wie beispielsweise über PPAR α , funktioniert. Dieser Stoffwechselweg stellt auch eine weitere Möglichkeit dar, über die Quercetin indirekt eine Konversionssteigerung der ALA bewirken könnte. Für Quercetin konnte bereits gezeigt werden, dass es verschiedene Östrogen-Rezeptoren moduliert (Avior *et al*, 2013; Bulzomi *et al*, 2012; Galluzzo *et al*, 2009). Durch die Modulation des Östrogen-Rezeptors könnte die Aktivität von PPAR α erhöht und damit letztlich auch die Effizienz der Konversion durch Aktivierung der Desaturasen gesteigert werden. Die Gründe, warum sich im vorliegenden Projekt keine geschlechtsspezifischen Unterschiede zeigten, sind unklar. Es fanden sich keine Hinweise darauf, dass Probanden mit höherem Östrogenspiegel auch höhere Konzentrationen an EPA bzw. DHA aufwiesen. Laut Decsi und Kennedy (2011) ist das Geschlecht möglicherweise nur zu in etwa 2% für die Variabilität der DHA-Spiegel in den Plasmaphospholipiden verantwortlich. Die Regulation des PUFA-Metabolismus ist komplex. Daher könnten die Heterogenität und Variabilität des PUFA Stoffwechsels erklären, warum im vorliegenden Projekt keine Geschlechtsunterschiede nachgewiesen werden konnten.

4.3 Schlussfolgerung

Das vorliegende Projekt zeigt, dass eine tägliche Supplementation mit 3,6 g/d ALA über 8 Wochen zu einer Verbesserung des n-3 PUFA-Status bei stoffwechselgesunden Frauen und Männern führt. Die ALA-Supplementation führte zu einem Anstieg des ALA-, EPA- und DPA-Gehaltes in den Serumphospholipiden und Erythrozyten. Die aufgenommene ALA-Menge wurde allein durch den regelmäßigen Verzehr von Rapsöl und Rapsölmargarine erreicht. Rapsöl kann somit einen Beitrag zur Erhöhung des n-3-Fettsäurenversorgungsstatus leisten. Darüber hinaus führte die ALA-Intervention zu einer signifikanten Verbesserung des Lipidprofils bei normolipidämischen Frauen und Männern. Die gleichzeitige nutritive Zufuhr des Flavonols hatte keinen Effekt auf den n-3 Fettsäurenstatus. Ebenso zeigten sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Konversion und im Fettsäurenstatus.

5 Literatur

Avior Y, Bomze D, Ramon O, Nahmias Y (2013). Flavonoids as dietary regulators of nuclear receptor activity. *Food Funct.* **4**, 831-844.

Barcelo-Coblijn G & Murphy EJ (2009). Alpha-linolenic acid and its conversion to longer chain n-3 fatty acids: benefits for human health and a role in maintaining tissue n-3 fatty acid levels. *Prog. Lipid Res.* **48**, 355-374.

Barcelo-Coblijn G, Murphy EJ, Othman R, Moghadasian MH, Kashour T, Friel JK (2008). Flaxseed oil and fish-oil capsule consumption alters human red blood cell n-3 fatty acid composition: a multiple-dosing trial comparing 2 sources of n-3 fatty acid. *Am. J Clin. Nutr* **88**, 801-809.

Bieger J, Cermak R, Blank R, de Boer VC, Hollman PC, Kamphues J, Wolffram S (2008). Tissue distribution of quercetin in pigs after long-term dietary supplementation. *J Nutr* **138**, 1417-1420.

Bokor S, Dumont J, Spinneker A, Gonzalez-Gross M, Nova E, Widhalm K, Moschonis G, Stehle P, Amouyel P, de Henauw S, Molnar D, Moreno LA, Meirhaeghe A, Dallongeville J (2010). Single nucleotide polymorphisms in the FADS gene cluster are associated with delta-5 and delta-6 desaturase activities estimated by serum fatty acid ratios. *J Lipid Res.* **51**, 2325-2333.

Brenna JT, Salem N, Jr., Sinclair AJ, Cunnane SC (2009). alpha-Linolenic acid supplementation and conversion to n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in humans. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* **80**, 85-91.

Brouwer IA, Katan MB, Zock PL (2004). Dietary alpha-linolenic acid is associated with reduced risk of fatal coronary heart disease, but increased prostate cancer risk: a meta-analysis. *J Nutr* **134**, 919-922.

Brüll V, Burak C, Stoffel-Wagner B, Wolffram S, Nickenig G, Muller C, Langguth P, Alteheld B, Fimmers R, Naaf S, Zimmermann BF, Stehle P, Egert S (2015). Effects of a quercetin-rich onion skin extract on 24 h ambulatory blood pressure and endothelial function in overweight-to-obese patients with (pre-)hypertension: a randomised double-blinded placebo-controlled cross-over trial. *Br. J Nutr*, 1-15.

Brüll V, Burak C, Stoffel-Wagner B, Wolffram S, Nickenig G, Muller C, Langguth P, Alteheld B, Fimmers R, Stehle P, Egert S (2016). Acute intake of quercetin from onion skin extract does not influence postprandial blood pressure and endothelial function in overweight-to-obese adults with hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Eur. J Nutr*.

Bulzomi P, Galluzzo P, Bolli A, Leone S, Acconcia F, Marino M (2012). The pro-apoptotic effect of quercetin in cancer cell lines requires ERbeta-dependent signals. *J Cell Physiol* **227**, 1891-1898.

Burak C, Brüll V, Langguth P, Zimmermann BF, Stoffel-Wagner B, Sausen U, Stehle P, Wolffram S, Egert S (2015). Higher plasma quercetin levels following oral administration of an onion skin extract compared with pure quercetin dihydrate in humans. *Eur. J Nutr* **October 20 [epub ahead of print]**.

Burdge G (2004). Alpha-linolenic acid metabolism in men and women: nutritional and biological implications. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* **7**, 137-144.

Burdge G & Calder PC (2005a). Alpha-linolenic acid metabolism in adult humans: the effects of gender and age on conversion to longer-chain polyunsaturated fatty acids. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **107**, 426-439.

Burdge GC & Calder PC (2005b). Conversion of alpha-linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. *Reprod. Nutr Dev.* **45**, 581-597.

Burdge GC, Finnegan YE, Minihane AM, Williams CM, Wootton SA (2003). Effect of altered dietary n-3 fatty acid intake upon plasma lipid fatty acid composition, conversion of [¹³C]alpha-linolenic acid to longer-chain fatty acids and partitioning towards beta-oxidation in older men. *Br. J Nutr* **90**, 311-321.

Burdge GC & Wootton SA (2002). Conversion of alpha-linolenic acid to eicosapentaenoic, docosapentaenoic and docosahexaenoic acids in young women. *Br. J Nutr* **88**, 411-420.

Chen L, He T, Han Y, Sheng JZ, Jin S, Jin MW (2011). Pentamethylquercetin improves adiponectin expression in differentiated 3T3-L1 cells via a mechanism that implicates PPARgamma together with TNF-alpha and IL-6. *Molecules*. **16**, 5754-5768.

Childs CE, Kew S, Finnegan YE, Minihane AM, Leigh-Firbank EC, Williams CM, Calder PC (2014). Increased dietary alpha-linolenic acid has sex-specific effects upon eicosapentaenoic acid status in humans: re-examination of data from a randomised, placebo-controlled, parallel study. *Nutr J* **13**, 113.

Childs CE, Romeu-Nadal M, Burdge GC, Calder PC (2008). Gender differences in the n-3 fatty acid content of tissues. *Proc. Nutr Soc.* **67**, 19-27.

Chuang CC, Martinez K, Xie G, Kennedy A, Bumrungpert A, Overman A, Jia W, McIntosh MK (2010a). Quercetin is equally or more effective than resveratrol in attenuating tumor necrosis factor- α -mediated inflammation and insulin resistance in primary human adipocytes. *Am J Clin Nutr* **92**, 1511-1521.

Chuang CC, Martinez K, Xie G, Kennedy A, Bumrungpert A, Overman A, Jia W, McIntosh MK (2010b). Quercetin is equally or more effective than resveratrol in attenuating tumor necrosis factor- α -mediated inflammation and insulin resistance in primary human adipocytes. *Am. J Clin. Nutr* **92**, 1511-1521.

Conquer JA & Holub BJ (1997). Dietary docosahexaenoic acid as a source of eicosapentaenoic acid in vegetarians and omnivores. *Lipids*. **32**, 341-345.

Crozier A, Jaganath IB, Clifford MN (2009). Dietary phenolics: chemistry, bioavailability and effects on health. *Nat. Prod. Rep.* **26**, 1001-1043.

de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Boucher F, de Leiris J (2008). Interactions of wine drinking with omega-3 fatty acids in patients with coronary heart disease: a fish-like effect of moderate wine drinking. *Am Heart J* **155**, 175-181.

Decsi T & Kennedy K (2011). Sex-specific differences in essential fatty acid metabolism. *Am. J Clin. Nutr* **94**, 1914S-1919S.

Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F (2012). Long chain omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a systematic review. *Br. J Nutr* **107 Suppl 2**, S201-S213.

di Giuseppe R, de Lorgeril M, Salen P, Laporte F, Di Castelnuovo A, Krogh V, Siani A, Arnout J, Cappuccio FP, van Dongen M, Donati MB, de Gaetano G, Iacoviello L (2009). Alcohol consumption and n-3 polyunsaturated fatty acids in healthy men and women from 3 European populations. *Am J Clin Nutr* **89**, 354-362.

Egert S, Bosy-Westphal A, Seiberl J, Kurbitz C, Settler U, Plachta-Danielzik S, Wagner AE, Frank J, Schrezenmeier J, Rimbach G, Wolfram S, Müller MJ (2009a). Quercetin reduces systolic blood pressure and plasma oxidised low-density lipoprotein concentrations in overweight subjects with a high-cardiovascular disease risk phenotype: a double-blinded, placebo-controlled cross-over study. *Br. J Nutr* **102**, 1065-1074.

Egert S, Kannenberg F, Somoza V, Erbersdobler HF, Wahrburg U (2009b). Dietary alpha-linolenic acid, EPA, and DHA have differential effects on LDL fatty acid composition but similar effects on serum lipid profiles in normolipidemic humans. *J Nutr* **139**, 861-868.

Egert S, Lindenmeier M, Harnack K, Krome K, Erbersdobler HF, Wahrburg U, Somoza V (2012). Margerines fortified with alpha-linolenic acid, eicosapentaenoic acid or docosahexaenoic acid alter the fatty acid composition of erythrocytes but do not affect the antioxidant status of healthy adults. *J. Nutr.*, (in revision).

- Egert S, Somoza V, Kannenberg F, Fobker M, Krome K, Erbersdobler HF, Wahrburg U (2007). Influence of three rapeseed oil-rich diets, fortified with alpha-linolenic acid, eicosapentaenoic acid or docosahexaenoic acid on the composition and oxidizability of low-density lipoproteins: results of a controlled study in healthy volunteers. *Eur. J Clin Nutr* **61**, 314-325.
- Egert S, Wolfram S, Bosity-Westphal A, Boesch-Saadatmandi C, Wagner AE, Frank J, Rimbach G, Müller MJ (2008). Daily quercetin supplementation dose-dependently increases plasma quercetin concentrations in healthy humans. *J. Nutr.* **138**, 1615-1621.
- Emken EA, Adlof RO, Gulley RM (1994). Dietary linoleic acid influences desaturation and acylation of deuterium-labeled linoleic and linolenic acids in young adult males. *Biochim. Biophys. Acta* **1213**, 277-288.
- Finnegan YE, Minihane AM, Leigh-Firbank EC, Kew S, Meijer GW, Muggli R, Calder PC, Williams CM (2003). Plant- and marine-derived n-3 polyunsaturated fatty acids have differential effects on fasting and postprandial blood lipid concentrations and on the susceptibility of LDL to oxidative modification in moderately hyperlipidemic subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* **77**, 783-795.
- Freemantle E, Vandal M, Tremblay-Mercier J, Tremblay S, Blachere JC, Begin ME, Brenna JT, Windust A, Cunnane SC (2006). Omega-3 fatty acids, energy substrates, and brain function during aging. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* **75**, 213-220.
- Galluzzo P, Martini C, Bulzomi P, Leone S, Bolli A, Pallottini V, Marino M (2009). Quercetin-induced apoptotic cascade in cancer cells: antioxidant versus estrogen receptor alpha-dependent mechanisms. *Mol. Nutr Food Res.* **53**, 699-708.
- Gebauer SK, Psota TL, Harris WS, Kris-Etherton PM (2006). n-3 fatty acid dietary recommendations and food sources to achieve essentiality and cardiovascular benefits. *Am J Clin. Nutr.* **83**, 1526S-1535S.
- Geleijnse JM, de Goede J, Brouwer IA (2010). Alpha-linolenic acid: is it essential to cardiovascular health? *Curr. Atheroscler. Rep.* **12**, 359-367.
- Gerster H (1998). Can adults adequately convert alpha-linolenic acid (18:3n-3) to eicosapentaenoic acid (20:5n-3) and docosahexaenoic acid (22:6n-3)? *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* **68**, 159-173.
- Giltay EJ, Gooren LJ, Toorians AW, Katan MB, Zock PL (2004). Docosahexaenoic acid concentrations are higher in women than in men because of estrogenic effects. *Am. J Clin. Nutr* **80**, 1167-1174.
- Graff J, Kahn M, Samiei A, Gao J, Ota KT, Rei D, Tsai LH (2013). A dietary regimen of caloric restriction or pharmacological activation of SIRT1 to delay the onset of neurodegeneration. *J Neurosci.* **33**, 8951-8960.
- Hansen JB, Grimsgaard S, Nilsen H, Nordøy A, Bønaa KH (1998). Effects of highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on fatty acid absorption, incorporation into serum phospholipids and postprandial triglyceridemia. *Lipids.* **33**, 131-138.
- Harper CR, Edwards MJ, Defilipis AP, Jacobson TA (2006). Flaxseed Oil Increases the Plasma Concentrations of Cardioprotective (n-3) Fatty Acids in Humans. *J Nutr* **136**, 83-87.
- Hertog MG, Feskens EJ, Hollman PC, Katan MB, Kromhout D (1993). Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Lancet.* **342**, 1007-1011.
- Hertog MGL, Kromhout D, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Fidanza F, Giampaoli S, Jansen A, Menotti A, Nedeljkovic S, Pekkarinen M, Simic BS, Toshima H, Feskens EJM, Hollman PCH, Katan MB (1995). Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the seven countries study. *Arch. Intern. Med.* **155**, 381-386.
- Hussein N, Ah-Sing E, Wilkinson P, Leach C, Griffin BA, Millward DJ (2005). Long-chain conversion of [¹³C]linoleic acid and alpha-linolenic acid in response to marked changes in their dietary intake in men. *J Lipid Res* **46**, 269-280.

- Innis SM (2005). Essential fatty acid transfer and fetal development. *Placenta* **26 Suppl A**, S70-S75.
- Kew S, Banerjee T, Minihane AM, Finnegan YE, Muggli R, Albers R, Williams CM, Calder PC (2003). Lack of effect of foods enriched with plant- or marine-derived n-3 fatty acids on human immune function. *Am. J Clin. Nutr* **77**, 1287-1295.
- Kitson AP, Stroud CK, Stark KD (2010). Elevated production of docosahexaenoic acid in females: potential molecular mechanisms. *Lipids*. **45**, 209-224.
- Kromhout D (2012). Omega-3 fatty acids and coronary heart disease. The final verdict? *Curr. Opin. Lipidol.* **23**, 554-559.
- Li D, Sinclair A, Wilson A, Nakkote S, Kelly F, Abedin L, Mann N, Turner A (1999). Effect of dietary alpha-linolenic acid on thrombotic risk factors in vegetarian men. *Am. J Clin. Nutr* **69**, 872-882.
- Linseisen J, Radtke J, Wolfram G (1997). Flavonoid intake of adults in a Bavarian subgroup of the national food consumption survey. *Z. Ernährungswiss.* **36**, 403-412.
- Magnusardottir AR, Steingrimsdottir L, Thorgeirdottir H, Gunnlaugsson G, Skuladottir GV (2009). Docosahexaenoic acid in red blood cells of women of reproductive age is positively associated with oral contraceptive use and physical activity. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* **80**, 27-32.
- Mantzioris E, James MJ, Gibson RA, Cleland LG (1994). Dietary substitution with an alpha-linolenic acid-rich vegetable oil increases eicosapentaenoic acid concentrations in tissues. *Am. J Clin. Nutr* **59**, 1304-1309.
- Mozaffarian D (2005). Does alpha-linolenic acid intake reduce the risk of coronary heart disease? A review of the evidence. *Altern. Ther. Health Med* **11**, 24-30.
- Mozaffarian D, Lemaitre RN, King IB, Song X, Huang H, Sacks FM, Rimm EB, Wang M, Siscovick DS (2013). Plasma phospholipid long-chain omega-3 fatty acids and total and cause-specific mortality in older adults: a cohort study. *Ann. Intern. Med.* **158**, 515-525.
- Pan A, Chen M, Chowdhury R, Wu JH, Sun Q, Campos H, Mozaffarian D, Hu FB (2012). alpha-Linolenic acid and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Am. J Clin. Nutr* **96**, 1262-1273.
- Pawlosky R, Hibbeln J, Lin Y, Salem N, Jr. (2003). n-3 fatty acid metabolism in women. *Br. J Nutr* **90**, 993-994.
- Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, Jones DW, Kurtz T, Sheps SG, Roccella EJ (2005). Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension* **45**, 142-161.
- Plourde M & Cunnane SC (2007). Extremely limited synthesis of long chain polyunsaturates in adults: implications for their dietary essentiality and use as supplements. *Appl. Physiol Nutr Metab* **32**, 619-634.
- Portolesi R, Powell BC, Gibson RA (2007). Competition between 24:5n-3 and ALA for Delta 6 desaturase may limit the accumulation of DHA in HepG2 cell membranes. *J Lipid Res.* **48**, 1592-1598.
- Rajaram S (2014). Health benefits of plant-derived alpha-linolenic acid. *Am. J Clin. Nutr* **100 Suppl 1**, 443S-448S.
- Rump P, Otto SJ, Hornstra G (2001). Leptin and phospholipid-esterified docosahexaenoic acid concentrations in plasma of women: observations during pregnancy and lactation. *Eur. J Clin. Nutr* **55**, 244-251.

Siener R, Alteheld B, Terjung B, Junghans B, Bitterlich N, Stehle P, Metzner C (2010). Change in the fatty acid pattern of erythrocyte membrane phospholipids after oral supplementation of specific fatty acids in patients with gastrointestinal diseases. *Eur. J Clin Nutr* **64**, 410-418.

Stark AH, Crawford MA, Reifen R (2008). Update on alpha-linolenic acid. *Nutr. Rev.* **66**, 326-332.

Stark KD, Beblo S, Murthy M, Buda-Abela M, Janisse J, Rockett H, Whitty JE, Martier SS, Sokol RJ, Hannigan JH, Salem N, Jr. (2005). Comparison of bloodstream fatty acid composition from African-American women at gestation, delivery, and postpartum. *J Lipid Res.* **46**, 516-525.

Tang C, Cho HP, Nakamura MT, Clarke SD (2003). Regulation of human delta-6 desaturase gene transcription: identification of a functional direct repeat-1 element. *J Lipid Res.* **44**, 686-695.

Toufektsian MC, Salen P, Laporte F, Tonelli C, de Lorgeril M (2011). Dietary flavonoids increase plasma very long-chain (n-3) fatty acids in rats. *J Nutr* **141**, 37-41.

Vauzour D, Tejera N, O'Neill C, Booz V, Jude B, Wolf IM, Rigby N, Silvan JM, Curtis PJ, Cassidy A, de Pascual-Teresa S, Rimbach G, Minihane AM (2015). Anthocyanins do not influence long-chain n-3 fatty acid status: studies in cells, rodents and humans. *J Nutr Biochem.* **26**, 211-218.

Vidgren HM, Agren JJ, Schwab U, Rissanen T, Hänninen O, Uusitupa MI (1997). Incorporation of n-3 fatty acids into plasma lipid fractions, and erythrocyte membranes and platelets during dietary supplementation with fish, fish oil, and docosahexaenoic acid-rich oil among healthy young men. *Lipids.* **32**, 697-705.

Wallace FA, Miles EA, Calder PC (2003). Comparison of the effects of linseed oil and different doses of fish oil on mononuclear cell function in healthy human subjects. *Br. J. Nutr.* **89**, 679-689.

Wang C, Harris WS, Chung M, Lichtenstein AH, Balk EM, Kupelnick B, Jordan HS, Lau J (2006). n-3 Fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not alpha-linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review. *Am J Clin. Nutr.* **84**, 5-17.

Weaver BJ, Corner EJ, Bruce VM, McDonald BE, Holub BJ (1990). Dietary canola oil: effect on the accumulation of eicosapentaenoic acid in the alkenylacyl fraction of human platelet ethanolamine phosphoglyceride. *Am. J Clin. Nutr* **51**, 594-598.

Wu A, Noble EE, Tyagi E, Ying Z, Zhuang Y, Gomez-Pinilla F (2015). Curcumin boosts DHA in the brain: Implications for the prevention of anxiety disorders. *Biochim. Biophys. Acta* **1852**, 951-961.



Herausgeber:

UNION ZUR FÖRDERUNG VON
OEL- UND PROTEINPFLANZEN E.V. (UFOP)

Claire-Waldoff-Straße 7 · 10117 Berlin

info@ufop.de · www.ufop.de