

Evidenzbasierte Leitlinie

Fettkonsum und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten

Version 2006

Es liegt eine überarbeitete Version der Leitlinie vor:

**Deutsche Gesellschaft für Ernährung (Hrsg.): Fettzufuhr und Prävention
ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten – Evidenzbasierte Leitlinie.
Bonn (2015) <https://www.dge.de/wissenschaft/leitlinien/>**



Herausgeber: Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V., Bonn

**Evidenzbasierte Leitlinie
Fettkonsum und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten**

Herausgeber: Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE)

Autoren (Mitglieder des Arbeitskreises Leitlinien der DGE):

Prof. Dr. Heiner Boeing

Deutsches Institut für Ernährungsforschung (DIFE), Potsdam-Rehbrücke

Dr. Anja Brönstrup

Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V., Bonn

Dr. Sabine Ellinger

Institut für Ernährungswissenschaft, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Prof. Dr. Hans Hauner

Else Kröner-Fresenius-Zentrum für Ernährungsmedizin, TU München

Prof. Dr. Anja Kroke

Fachbereich Oecotrophologie, Hochschule Fulda

PD Dr. Jakob Linseisen

Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Dipl. oec. troph. Anja Schienkewitz

Deutsches Institut für Ernährungsforschung (DIFE), Potsdam-Rehbrücke

Dr. Matthias Schulze

Deutsches Institut für Ernährungsforschung (DIFE), Potsdam-Rehbrücke

Prof. Dr. Peter Stehle

Institut für Ernährungswissenschaft, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Prof. Dr. Günther Wolfram

Department für Lebensmittel und Ernährung der TU München, Freising-Weihenstephan

Weitere Mitglieder des Arbeitskreises Leitlinien:

Dipl. oec. troph. Angela Bechthold

Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V., Bonn

Prof. Dr. Helmut Erbersdobler

Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde der Universität Kiel

Dr. Eva Leschik-Bonnet

Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V., Bonn

Prof. Dr. Ingrid-Ute Leonhäuser

Institut für Ernährungswissenschaft der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dr. Helmut Oberritter

Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V., Bonn

Inhalt

	Seite
1 Einleitung	1
2 Fettzufuhr in Deutschland	4
2.1 Literatur	9
3 Darstellung der methodischen Vorgehensweise bei der Erstellung einer DGE-Leitlinie zur Prävention chronischer Krankheiten	10
3.1 Die allgemeine Vorgehensweise bei der Entwicklung der DGE-Leitlinie „Fettkonsum und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten“	10
3.1.1 Darstellung der allgemeinen methodischen Vorgehensweise zur Entwicklung einer DGE-Leitlinie an Hand der in Abbildung 1 aufgeführten Schritte	12
3.2 Die spezielle Vorgehensweise bei der Entwicklung der DGE-Leitlinie „Fettkonsum und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten“	16
3.2.1 Systematische Vorgehensweise	16
3.2.2 Allgemeine Anmerkungen zum methodischen Vorgehen bei der Erstellung der Leitlinie „Fettkonsum und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten“	18
3.2.2.1 Aspekte von Studiendesigns	18
3.2.2.2 Studien zur primären und sekundären Prävention	20
3.2.2.3 Dauer der Studien	20
3.2.2.4 Anmerkungen zur Auswertung von Ernährungsdaten zum Fettkonsum	21
3.2.2.5 Suchstrategie bei der Literaturrecherche	22
3.2.2.6 Definitionen	23
3.2.3 Spezielle Anmerkungen zu den jeweiligen Kapiteln der Leitlinie	23
3.2.3.1 Suchbegriffe	23
3.2.3.2 Weitere Anmerkungen	24
3.3 Literatur	26
3.4 Anlage: Evidenzbewertung für präventive Effekte von Ernährungsfaktoren beim Menschen	27
4 Fettkonsum und Prävention der Adipositas	29
4.1 Einleitung	29
4.2 Personen mit einem erhöhten Risiko für eine Adipositas	29
4.3 Welche Bedeutung hat der Fettkonsum für das Risiko einer Adipositas?	30
4.3.1 Wirkungsmechanismen von Fett/Fettsäuren mit potenzieller Relevanz für eine Adipositas	30
4.3.2 Nahrungsfett und -fettsäuren und primäre Prävention der Adipositas	32
4.3.2.1 Gesamtfett	32
4.3.2.2 Gesättigte Fettsäuren	35
4.3.2.3 Einfach ungesättigte Fettsäuren	35
4.3.2.4 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren	36
4.3.2.5 n-3 Fettsäuren	36
4.3.2.6 trans-Fettsäuren	36

4.3.3	Nahrungsfett und -fettsäuren und sekundäre Prävention (Ernährungstherapie) der Adipositas	36
4.3.3.1	Gesamtfett	36
4.3.3.2	Fettsäuren.....	42
4.4	Unterscheiden sich Strategien zur Primärprävention der Adipositas von solchen zur Sekundärprävention (Ernährungstherapie)?.....	44
4.5	Bewertung der Evidenz zum Fettkonsum zur Prävention der Adipositas	45
4.6	Forschungsbedarf	46
4.7	Literatur	47
4.8	Anlage: Studien zum Konsum von Fett bzw. Fettsäuren und Adipositas	53
5	Fettkonsum und Prävention des Typ 2 Diabetes mellitus	75
5.1	Einleitung.....	75
5.2	Personen mit einem erhöhten Risiko für Typ 2 Diabetes mellitus.....	75
5.3	Welche Bedeutung hat der Fettkonsum für das Diabetesrisiko?	76
5.3.1	Wirkungsmechanismen von Fettsäuren mit potenzieller Relevanz für Typ 2 Diabetes mellitus.....	76
5.3.2	Nahrungsfett und -fettsäuren und primäre Prävention des Typ 2 Diabetes mellitus .	77
5.3.2.1	Gesamtfett	77
5.3.2.2	Gesättigte Fettsäuren.....	79
5.3.2.3	Einfach ungesättigte Fettsäuren.....	80
5.3.2.4	Mehrfach ungesättigte Fettsäuren.....	81
5.3.2.5	n-6/n-3 Fettsäuren.....	82
5.3.2.6	trans-Fettsäuren.....	83
5.3.3	Nahrungsfett und -fettsäuren und sekundäre Prävention des Typ 2 Diabetes mellitus	83
5.3.3.1	Gesamtfett	84
5.3.3.2	Fettsäuren.....	85
5.4	Unterscheiden sich Strategien zur Primärprävention des Diabetes mellitus von solchen zur Sekundärprävention (Ernährungstherapie)?	88
5.5	Bewertung der Evidenz zum Fettkonsum zur Prävention des Typ 2 Diabetes mellitus	88
5.6	Forschungsbedarf.....	90
5.7	Literatur	91
5.8	Anlage: Studien zum Konsum von Fett bzw. Fettsäuren und Typ 2 Diabetes mellitus	94
6	Fettkonsum und Prävention der Dyslipoproteinämie	109
6.1	Einleitung.....	109
6.2	Personen mit einem erhöhten Risiko für eine Dyslipoproteinämie.....	110
6.3	Welche Bedeutung hat der Fettkonsum für das Dyslipoproteinämierisiko?	110
6.3.1	Wirkungsmechanismen von Fettsäuren und Cholesterol in der Nahrung mit potenzieller Relevanz für eine Dyslipoproteinämie	110
6.3.2	Nahrungsfett und -fettsäuren und primäre Prävention der Dyslipoproteinämie....	111

6.3.3	Nahrungsfett und -fettsäuren und sekundäre Prävention (Ernährungstherapie) der Dyslipoproteinämie	112
6.3.3.1	Gesamtfett	113
6.3.3.2	Fettsäuren.....	113
6.3.3.3	Sonstiges	119
6.4	Unterscheiden sich Strategien zur Primärprävention der Dyslipoproteinämie von solchen zur Sekundärprävention (Ernährungstherapie)?	119
6.5	Bewertung der Evidenz zum Fettkonsum zur Prävention der Dyslipoproteinämie	120
6.6	Forschungsbedarf.....	122
6.7	Literatur	123
6.8	Anlage: Studien zum Konsum von Fett bzw. Fettsäuren und Dyslipoproteinämie	128
7	Fettkonsum und Prävention der Hypertonie.....	135
7.1	Einleitung.....	135
7.2	Personen mit einem erhöhten Risiko für Hypertonie	136
7.3	Welche Bedeutung hat der Fettkonsum für das Hypertonierisiko?	136
7.3.1	Wirkungsmechanismen von Fettsäuren mit potenzieller Relevanz für eine Hypertonie	136
7.3.2	Nahrungsfett und -fettsäuren und primäre Prävention der Hypertonie.....	136
7.3.2.1	Gesamtfett	136
7.3.2.2	Gesättigte Fettsäuren	137
7.3.2.3	Einfach ungesättigte Fettsäuren.....	138
7.3.2.4	Mehrfach ungesättigte Fettsäuren.....	138
7.3.2.5	n-3 Fettsäuren.....	139
7.3.2.6	trans-Fettsäuren.....	140
7.3.3	Nahrungsfett und -fettsäuren und sekundäre Prävention der Hypertonie	140
7.3.3.1	Gesamtfett	140
7.3.3.2	Fettsäuren	140
7.4	Unterscheiden sich Strategien zur Primärprävention der Hypertonie von solchen zur Sekundärprävention (Ernährungstherapie)?	142
7.5	Bewertung der Evidenz zum Fettkonsum zur Prävention der Hypertonie.....	142
7.6	Forschungsbedarf.....	144
7.7	Literatur	145
7.8	Anlage: Studien zum Konsum von Fett bzw. Fettsäuren und Hypertonie	147
8	Fettkonsum und Prävention der koronaren Herzkrankheit (KHK).....	155
8.1	Einleitung.....	155
8.2	Personen mit einem erhöhten Risiko für eine KHK	155
8.3	Welche Bedeutung hat der Fettkonsum für das KHK-Risiko?	155
8.3.1	Wirkungsmechanismen von Fettsäuren mit potenzieller Relevanz für eine KHK	155
8.3.2	Nahrungsfett und -fettsäuren und primäre Prävention der KHK.....	157
8.3.2.1	Gesamtfett	158

8.3.2.2	Fettmodifikation in Verbindung mit Fettreduktion.....	159
8.3.2.3	Gesättigte Fettsäuren	159
8.3.2.4	Einfach ungesättigte Fettsäuren.....	161
8.3.2.5	Mehrfach ungesättigte Fettsäuren	162
8.3.2.6	n-3 Fettsäuren.....	163
8.3.2.7	trans-Fettsäuren.....	167
8.3.2.8	Sonstiges	169
8.3.3	Nahrungsfett und -fettsäuren und sekundäre Prävention der KHK	169
8.3.3.1	Interventionsstudien mit dem klinischen Endpunkt Reinfarkt	170
8.3.3.2	Interventionsstudien mit angiographischem Befund als Endpunkt	175
8.3.3.3	Interventionsstudien zur Verhütung einer Restenose nach Angioplastie	177
8.3.3.4	Interventionsstudien zur Verhütung von Arrhythmien	177
8.4	Unterscheiden sich Strategien zur Primärprävention der KHK von solchen zur Sekundärprävention (Ernährungstherapie)?	178
8.5	Bewertung der Evidenz zum Fettkonsum zur Prävention der KHK.....	178
8.6	Forschungsbedarf.....	181
8.7	Literatur	182
8.8	Anlage: Studien zum Konsum von Fett bzw. Fettsäuren und KHK.....	191
9	Fettkonsum und Prävention des Schlaganfalls.....	211
9.1	Einleitung.....	211
9.2	Personen mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfall	211
9.3	Welche Bedeutung hat der Fettkonsum für das Schlaganfallrisiko?	212
9.3.1	Wirkungsmechanismen von Fettsäuren mit potenzieller Relevanz für einen Schlaganfall	212
9.3.2	Nahrungsfett und -fettsäuren und primäre Prävention des Schlaganfalls	213
9.3.2.1	Gesamtfett	213
9.3.2.2	Gesättigte Fettsäuren.....	213
9.3.2.3	Einfach ungesättigte Fettsäuren.....	214
9.3.2.4	Mehrfach ungesättigte Fettsäuren	214
9.3.2.5	n-3 Fettsäuren.....	214
9.3.2.6	trans-Fettsäuren.....	215
9.3.2.7	Sonstiges (Cholesterol)	215
9.3.3	Nahrungsfett und -fettsäuren und sekundäre Prävention des Schlaganfalls.....	216
9.3.3.1	Gesamtfett	216
9.3.3.2	Fettsäuren.....	216
9.4	Unterscheiden sich Strategien zur Primärprävention des Schlaganfalls von solchen zur Sekundärprävention (Ernährungstherapie)?	217
9.5	Bewertung der Evidenz zum Fettkonsum zur Prävention des Schlaganfalls	207
9.6	Forschungsbedarf.....	217
9.7	Literatur	219
9.8	Anlage: Studien zum Konsum von Fett bzw. Fettsäuren und Schlaganfall.....	221

10	Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen	230
10.1	Einleitung.....	230
10.2	Personen mit einem erhöhten Risiko für Krebserkrankungen.....	230
10.3	Welche Bedeutung hat der Fettkonsum für das Krebsrisiko?	231
10.3.1	Wirkungsmechanismen von Fettsäuren mit potenzieller Relevanz für Krebserkrankungen.....	231
10.3.2	Nahrungsfett und -fettsäuren und primäre Prävention der Krebserkrankungen ...	234
10.3.2.1	Gesamtfett	234
10.3.2.2	Gesättigte Fettsäuren.....	238
10.3.2.3	Einfach ungesättigte Fettsäuren.....	241
10.3.2.4	Mehrfach ungesättigte Fettsäuren	244
10.3.2.5	n-3 Fettsäuren.....	246
10.3.2.6	trans-Fettsäuren.....	250
10.3.3	Nahrungsfett und -fettsäuren und sekundäre Prävention der Krebserkrankungen	252
10.3.3.1	Gesamtfett	253
10.3.3.2	Fettsäuren.....	253
10.4	Unterscheiden sich Strategien zur Primärprävention der Krebserkrankungen von solchen zur Sekundärprävention (Ernährungstherapie)?	253
10.5	Bewertung der Evidenz zum Fettkonsum zur Prävention der Krebserkrankungen ...	253
10.6	Forschungsbedarf.....	254
10.7	Literatur	255
10.8	Anlage: Studien zum Konsum von Fett bzw. Fettsäuren und Krebserkrankungen ...	261
11	Zusammenfassende Bewertung	310
11.1	Evidenz zu Fettkonsum und primärer Prävention ausgewählter Krankheiten	310
12	Umsetzung der Leitlinie	314
12.1	Literatur	316
Anhang	317
	Abkürzungsverzeichnis	317
	Tabelle häufig zitierter Studien.....	319

1 Einleitung

G. Wolfram und A. Kroke

Die Prävention ist eine wichtige Maßnahme zur Senkung der Häufigkeit von Krankheiten. Wissenschaftlich fundierte Ernährungsempfehlungen sind konsequenterweise ein wichtiger Beitrag zur Aufrechterhaltung von Gesundheit und Wohlbefinden. Die DGE widmet sich seit mehreren Jahrzehnten im Rahmen ihrer satzungsgemäßen Ziele diesem Thema. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr und daraus abgeleitete Regeln für eine vollwertige Ernährung sollen das Verhalten des Verbrauchers nachhaltig beeinflussen und den Lebensmittelherstellern Hinweise für die Produktion von ernährungsphysiologisch wertvollen Produkten liefern.

Unabhängig von den Aktivitäten der DGE sind in der Vergangenheit von unterschiedlichsten Seiten unzählige Verhaltensempfehlungen mit dem Ziel der Vorbeugung chronischer Krankheiten ausgesprochen worden. Die Fülle und teilweise Widersprüchlichkeit dieser Ernährungsinformationen hat insgesamt deren Glaubwürdigkeit geschwächt und die Einschätzung gefördert, dass Ernährungsempfehlungen wahrscheinlich wenig wirksam sind. Hinzu kommen immer wieder öffentliche Diskussionen über einzelne Studienergebnisse, die bisherige Empfehlungen anscheinend widerlegen. Um diesem Verlust an Glaubwürdigkeit und der Vermutung mangelnder Effektivität zu begegnen, wird gefordert, dass grundsätzlich empirische Evidenz für die Formulierung von Ernährungsempfehlungen herangezogen werden sollte – analog dem Vorgehen bei der Erstellung der D-A-CH-Referenzwerte. Experteneinschätzungen und -meinungen sollten in Zukunft nur noch dann Verwendung finden, wenn andere Daten nicht zur Verfügung stehen.

Einen weiteren Schritt in die richtige Richtung stellen „Leitlinien“ dar, die basierend auf systematischen Literaturrecherchen und -auswertungen eine dem aktuellen Wissensstand entsprechende Einschätzung vornehmen. Dieses Verfahren lehnt sich an das so genannte evidenzbasierte Vorgehen der Medizin an. Dieser mit einer systematischen und transparenten Literaturanalyse und deren Bewertung einhergehende Ansatz hat jedoch bisher in der Ableitung und Formulierung von Ernährungsempfehlungen nicht regelmäßig Anwendung gefunden. Im Unterschied zur klassischen, evidenzbasierten Medizin stehen zur verhaltensbezogenen Prävention auf dem Gebiet der Ernährung überwiegend beobachtende Studien zur Verfügung, während Ergebnisse randomisierter Interventionsstudien aus verschiedenen methodischen Gründen nur selten vorhanden sind. Eine fundierte und systematische Analyse dieser Daten, deren Evidenzgrad als etwas geringer als der von Interventionsstudien angesehen wird, kann jedoch auch zu Empfehlungen mit überzeugender Evidenz führen.

1 Einleitung

Dieses Vorgehen soll in Zukunft die Formulierung von Ernährungsempfehlungen auf eine transparentere Basis stellen und besser nachvollziehbar machen.

Seit es Empfehlungen zu einer gesundheitsfördernden Ernährung gibt, steht die Frage nach der optimalen Zufuhr von Fett mit den höchsten gesundheitlichen Vorteilen bzw. geringsten gesundheitlichen Nachteilen im Zentrum der Überlegungen und der experimentellen Untersuchungen. Dabei standen die verschiedenen Eigenschaften der Nahrungsfette in der Diskussion:

- Nahrungsfette sind wichtige Energieträger und ihre Anwesenheit in Lebensmitteln erhöht somit deren Energiegehalt und deren Energiedichte.
- Nahrungsfette enthalten Fettsäuren unterschiedlicher Länge und Sättigungsgrade. Dies bedingt, dass die verschiedenen Fettsäuren bzw. Fette ein unterschiedlich physikalisches (Schmelzpunkt oder Verformbarkeit von Zellmembranen) und chemisches (z. B. Ablauf von chemischen Reaktionen) Verhalten zeigen bzw. unterschiedliche biologische Funktionen (z. B. Einfluss auf die Cholesterolkonzentration im Plasma oder Wirkungen in Form der Eicosanoide als Derivate der essenziellen n-3 und n-6 Fettsäuren) haben. Diese Merkmale geben Anlass, Verbindungen zur Entstehung verschiedener Krankheiten zu vermuten.
- Nahrungsfette sind ferner nicht nur Träger fettlöslicher Vitamine, sondern auch Träger von Geschmacks- und Aromastoffen. Letzteres und eine günstige Wirkung auf die Textur von Lebensmitteln machen Fett und damit hergestellte Speisen sehr beliebt.

Über viele Jahre stand die Verminderung der Fettzufuhr wegen angenommener oder zum Teil auch nachgewiesener Vorteile einer fettreduzierten Ernährung (< 30 % der Energie) im Vordergrund. In den letzten Jahren wurden Studienergebnisse publiziert, die mit einer höheren Zufuhr von Fett, speziell von ungesättigten Fettsäuren, gesundheitliche Vorteile nachweisen konnten. Diese Ergebnisse bedeuten, dass sich eine Leitlinie zu Fett in der Ernährung sowohl mit der Gesamtfettzufuhr als auch mit der Fettqualität, d. h. der Fettsäurezusammensetzung, befassen muss.

Wegen der großen präventivmedizinischen und klinischen Bedeutung der ständig an Häufigkeit zunehmenden ernährungsmitbedingten Krankheiten sollen in dieser evidenzbasierten Leitlinie die Beziehungen zwischen Menge und Qualität von Nahrungsfett und der Entstehung der ausgewählten ernährungsmitbedingten Krankheiten Adipositas, Diabetes mellitus, Dyslipoproteinämien, Hypertonie, Herzinfarkt, Schlaganfall und Krebs evaluiert und davon abgeleitete Empfehlungen im Sinne der Primärprävention als Gesamtergebnis formuliert

1 Einleitung

werden. Mit eingeschlossen in diese Literaturanalyse zum Thema Nahrungsfette wird das tierische Cholesterol aber nicht die pflanzlichen Phytosterole. Grundlage der Literaturanalyse sind beobachtende, analytisch-epidemiologische Studien sowie Interventionsstudien zur Primärprävention. Therapiestudien finden nur dann Berücksichtigung, wenn sie der Untersuchung sekundärpräventiver Maßnahmen dienen.

Ziele der hier erarbeiteten ersten evidenzbasierten Leitlinie zu Fett in der Ernährung und der Prävention von chronischen ernährungsmitbedingten Krankheiten sind:

- Das Konzept der so genannten evidenzbasierten Medizin auf den Bereich der Ernährung zu übertragen und das präventive Potenzial im Bereich Ernährung besser aufzuzeigen.
- Die Bedeutung von Fett in der Ernährung für die Erhaltung der Gesundheit und für die Entstehung von Krankheiten des Menschen entsprechend herauszuarbeiten.
- Mit den Leitlinien einen Korridor zu markieren, der falsche, ungesicherte und überflüssige Ratschläge ausgrenzt, aber gleichzeitig die notwendigen Freiheiten für individuell flexible gesundheitsförderliche Maßnahmen erlaubt.
- Für alle in der Gesundheitspolitik Verantwortlichen wie auch für Mittlerkräfte und Medien wissenschaftlich abgesicherte Informationen zur Prävention von ernährungsmitbedingten Krankheiten durch einen qualitativ und quantitativ angemessenen Fettverzehr bereitzustellen.

Leitlinien sollen nicht als Ersatz für die vorwiegend auf der Funktion von Nährstoffen basierenden Referenzwerte, sondern als wissenschaftliche Ergänzung zur Bewertung präventiver Aspekte von Nährstoffen dienen. Die durch den Prozess der Erstellung von Leitlinien vorgegebene regelmäßige Überarbeitung gewährleistet zudem die Aktualität der Aussagen.

2 Fettzufuhr in Deutschland

J. Linseisen

Die Zufuhr von Fett und Fettsäuren erfolgt über den Verzehr von fetthaltigen pflanzlichen und tierischen Lebensmitteln sowie mit den beim Kochen oder dem unmittelbaren Verzehr zugegebenen Fetten und Ölen. Auf Grund der hohen Energiedichte und der Erfahrung aus biologischen und physiologischen Wirkungen steht die Fettzufuhr seit vielen Jahrzehnten im Blickpunkt gesundheitlichen Interesses. Empfehlungen zur Fettzufuhr für die Bevölkerung gehen bis ins 19. Jahrhundert zurück. Vor der Darstellung der wissenschaftlichen Beweislage (Evidenz) zu Wirkungen von Fett und Fettsäuren in der Prävention ausgewählter chronischer Krankheiten soll in diesem einleitenden Beitrag die aktuelle Zufuhr von Fett, Fettsäuren und Cholesterin in Deutschland beschrieben werden.

Als Datenquellen werden die verfügbaren großen epidemiologischen Studien mit deutschen Kollektiven herangezogen. Als repräsentative Studien stehen die Nationale Verzehrstudie (NVS; 1985/88, alte Bundesländer) mit der Neuauswertung von 1996 auf der Basis des Bundeslebensmittelschlüssels (BLS) 2.2 (DGE 1996) und der Ernährungssurvey im Rahmen des Bundesgesundheits surveys (BGS) 1998 zur Verfügung (Mensink 2002). Weiterhin liegen Querschnittsergebnisse aus deutschen Zentren großer internationaler Studien vor: MONICA-Augsburg (Döring et al. 1998) sowie EPIC-Heidelberg und EPIC-Potsdam (Schulze et al. 2001, Linseisen et al. 2003). Letztere sind populationsbasierte Studien, deren Ergebnisse z. T. gewichtet für die Altersstruktur der bundesdeutschen Bevölkerung dargestellt sind. Zu den Unterschieden in der Methodik der Datenerhebung und -auswertung zwischen den einzelnen Studien wird auf die Originalarbeiten verwiesen. Grundsätzliche Unterschiede bestehen hinsichtlich der Methodik der Ernährungserhebung (vgl. Tab. 1 und 2). Die einheitliche Auswertung der Einkommens- und Verbrauchsstichproben (EVS) von 1988, 1993 und 1998 ermöglicht Trendanalysen, wenngleich diese Auswertungen auf Verbrauchsdaten und nicht auf Verzehrdaten beruhen (DGE 2004).

Die mittlere Fettzufuhr in den ausgewählten Studien ist in Tabelle 1 beschrieben. Der Anteil von Fett an der gesamten täglichen Energiezufuhr schwankt bei Frauen und Männern zwischen 36 und 40 % (Ausnahme BGS 1998). Es gibt Hinweise aus den Daten von MONICA-Augsburg (Döring 1998 et al.; s. Tab. 1) wie auch der EVS (DGE 2004; s. Tab. 3) dafür, dass sich der Fettanteil an der Energiezufuhr über den Zeitraum von 1984 bis 1998 in den alten Bundesländern geringfügig verringert hat.

Die Cholesterinzufuhr in Deutschland bewegt sich im Mittel zwischen 264 bis 335 mg/d für Frauen und 371 bis 499 mg/d für Männer (s. Tab. 1).

In Tabelle 2 sind Angaben zur mittleren Zufuhr von Fettsäuren, unterteilt in Fettsäuregruppen, aufgeführt. Der höchste Anteil an Energie wird von den gesättigten Fettsäuren (SFA) geliefert (14 % bis 17 % der Energie), gefolgt von den einfach ungesättigten Fettsäuren (MUFA; 12 % bis 15 % der Energie). Die Zufuhr mehrfach ungesättigter Fettsäuren (PUFA), die in der NVS (DGE 1996) und der MONICA-Augsburg-Studie (Döring et al. 1998) als Summe von n-6 und n-3 PUFA ausgewiesen sind, liegt zwischen 5,2 und 5,6 % der Energiezufuhr. Die Daten aus den deutschen EPIC-Kohorten weisen auf einen Anstieg in der Zufuhr von PUFA über die Zeit hin (Linseisen et al. 2003); dies deutet sich auch in den Daten der EVS aus den Jahren 1988, 1993 und 1998 (alte Bundesländer) an, verbunden mit einem geringen Rückgang in der Zufuhr von SFA und MUFA (DGE 2004; s. Tab. 3). Der Anteil von n-3 PUFA in der Ernährung liegt zwischen 0,7 und 0,9 % der Energiezufuhr, das Verhältnis von Σ n-6 zu Σ n-3 PUFA bewegt sich zwischen 7,2 und 8,6.

Die Aufnahme einzelner PUFA ist in den einzelnen Studien nicht einheitlich ausgewiesen. Die Ergebnisse aus EPIC-Heidelberg/EPIC-Potsdam zeigen eine mittlere Zufuhr von Linolensäure (LA; C18:2 n-6), Arachidonsäure (AA; C20:4 n-6), α -Linolensäure (ALA; C18:3 n-3), Eicosapentaensäure (EPA; C20:5 n-3) und Docosahexaensäure (DHA; C22:6 n-3) bei Frauen in Höhe von 10,9/11,6 (LA), 0,16/0,14 (AA), 1,32/1,51 (ALA), 0,07/0,08 (EPA) und 0,14/0,14 (DHA) g/d sowie bei Männern in Höhe von 14,3/18,6 (LA), 0,23/0,23 (AA), 1,59/2,25 (ALA), 0,10/0,13 (EPA) und 0,19/0,21 (DHA) g/d (Linseisen et al. 2003).

Die Ergebnisse aus EPIC-Heidelberg und EPIC-Potsdam zeigen deutliche Unterschiede in der Zufuhr von Fett und Fettsäuren, die als Unterschiede in der Nährstoffzufuhr zwischen alten und neuen Bundesländern interpretiert werden und nicht zuletzt auf die höhere Margarineaufnahme in EPIC-Potsdam zurückgeführt werden können (Linseisen et al. 2003).

Tabelle 1: Mittlere (SD) tägliche Zufuhr von Fett (g, % der Energiezufuhr) und Cholesterol (mg) in ausgewählten Verzehrsstudien in Deutschland

Studie (Erhebungsjahr) (Methodik, Altersgruppe, Referenz)	Frauen			Männer		
	Fett (g)	Fett (% En.)	Cholesterol (mg)	Fett (g)	Fett (% En.)	Cholesterol (mg)
Nationale Verzehrsstudie (1985-89) ¹ (7-d diet records, 25-51 Jahre)	81,2	40,1	335	104,4	39,1	413
MONICA-Augsburg (1984/85) ² (7-d diet records, 45-64 Jahre)	-	-	-	107,7 (29,9)	38,4 (5,4)	499 (170)
MONICA-Augsburg (1994/95) ² (7-d diet records, 45-64 Jahre)	-	-	-	103,4 (30,2)	37,4 (5,2)	449 (152)
EPIC-Heidelberg (1996/98) ^{3, 4} (24-h diet recalls, 35-64 Jahre)	78,0 (38,0)	36,6 (9.1)	285 (185)	100,9 (48,1)	36,0 (9.4)	371 (266)
EPIC-Potsdam (1994/98) ^{3, 4} (24-h diet recalls, 35-64 Jahre)	76,1 (34,5)	37,4 (9.6)	264 (177)	116,8 (51,5)	40,3 (9.5)	377 (225)
Bundes-Gesundheitssurvey (1998) ⁵ (Diet history, 45-54 Jahre)	73,0 (23,3)	[34,9]*	307 (111)	94,7 (36,7)	[34,1]*	387 (166)

* berechnet

¹DGE 1996, ²Döring et al. 1998, ³Schulze et al. 2001, ⁴Linseisen et al. 2003, ⁵Mensink 2002

Tabelle 2: Mittlere (SD) tägliche Zufuhr von gesättigten (SFA), einfach ungesättigten (MUFA) und mehrfach ungesättigten (PUFA) Fettsäuren (% der Energiezufuhr) sowie das Verhältnis von Σ n-6 zu Σ n-3 PUFA in ausgewählten Verzehrsstudien in Deutschland.

Studie (Erhebungsjahr) (Methodik, Altersgruppe, Referenz)	SFA (% En.)	MUFA (% En.)	Σ PUFA (% En.)	n-6 PUFA (% En.)	n-3 PUFA (% En.)	n-6/n-3 PUFA
Frauen						
Nationale Verzehrsstudie (1985-89) ¹ (7-d diet records, 25-51 Jahre)	17,0	14,8	5,6	-	-	-
EPIC-Heidelberg (1996/98) ⁴ (24-h diet recalls, 35-64 Jahre)	15,7 (5,1)	12,3 (3,8)	-	5,3 (3,3)	0,74 (0,45)	8,0 (5,6)
EPIC-Potsdam (1994/98) ⁴ (24-h diet recalls, 35-64 Jahre)	15,6 (5,1)	12,6 (3,8)	-	5,8 (3,1)	0,88 (0,52)	7,2 (3,7)
Männer						
Nationale Verzehrsstudie (1985-89) ¹ (7-d diet records, 25-51 Jahre)	16,3	14,9	5,4	-	-	-
MONICA-Augsburg (1984/85) ² (7-d diet records, 45-64 Jahre)	14,7 (2,7)	13,2 (2,1)	5,2 (1,4)	-	-	-
MONICA-Augsburg (1994/95) ² (7-d diet records, 45-64 Jahre)	14,3 (2,8)	12,7 (2,1)	5,6 (1,7)	-	-	-
EPIC-Heidelberg (1996/98) ⁴ (24-h diet recalls, 35-64 Jahre)	15,1 (5,0)	12,6 (4,0)	-	5,3 (3,0)	0,69 (0,45)	8,6 (5,0)
EPIC-Potsdam (1994/98) ⁴ (24-h diet recalls, 35-64 Jahre)	16,5 (5,2)	13,7 (3,7)	-	6,5 (3,5)	0,91 (0,58)	7,7 (4,1)

¹DGE 1996, ²Döring et al. 1998, ⁴Linseisen et al. 2003

Tabelle 3: Mittlere tägliche Zufuhr von Fett, gesättigten (SFA), einfach ungesättigten (MUFA) und mehrfach ungesättigten (PUFA) Fettsäuren (% der Energiezufuhr) in Deutschland (alte und neue Bundesländer) nach der einheitlichen Auswertung von Verbrauchsdaten aus der Einkommens- und Verbrauchsstichprobe (EVS) aus den Jahren 1988, 1993 und 1998 (DGE 2004).

Studie, Erhebungsjahr	Frauen				Männer			
	Fett (% En.)	SFA (% En.)	MUFA (% En.)	PUFA (% En.)	Fett (% En.)	SFA (% En.)	MUFA (% En.)	PUFA (% En.)
Alte Bundesländer								
EVS 1988	36,4	15,7	13,6	4,8	36,2	15,1	13,8	5,0
EVS 1993	35,9	15,4	13,4	4,8	34,5	14,2	13,2	4,9
EVS 1998	35,0	14,6	12,0	5,9	35,2	13,7	12,0	6,9
Neue Bundesländer								
EVS 1993	36,7	15,3	13,9	5,2	36,3	14,3	14,1	5,7
EVS 1998	36,8	15,2	13,1	6,0	37,0	14,3	13,1	6,9

2.1 Literatur

Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE): Ernährungsbericht 1996. [Neuauswertung der Nationalen Verzehrsstudie, S.37-53] Druckerei Henrich GmbH, Frankfurt a.M. 1996

Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE): Ernährungsbericht 2004. Bonn 2004

Döring A, Honig-Blum K, Winkler G, Kammerlohr R, Fischer B, Keil U: MONICA Projekt Region Augsburg. Data Book. Dietary Surveys 1984/85 and 1994/95 in middle-aged men from the city of Augsburg. GSF-Forschungszentrum, 1998

Linseisen J, Schulze M, Saadatian-Elahi M, Kroke A, Miller AB, Boeing H: Quantity and quality of dietary fat, carbohydrate, and fiber intake in the German EPIC cohorts. *Ann Nutr Metab* 2003; 47: 37-46

Mensink G: Was essen wir heute? Ernährungsverhalten in Deutschland. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Robert Koch-Institut, Berlin 2002

Schulze MB, Linseisen J, Kroke A, Boeing H: Macronutrient, vitamin, and mineral intakes in the EPIC-Germany cohorts. *Ann Nutr Metab* 2001; 45: 181-9

3 Darstellung der methodischen Vorgehensweise bei der Erstellung einer DGE-Leitlinie zur Prävention chronischer Krankheiten

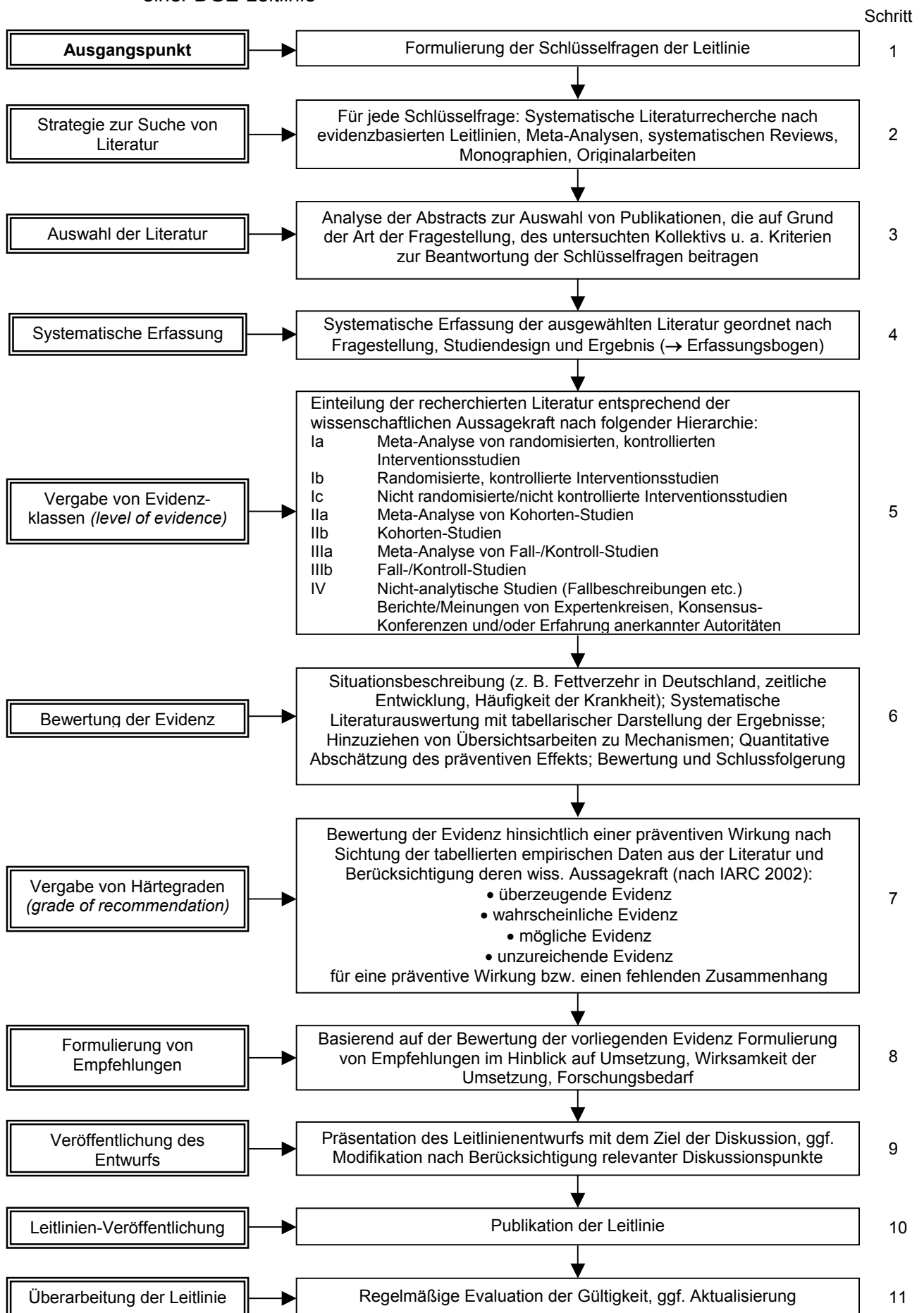
A. Kroke und A. Brönstrup

3.1 Die allgemeine Vorgehensweise bei der Entwicklung der DGE-Leitlinie „Fettkonsum und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten“

Die hier vorgelegte Leitlinie „Fettkonsum und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten“ ist die erste DGE-Leitlinie dieser Art, mit dem Ziel, das Potenzial eines Ernährungsfaktors hinsichtlich der Prävention chronischer Krankheiten an Hand einer systematischen Literaturanalyse zu beschreiben und anschließend zu bewerten. Daher wurden zunächst die grundsätzliche methodische Vorgehensweise und die abschließenden Bewertungsstrategien zur Erstellung einer solchen Leitlinie festgelegt. Auf Grund konzeptioneller Überlegungen wurde Wert darauf gelegt, die von anderen Organisationen in diesem Zusammenhang bereits entwickelten Systematiken zur Anwendung zu bringen. So wurden die Evidenzklassen, die einem jeweiligen Studiendesign eine Wertigkeit hinsichtlich seines potenziellen Beitrags zur Evidenzfindung zuordnen, entsprechend dem Evaluierungsschema der WHO gewählt. Für die Bewertung einer Empfehlung werden so genannte Härtegrade vergeben, die dem Leser bzw. Anwender der Leitlinie verdeutlichen, wie überzeugend die wissenschaftliche Datenlage ist, die zur Formulierung der Empfehlung geführt hat. Auch dabei wurden die bestehenden Kriterien berücksichtigt. Die vom IARC (International Agency for Research on Cancer; Europäisches Krebsforschungszentrum) zur Bewertung von Studien zur Krebsprävention entwickelten Bewertungskriterien kommen hier zur Anwendung (IARC 2002).

Ein wesentliches Element einer systematischen, an Evidenz orientierten Vorgehensweise ist die vollständige Transparenz der Prozesse, die zur Formulierung der einzelnen Empfehlungen einer Leitlinie führen. Um diese zu gewährleisten, werden im Folgenden die einzelnen Arbeitsschritte beschrieben und erläutert. Um einen ersten Gesamtüberblick zu dem komplexen Vorgehen zu geben, sind in Abbildung 1 die einzelnen Schritte von der Formulierung der Schlüsselfrage einer Leitlinie bis hin zur Publikation und späteren Überarbeitung aufgeführt. Detaillierte Angaben zu den einzelnen Schritten folgen im Anschluss.

Abbildung 1: Schematische Darstellung der methodischen Vorgehensweise zur Erstellung einer DGE-Leitlinie



3.1.1 Darstellung der allgemeinen methodischen Vorgehensweise zur Entwicklung einer DGE-Leitlinie an Hand der in Abbildung 1 aufgeführten Schritte

Schritt 1: Schlüsselfrage

Definition der wissenschaftlichen Fragestellung(en) der Leitlinie.

Schritt 2: Suchstrategie

Systematische Literaturrecherche zur Schlüsselfrage mit Schwerpunkt auf Meta-Analysen, systematischen Reviews und Monographien. Wenn diese nicht vorhanden sind, werden Originalarbeiten herangezogen. Die Literaturrecherche erfolgt durch Abfrage bei Datenbanken und Durchsicht von Literaturlisten der Reviews und Originalarbeiten. Die jeweilige Suchstrategie wird dokumentiert.

Schritt 3: Auswahl der Literatur

Auswahl der Publikationen, die nach Fragestellung, untersuchtem Kollektiv und anderen Kriterien zur Beantwortung der Schlüsselfragen beitragen können.

Schritt 4: Systematische Erfassung

Die ausgewählte Literatur wird nach Fragestellung, Studiendesign und Ergebnis geordnet. Dazu steht ein entsprechender Erfassungsbogen zur Verfügung.

Schritt 5: Einteilung der Literatur in Evidenzklassen (level of evidence)

Einteilung der recherchierten Literatur entsprechend der Evidenzklassen. Die Evidenzklassen sind auch in den tabellarischen Auflistungen der Studienergebnisse zu verwenden (Ordnungskriterium der Literatur).¹

Evidenzklasse I

- Ia Meta-Analyse von *randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien*
- Ib Randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien
- Ic Nicht randomisierte/nicht kontrollierte Interventionsstudien (wenn gut angelegt, sonst Grad IV)

Evidenzklasse II

- IIa Meta-Analyse von *Kohortenstudien*
- IIb Kohortenstudien

¹ Anmerkung: Die verwendeten Evidenzklassen sollten mit dem Evaluierungsschema der WHO (2003) deckungsgleich sein. Daher musste eine andere als die von der AWMF (2003) vorgeschlagene Einteilung der Studientypen vorgenommen werden.

Evidenzklasse III

IIIa Meta-Analyse von *Fall-Kontroll-Studien*

IIIb Fall-Kontroll-Studien

Evidenzklasse IV

IV *Nicht-analytische Studien* (Querschnittsstudien, Fallbeschreibungen etc.) sowie *Berichte/Meinungen* von Expertenkreisen bzw. Konsensus-Konferenzen, in denen keine Härtegrade ausgesprochen werden, und/oder *Erfahrung anerkannter Autoritäten*

Schritt 6: Bewertung der Evidenz

Systematische Erfassung der Ergebnisse der ausgewählten Literatur geordnet nach der wissenschaftlichen Aussagekraft (Evidenzklasse gemäß Studiendesign). Daraus wird eine quantitative Abschätzung des präventiven Effekts abgeleitet. Zusätzlich werden die Ergebnisse in den Kontext der derzeitigen Situation gestellt (deskriptiv-epidemiologische Zahlen zu Vorkommen der relevanten Expositionen und Krankheiten).

Schritt 7: Vergabe von Härtegraden

Zur Bewertung der Evidenz werden nach Sichtung der empirischen Daten in den Tabellen und unter Berücksichtigung deren wissenschaftlicher Aussagekraft (Evidenzklasse) (nach WHO 2003) Härtegrade (Härtegrad, *grade of recommendation*) hinsichtlich einer präventiven Wirkung vergeben. Die ausführliche Formulierung der Evidenzbewertung für präventive Effekte von Ernährungsfaktoren beim Menschen ist diesem Kapitel als Anlage beigefügt. Insgesamt gibt es vier mögliche Kategorien der Evidenzbewertung:

▶ **Überzeugende Evidenz** für eine präventive Wirkung bzw. einen fehlenden Zusammenhang
Dieser Härtegrad wird vergeben, wenn eine erhebliche Anzahl von Studien einschließlich prospektiver Beobachtungsstudien und, wo möglich, randomisierter kontrollierter Interventionsstudien mit genügender Größe, Dauer und Qualität mit konsistenten Ergebnissen vorliegen.

▶ **Wahrscheinliche Evidenz** für eine präventive Wirkung bzw. einen fehlenden Zusammenhang

Dieser Härtegrad wird vergeben, wenn die epidemiologischen Studien einigermaßen konsistente Beziehungen zwischen Merkmal und Erkrankung zeigen, aber erkennbare Schwächen bei der verfügbaren Evidenz bestehen oder Evidenz für eine gegenteilige Beziehung besteht, die eine eindeutigere Bewertung ausschließt.

► Mögliche Evidenz für eine präventive Wirkung bzw. einen fehlenden Zusammenhang

Dieser Härtegrad wird vergeben, wenn hauptsächlich Ergebnisse über einen Zusammenhang zwischen Exposition und Zielerkrankung aus Fall-Kontroll-Studien und Querschnittsstudien vorliegen. Es sind nur ungenügend gut durchgeführte kontrollierte Interventionsstudien, Beobachtungsstudien oder nicht-kontrollierte klinische Studien vorhanden.

► Unzureichende Evidenz für eine präventive Wirkung bzw. einen fehlenden Zusammenhang

Dieser Härtegrad wird vergeben, wenn wenige Studienergebnisse vorliegen, die eine Assoziation zwischen einem Merkmal und einer Erkrankung andeuten, aber zu deren Etablierung unzureichend sind. Es gibt nur eingeschränkte oder keine Hinweise aus randomisierten Interventionsstudien.

Die Formulierung von Härtegraden besitzt immer eine Konsensus-Komponente, die die aktuelle wissenschaftliche Diskussion berücksichtigt. In diese Komponente fließen sowohl die Beurteilung der Güte der Studien ein als auch deren derzeitige Bewertung ihrer Bedeutung. Weiterhin wird häufig die Frage gestellt, wie viele Studien vorliegen müssen, um zum Beispiel den Härtegrad überzeugend vergeben zu können. Dazu gibt es wenige Informationen in der Literatur. Zunächst sollte ein Effekt möglichst durch eine Meta-Analyse der vorhandenen Studien abgesichert sein. Dazu bedarf es mindestens 2 Studien. Nach Briss et al. (2004) liegt damit auch die untere Grenze fest. Diese Studien müssen aber von höchster Qualität sein und im Ergebnis übereinstimmen. Weisen die Studien methodische Schwächen auf, erhöht sich die Mindestanzahl der Studien auf 5. Diese Zahl stellt auch die untere Grenze für die Zahl der Studien für den Härtegrad überzeugend dar, wenn Beobachtungsstudien eingeschlossen sind. Beim Härtegrad „wahrscheinlich“ ist die Zahl der Studien auf drei bzw. eine sehr gute Studie abgesenkt.

Tabelle 1 stellt die Einordnung und Bewertung der vorliegenden Evidenz nach Härtegraden bei einer DGE-Leitlinie zur Prävention chronischer Krankheiten zusammenfassend dar. So lässt sich erkennen, welche Arten von Studien mit welchen Evidenzgraden der Bewertung der Evidenz zu Grunde liegen.

Schritt 8: Formulierung von Empfehlungen

Basierend auf der Bewertung der vorliegenden Evidenz (Härtegrad) in Hinsicht auf

- Umsetzung (Ernährungsverhalten),
- Wirksamkeit der Umsetzung und
- Forschungsbedarf

werden Empfehlungen formuliert.

Tabelle 1: Einordnung und Bewertung der vorliegenden Evidenz nach Härtegraden bei einer DGE-Leitlinie zur Prävention chronischer Krankheiten

Evidenz- klasse	Art der Studie / Veröffentlichung	Härtegrad der Aussage
la	Meta-Analyse von <i>randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien</i>	überzeugende* / wahrscheinliche** / mögliche***
lb	Randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien	Evidenz
lc	Nicht randomisierte/nicht kontrollierte Interventionsstudien (wenn gut angelegt, sonst Grad IV)	Evidenz
IIa	Meta-Analyse von <i>Kohortenstudien</i>	überzeugende* / wahrscheinliche** / mögliche***
IIb	Kohortenstudien	unzureichende**** Evidenz
IIIa	Meta-Analyse von <i>Fall-Kontroll-Studien</i>	wahrscheinliche** / mögliche*** / unzureichende****
IIIb	Fall-Kontroll-Studien	Evidenz
IV	<i>Nicht-analytische Studien</i> (Querschnittsstudien, Fallbeschreibungen etc.) <i>Berichte/Meinungen</i> von Expertenkreisen bzw. Konsensus-Konferenzen, in denen keine Härtegrade ausgesprochen werden und/oder <i>Erfahrung anerkannter Autoritäten</i>	mögliche*** / unzureichende**** Evidenz

* Wird vergeben, wenn eine erhebliche Anzahl von Studien einschließlich prospektiver Beobachtungsstudien und, wo möglich, randomisierter kontrollierter Interventionsstudien mit genügender Größe, Dauer und Qualität mit konsistenten Ergebnissen vorliegen.

** Wird vergeben, wenn die epidemiologischen Studien einigermaßen konsistente Beziehungen zwischen Merkmal und Erkrankung zeigen, aber erkennbare Schwächen bei der verfügbaren Evidenz bestehen oder Evidenz für eine gegenteilige Beziehung besteht, die eine eindeutigere Bewertung ausschließen.

*** Wird vergeben, wenn hauptsächlich Ergebnisse über einen Zusammenhang zwischen Exposition und Zielerkrankung aus Fall-Kontroll-Studien und Querschnittsstudien vorliegen. Es sind nur ungenügend gut durchgeführte kontrollierte Interventionsstudien, Beobachtungsstudien oder nicht-kontrollierte klinische Studien vorhanden.

**** Wird vergeben, wenn wenige Studienergebnisse vorliegen, die eine Assoziation zwischen einem Merkmal und einer Erkrankung andeuten, aber zu deren Etablierung unzureichend sind. Es gibt nur eingeschränkte oder keine Hinweise von randomisierten Interventionsstudien.

Schritt 9: Präsentation des Leitlinienentwurfs

Um einer breiten Fachöffentlichkeit die Diskussion und Kommentierung des Leitlinienentwurfs zu ermöglichen, wird der Entwurf für einen definierten Zeitraum ins Internet gestellt (Homepage der DGE). Darüber wird durch eine entsprechende Bekanntmachung sowohl DGE-intern als auch extern informiert.

Schritt 10: Veröffentlichung der Leitlinie

Nach Berücksichtigung relevanter Diskussionspunkte, die sich durch die Präsentation des Leitlinienentwurfs im Internet ergeben haben, wird die Leitlinie im Internet veröffentlicht.

Schritt 11: Überarbeitung der Leitlinie

Auf Grund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse kann es notwendig sein, eine Leitlinie zu überarbeiten und/oder zu modifizieren. Um einen entsprechenden Bedarf festzustellen und ggf. eine Überarbeitung einzuleiten, werden die Mitglieder der jeweiligen Leitlinienarbeitskreises im Abstand von 2 bis 3 Jahren vom wissenschaftlichen Präsidium der DGE dazu befragt. Auch Personen außerhalb dieses Arbeitskreises können an die DGE mit einem entsprechenden Anliegen herantreten.

3.2 Die spezielle Vorgehensweise bei der Entwicklung der DGE-Leitlinie „Fettkonsum und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten“

3.2.1 Systematische Vorgehensweise

Die DGE-Leitlinie „Fettkonsum und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten“ wurde auf Basis der vorab festgelegten methodischen Vorgehensweise bei der Erstellung einer DGE-Leitlinie zur Prävention chronischer Krankheiten durchgeführt. Ziel der Leitlinie ist die Bewertung des Ernährungsaspekts „Quantität und Qualität der Fettaufnahme“ im Hinblick auf die Prävention chronischer Krankheiten. Die hierbei zu befolgenden 11 Schritte sind wie folgt umgesetzt worden:

1. Ausgangspunkt/ Schlüsselfrage

Wie sind die Beziehungen zwischen Menge und Qualität von Nahrungsfett und der Entstehung von Krankheiten wie Adipositas, Diabetes, Dyslipoproteinämie, Hypertonie, Herzinfarkt, Schlaganfall und Krebs zu bewerten und wie lauten die sich daraus ergebenden praxisnahen Empfehlungen zur primären Prävention?

2. Suchstrategie

Eine systematische Literaturrecherche zur Schlüsselfrage mit Schwerpunkt auf Meta-Analysen, systematischen Reviews und Monographien bis Ende 2004 wurde durchgeführt. Wenn diese nicht vorhanden waren, wurden Originalarbeiten herangezogen. Die Literaturrecherche erfolgte durch Abfrage bei der Datenbank „PUBMED“ und Durchsicht von Literaturlisten der Reviews und Originalarbeiten. Die jeweilige Suchstrategie wurde dokumentiert und kann bei der DGE eingesehen werden. Die Schlüsselbegriffe für die jeweiligen Kapitel werden unter Punkt 3.2.3.1 jeweils genannt.

3. Auswahl der Literatur

Die jeweiligen Kapitelbetreuer wählten die Publikationen, die nach Fragestellung, untersuchtem Kollektiv und anderen Kriterien zur Beantwortung der Schlüsselfrage beitragen können, aus.

4. Systematische Erfassung

Die ausgewählte Literatur wurde systematisch erfasst und wird für jede der untersuchten Krankheiten in dem jeweiligen Kapitel dargestellt.

5. Evidenzklasse (level of evidence) von Studien und anderen Veröffentlichungen

Die Bewertung der ausgewählten Literatur erfolgte an Hand der im Schritt 5 der allgemeinen Vorgehensweise formulierten Evidenzklassen I-IV. Die sich daraus ergebenden Bewertungen sind in jedem Kapitel aufgeführt.

6. Ergebnisdokumentation

Die Ergebnisse der systematischen Erfassung der ausgewählten Literatur werden geordnet nach der wissenschaftlichen Aussagekraft (Evidenzklasse gemäß Studiendesign) im jeweiligen Kapitel tabellarisch dokumentiert. Bei den Dyslipoproteinämien werden wegen der sehr großen Zahl der verfügbaren Einzelstudien nur die Meta-Analysen bzw. systematischen Reviews tabellarisch dokumentiert.

7. Bewertung der Evidenz

Die Einordnung und Bewertung der jeweils vorliegenden Evidenz nach Härtegraden erfolgte gemäß dem im Schritt 7 des Kapitels „Allgemeine Vorgehensweise“ beschriebenen Vorgehen. Dabei wurden die Härtegrade „überzeugende“, „wahrscheinliche“, „mögliche“ und „unzureichende“ Evidenz vergeben.

8. Formulierung von Empfehlungen

Basierend auf den jeweils vorgenommenen Bewertungen der Evidenz werden Empfehlungen zu qualitativen und quantitativen Aspekten des Fettverzehrs ausgesprochen.

9. Präsentation des Leitlinienentwurfs

Der Leitlinienentwurf wurde für 2 Monate im Internet (unter <http://www.dge.de/leitlinie>) zur Diskussion und Kommentierung präsentiert. Die Bekanntmachung dazu erfolgte in der Ernährungs-Umschau und im DGEinfo.

10. Veröffentlichung der Leitlinie

Nach Berücksichtigung relevanter Kommentare, die sich aus der Diskussion des Leitlinienentwurfs ergeben haben, wurde die Leitlinie in der 1. Version veröffentlicht.

11. Überarbeitung der Leitlinie

Es ist vorgesehen, den Arbeitskreis 2 bis 3 Jahre nach der Veröffentlichung zu fragen, ob Überarbeitungsbedarf besteht

3.2.2 Allgemeine Anmerkungen zum methodischen Vorgehen bei der Erstellung der Leitlinie „Fettkonsum und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten“

3.2.2.1 Aspekte von Studiendesigns

Interventionsstudien, Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien sind Instrumente der analytischen Epidemiologie, die eingesetzt werden, um mögliche Zusammenhänge zwischen einer bestimmten Exposition und einer Erkrankung aufzuzeigen. Diese Studien weisen jedoch im Kontext ernährungsepidemiologischer Fragestellungen spezifische Vor- und Nachteile auf, die es bei der Interpretation der Daten zu berücksichtigen gilt.

Interventionsstudien, also experimentell angelegte Studien, weisen den besonderen Vorteil auf, dass sie bei entsprechender Durchführung – also randomisiert und möglichst doppelblind – für systematische Verzerrungen am wenigsten anfällig sind. Daher wird ihnen die stärkste Beweiskraft beim Nachweis kausaler Beziehungen zugesprochen. Nachteilig ist jedoch, dass sie nicht für alle relevanten Fragestellungen in der ernährungsepidemiologischen Forschung durchgeführt werden können. So sind beispielsweise Interventionsstudien zum Einfluss des Fettverzehrs während der Kindheit und Jugend auf das spätere Brustkrebsrisiko auf Grund der erforderlichen Beobachtungszeit nicht durchführbar. Des Weiteren erscheint es schwierig, für die komplexen Veränderungen zu kontrollieren, die im Rahmen der Ernährungsintervention (z. B. Fettreduktion) auftreten. Ein kausaler Zusammen-

hang zwischen der jeweiligen Intervention und dem untersuchten Endpunkt kann somit nur eingeschränkt abgeleitet werden.

Eine grundlegende Problematik bei der Konzeption von Interventionsstudien stellt die Auswahl der Kontrollgruppe bzw. der Kontrollexposition dar. So ist es für die Interpretation der Studienergebnisse von Relevanz, ob die Kontrollgruppe beispielsweise eine „übliche“ Ernährungsweise beibehalten hat oder ob ihre Kost ebenfalls verändert, z. B. energiereduziert und damit auch fettreduziert, war. Auch bei isokalorischer Ernährung geht eine Veränderung des Fettanteils in der Nahrung mit einer Veränderung des Anteils anderer energieliefernder Nährstoffe, z. B. Kohlenhydraten, einher, die ihrerseits einen Einfluss auf die Zielgrößen haben können.

Prospektive Kohortenstudien haben nach Interventionsstudien die nächst beste Hinweiskraft für den Zusammenhang zwischen einem Ernährungsfaktor und einer Erkrankung bzw. mehreren Krankheiten. Der Einfluss von Störfaktoren kann zum Teil durch Adjustierung in den statistischen Modellen der Datenauswertung korrigiert werden. Im Vergleich zu Fall-Kontroll-Studien weisen sie den Vorteil auf, dass die interessierende Exposition vor dem Auftreten der Erkrankung erhoben wird, eine Verzerrung der Expositionserhebung durch die zu untersuchende Erkrankung also vermieden werden kann. Nachteilig sind jedoch der durch die notwendige Studiengröße erforderliche logistische Aufwand, sowie die sich daraus ergebende relativ grobe Abschätzung der Exposition: In den meisten Kohortenstudien werden so genannte Häufigkeitsfragebogen (food frequency questionnaires) eingesetzt, die lediglich eine Rangfolgenbestimmung der Studienteilnehmer hinsichtlich der Expositionshöhe, z. B. der Fettaufnahme, zulassen, jedoch keine genauen quantitativen Bestimmungen erlauben. Außerdem werden die Befragungen zur Ernährung nur zum Studienbeginn bzw. nur in größeren Zeitabständen durchgeführt. Die Daten zur Ernährung beruhen in aller Regel auf Selbstangaben der Teilnehmer, wobei die Informationen zur Zufuhr von Energie und Fett sowie zur körperlichen Aktivität unzuverlässiger (z. B. underreporting) sind als die Erfassung anderer Ernährungsfaktoren (Lichtman et al. 1992). Auf Grund fehlender oder unzureichender Korrektur von Messfehlern sowie ungenügender Berücksichtigung der komplexen Interkorrelationsstruktur von Ernährungsdaten kann es vor allem in älteren Auswertungen zur Publikation nicht optimaler Analysen gekommen sein.

Zwar ist es in Fall-Kontroll-Studien grundsätzlich möglich, detailliertere Erhebungsinstrumente einzusetzen, doch überwiegt dieser Vorteil die bereits angesprochene methodische Schwäche der „falschen“ zeitlichen Abfolge von Expositionserhebung und Krankheitsauftreten und die damit verbundenen Fehlerquellen nicht. Lediglich im Falle

seltener Krankheitsbilder bzw. Fettsäuren werden sie daher im Rahmen der Evidenzfindung herangezogen.

Querschnittsstudien sind im Rahmen dieser Leitlinie nicht berücksichtigt worden, da sie keinen Beitrag zur Findung kausaler Zusammenhänge leisten können und somit nicht als geeignete Evidenzbasis angesehen werden.

3.2.2.2 Studien zur primären und sekundären Prävention

Grundsätzlich muss bei der Interpretation von Studiendaten und der daraus abgeleiteten Präventionsmaßnahme bzw. Empfehlung berücksichtigt werden, ob es sich um Studien zur primären bzw. sekundären Prävention gehandelt hat. Bei der *primärpräventiven* Forschung geht es um die Vermeidung auslösender oder vorhandener Ursachen bzw. Teilursachen einer Erkrankung mit dem Ziel, die Neuerkrankungsrate in der Bevölkerung bzw. die Wahrscheinlichkeit des Auftretens bei einem Individuum zu senken (Walter et al. 2003). Entsprechend sind die Studienteilnehmer von der zu untersuchenden Erkrankung noch nicht betroffen. Im Gegensatz dazu befasst sich die *Sekundärprävention* mit der Frühtherapie bereits eingetretener Krankheiten mit dem Ziel, die Inzidenz manifester oder fortgeschrittener Krankheiten zu senken. Hierzu zählen auch die Verhinderung eines wiederholten Ereignisses (z. B. Reinfarkt) und die Vermeidung von Folgekrankheiten. Hier besteht die Studienpopulation somit aus Patienten mit einer entsprechenden Krankheitsvorgeschichte. Wegen der möglicherweise unterschiedlichen Ätiologie bzw. unterschiedlichen physiologischen und pathophysiologischen Mechanismen, die der primären Krankheitsentstehung und den sekundären Folgeerscheinungen zu Grunde liegen können, ist eine direkte Übertragbarkeit der Studienergebnisse nur bedingt möglich.

Im Zusammenhang mit der vorliegenden Leitlinie werden diese Unterschiede z. B. bei der Adipositas oder der koronaren Herzkrankheit (KHK) relevant, da in zahlreichen Studien sowohl Aussagen zu primär- als auch sekundärpräventiven Effekten der Fettaufnahme zu finden sind.

3.2.2.3 Dauer der Studien

Die Aussagekraft einer Studie hängt auch von der ausreichenden Dauer ab. Während die aktuellen Wirkungen einer Umstellung der Ernährung in der Sekundärprävention auf den Blutzucker, den Blutdruck, die Triglyceride oder das Körpergewicht bereits nach 1 bis 2 Wochen festzustellen sind, erreicht die Cholesterolkonzentration im Plasma erst nach 4 Wochen neue stabile Werte. Zur Bewertung primärpräventiver Wirkungen gegen ernährungsmitbedingte Krankheiten ist allerdings eine Studiendauer von mindestens einem Jahr, besser mehreren

Jahren notwendig. Für die primäre Prävention von Krebs werden in Abhängigkeit von der Latenzzeit mehrere Jahre gefordert.

3.2.2.4 Anmerkungen zur Auswertung von Ernährungsdaten zum Fettkonsum

Der Fettkonsum ist eng mit der Energieaufnahme korreliert, so dass deren Effekte nur schwer voneinander zu trennen sind. Die hohe Energiedichte von Fett begünstigt bei ad libitum Ernährung eine positive Energiebilanz. Eine über die Energiebilanz hinausgehende Fettwirkung kann nur postuliert werden, wenn sich eine Risikobeziehung bei der energieadjustierten Fettzufuhr, kontrolliert für das Körpergewicht oder das relative Körpergewicht (Body Mass Index; BMI), zeigt. Ein solches isonergetisches Messmodell untersucht die Wirkung des relativen Fettanteils an der Gesamtenergiezufuhr unabhängig von der Energiebilanz. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass ein solches Messmodell den Energieeffekt gut kontrollieren kann (Jakes 2004).

Neben der quantitativen Fettzufuhr kann von der Fettqualität ein Einfluss auf das Erkrankungsrisiko ausgehen. Ein geeignetes Messmodell für einen solchen Effekt ist eine Unterscheidung hinsichtlich der verschiedenen Fettsäuren, adjustiert für die Energiezufuhr. Wird die Energie selber noch in das statistische Modell aufgenommen, werden Auswirkungen der Fettzufuhr in isokalorischem Zustand mit stabilem Körpergewicht untersucht. Variationen in der Fettaufnahme können in einem solchen Modell nur durch den Austausch mit anderen Energieträgern realisiert werden, da nur so die Energiezufuhr konstant gehalten werden kann. Mit diesem statistischen Modell wird eine Interventionsstudie simuliert, bei der der Fettanteil an der Energiezufuhr und die Zusammensetzung der Fettsäuren durch andere Nahrungsenergiequellen ersetzt werden.

Diese theoretischen Überlegungen über die geeigneten Ernährungsparameter zur Messung von Effekten des Fettkonsums auf das Erkrankungsrisiko und die dabei benutzte statistische Modellbildung sind bisher noch ungenügend in die epidemiologische Analysepraxis eingeflossen. Weitere Probleme, die mit der Erhebung und Analyse von Ernährungsdaten verbunden sind, wie Messfehler und selektive Untererfassung bestimmter Komponenten, sind eher allgemeiner Natur (Bingham et al. 2003; Schatzkin & Kipnis 2004; Kipnis et al. 2003). Deshalb ist die Beurteilung der Fettwirkung aus Beobachtungsstudien immer auch in Abhängigkeit von den statistischen Modellen zur Ableitung des Erkrankungsrisikos zu sehen. Dabei sollte bedacht werden, dass die bei der Auswertung der Beobachtungsstudie verwendeten statistischen Modelle auch jeweils auf die Situation einer Interventionsstudie übertragen werden können. Die mittels der statischen Adjustierung vorgenommene Angleichung in den Risikofaktoren zwischen den untersuchten Gruppen erfolgt vom Konzept her analog einer

Interventionsstudie, bei der mittels Randomisierung die Gleichheit zwischen den Gruppen hergestellt wird. Zum Beispiel simuliert eine Kohortenstudie, für die eine Adjustierung hinsichtlich der Energieaufnahme vorgenommen wurde, eine isokalorische Interventionsstudie.

Neben den beschriebenen qualitativen und quantitativen Aspekten der Fettaufnahme bestünde auch die Möglichkeit, Ernährungsmuster und ihren Zusammenhang mit der Fettaufnahme und chronischen Krankheiten zu betrachten. Da bei dieser Art der Betrachtungsweise jedoch nicht direkt auf die Wirkung der Fettaufnahme geschlossen werden kann, wurden Ernährungsmuster im Rahmen dieser Leitlinie nur eingeschränkt bearbeitet.

3.2.2.5 Suchstrategie bei der Literaturrecherche

Zur transparenten Vorgehensweise einer systematischen, evidenzbasierten Leitlinie gehört die Dokumentation der Suchstrategie in den Literaturdatenbanken. Die verwendeten Suchbegriffe sind in Abschnitt 3.2.3.1 unter der jeweiligen Krankheit zu finden.

Ein besonders problematischer Bereich der Literaturrecherche ist die so genannte „graue Literatur“. Hierunter werden Veröffentlichungen wissenschaftlicher Natur verstanden, die in den gängigen Literaturdatenbanken nicht zu finden sind, wie z. B. Dokumente von Regierungsorganisationen, Konferenzbände, Doktorarbeiten. Da diese Art von Literatur oft schwer zugänglich ist, kann sie nur unter erheblichem personellen und finanziellen Aufwand zusammengetragen werden. Aus diesen Gründen musste für die vorliegende Leitlinie auf die Suche nach grauer Literatur verzichtet werden. Es ist nicht davon auszugehen, dass durch fehlende graue Literatur entscheidende Literaturquellen übersehen wurden. Insbesondere Erkenntnisse mit hochrangiger Evidenzbewertung, wie Interventionsstudien oder Kohortenstudien bzw. deren Meta-Analysen, wurden mit allergrößter Wahrscheinlichkeit in Fachzeitschriften publiziert, so dass sie in den gängigen Literaturdatenbanken zu finden sind. Außerdem wurde bei der Literatursuche versucht, möglichst sensitiv zu sein, wodurch eher zu viele Treffer generiert wurden als zu wenige.

Anders mag es sich allerdings mit nicht in Fachzeitschriften publizierter Literatur verhalten, die die wesentliche Ursache für die so genannte Publikationsverzerrung (publication bias) ist. Insbesondere im Bereich der kurativen Medizin führt dies zu erheblichen Problemen, z. B. dann, wenn unerwünschte Studienergebnisse nicht zur Publikation kommen. Auch im Bereich der Ernährungsepidemiologie ist von der Tendenz auszugehen, dass Studienergebnisse, die keinen Zusammenhang zwischen einer Exposition und einer Erkrankung aufzeigen konnten, seltener publiziert wurden als positive oder negative Effektschätzungen. Eine empirische Erhebung über das Ausmaß dieses Problems für den hier betrachteten Themenbereich gibt es jedoch nicht.

3.2.2.6 Definitionen

In der Leitlinie werden Begriffe zur Beschreibung einer Ernährungsweise hinsichtlich ihres Fettgehalts verwendet, die vom Arbeitskreis wie folgt definiert wurden:

- ▶ Fettarm = weniger als 25 Energie% aus Nahrungsfetten
- ▶ Fettmoderat = 25 bis 35 Energie% aus Nahrungsfetten
- ▶ Fettreich = mehr als 35 Energie% aus Nahrungsfetten
- ▶ Fettreduziert = weniger als 35 Energie% aus Nahrungsfetten

3.2.3 Spezielle Anmerkungen zu den jeweiligen Kapiteln der Leitlinie

3.2.3.1 Suchbegriffe

Adipositas

obesity, weight gain, overweight, fat, fatty acid, low fat, low carbohydrate, prevention, diet

Diabetes Mellitus

diabetes, insulin resistance, insulin sensitivity, glucose tolerance, glucose intolerance, insulin secretion, NIDDM, fat, fatty acid, fat intake, fatty acid intake, diet

Dyslipoproteinämie

dyslipoproteinemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, metabolic syndrome, triglycerides, lipoproteins, prevention, diet, fat, fatty acid, cholesterol

Hypertonie

hypertension, blood pressure, fat, fatty acid

Koronare Herzkrankheit (KHK)

CVD, CHD, myocardial infarction, heart, vascular, coronary, cardio*, infarction, fat, fatty acid, cholesterol, diet, prevention

Schlaganfall

stroke, ischemic, thrombotic, hemorrhage, cerebrovascular disease, fat, fatty acids, saturated, unsaturated fatty acid, n-3 fatty acids, omega-3-fatty acids, cholesterol, secondary prevention, primary prevention

Krebserkrankungen

cancer, colon cancer/colorectal cancer, breast cancer, prostate cancer, pancreatic cancer/cancer of pancreas, endometrial cancer, urothelial cancer/bladder cancer, ovarian cancer, lung cancer, fat, fatty acid

3.2.3.2 Weitere Anmerkungen

Adipositas

Zur Frage der Risikobeziehung zwischen Gesamtfettzufuhr und Adipositas liegen 3 große Meta-Analysen von Interventionsstudien mit Fettreduktion und 2 Meta-Analysen von Interventionsstudien mit fettreicher Kost vor.

Bereits das Design einer Interventionsstudie kann das Ergebnis beeinflussen. Eine Reduktion des Fettanteils in der Nahrung geht bei ad libitum oder isokalorischer Ernährung automatisch mit einem Anstieg des Anteils anderer energieliefernder Nährstoffe einher, am häufigsten der Kohlenhydrate, die ihrerseits die Zielgröße beeinflussen können. Eine vermehrte Polysaccharidzufuhr pflanzlicher Herkunft lässt auch den Gehalt der Nahrung an Ballaststoffen ansteigen, die ihrerseits die Energiedichte der Nahrung senken. Das Fehlen eines signifikanten Unterschieds im Gewichtsverhalten kann auch auf das Ausmaß der Reduktion von Energie- und/oder Fettzufuhr in der Kontrollgruppe zurückzuführen sein. Tatsächlich ist die Vergleichbarkeit der Studien häufig erschwert, da die Gestaltung der Interventionsdiäten aber auch der Kontrolldiäten, die teils auf Gewichtskonstanz, teils auf Energie- bzw. Fettreduktion ausgelegt sind, unterschiedlich ist. Die Mehrzahl der kontrollierten Interventionsstudien mit fettreduzierter ad libitum Kost und mindestens einem Jahr Dauer halten aber den Gegenargumenten in wesentlichen Teilen Stand.

Koronare Herzkrankheit (KHK)

Zur Frage der Risikobeziehung zwischen Fettzufuhr und KHK liegen mehrere Meta-Analysen von Interventionsstudien und prospektiven Kohortenstudien vor. Fall-Kontroll-Studien wurden nur in einem Ausnahmefall (s. Kapitel KHK, 8.3.2.7 trans Fettsäuren) berücksichtigt.

Als aussagekräftigste klinische Endpunkte der Studien werden in aller Regel nicht tödlicher und tödlicher Herzinfarkt angesehen. Das Fehlen einer gleichzeitigen Senkung der Gesamtmortalität kann die Aussage einer Senkung der Herzinfarktrate nicht wertlos machen. Für derartige Diskrepanzen können auch methodische Gründe des Studiendesigns wie Zahl der Patienten, deren Homogenität oder die Beobachtungsdauer verantwortlich sein.

Unter dem Einfluss der Ernährung eintretende Veränderungen an den Koronararterien, die koronarangiographisch nachweisbar sind, können als unmittelbarer Ausdruck des Geschehens an der Arterienwand interpretiert werden. Koronarangiographische Befunde haben aber aus methodischen Gründen keine so große Aussagekraft wie der klinische Endpunkt Herzinfarkt. Der Versuchsansatz der Restenose nach Angioplastie entspricht nur sehr bedingt der Pathophysiologie des atherosklerotischen Geschehens. Publikationen zu dieser Fragestellung bleiben bei der Bewertung unberücksichtigt.

Krebserkrankungen

Zur Frage der Risikobeziehung zwischen der Gesamtfettaufnahme und Krebserkrankungen liegen Beobachtungsstudien wie Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien sowie deren Meta-Analysen vor.

Kürzlich sind die Ergebnisse der Womens' Health Initiative (WHI) erschienen, einer Interventionsstudie mit 48.000 Studienteilnehmerinnen. Die Studie hat zum Ziel, mittels einer fettarmen (< 20 Energie%), obst- und gemüsereichen (> 5 Portionen pro Tag) sowie ballaststoffreichen (> 6 Portionen Getreideprodukte) Ernährung das Erkrankungsrisiko für Brustkrebs, Krebs im Kolonrektum und Herzkrankheiten zu senken (WHI 2005). In der aktuellen Studie wurde während der 6 Jahre Intervention eine Reduktion des Anteils von Fett an der Energiezufuhr von 8,2 % erreicht (2,9 % gesättigte Fettsäuren, 3,3 % einfach ungesättigte Fettsäuren, 1,5 % mehrfach ungesättigte Fettsäuren), eine Erhöhung der Gemüse-/Obstzufuhr um 1,1 Portionen pro Tag und eine Erhöhung der Ballaststoffaufnahme um 2,4 g pro Tag. In diesem Kontext gesehen hatte eine Reduktion der Fettzufuhr an der Energiezufuhr keine Auswirkungen auf das Risiko eines Kolonkarzinoms (Beresford et al. 2006) oder kardiovaskulärer Ereignisse (Howard et al. 2006a). Die Auswertung für Brustkrebs deutet eine geringe Absenkung des Risikos bei Reduktion des Fettanteils an der Energiezufuhr an (Prentice et al. 2006). Eine Auswertung der Intervention ergab Hinweise, dass eine fettarme Ernährung eine Gewichtsabnahme begünstigt und insgesamt einem Gewichtsanstieg vorbeugt (Howard et al. 2006b). Die Ergebnisse dieser bisher größten jemals durchgeführten Interventionsstudie geben keinen Anlass, die Schlussfolgerung dieser Leitlinie grundsätzlich zu ändern. Eine sorgfältige Analyse wird notwendig sein, um die vorgelegten ersten Ergebnisse für eine Leitlinie zum Fettkonsum endgültig zu bewerten.

Weitere Evidenz zur Beziehung zwischen Fettzufuhr und Krebsrisiko stammt aus humanen Interventionsstudien mit Vorerkrankungen wie adenomatöse Darmpolypen und deren Rezidivrate. Folgende Krebserkrankungen wurden auf Grund ihres grundsätzlichen Ernährungsbezugs, des Vorliegens mehrerer Untersuchungen in unterschiedlichen Studienpopulationen und begleitenden Untersuchungen in Tiermodellen systematisiert und in die Leitlinie eingebracht: Krebs in Kolonrektum, Lunge, Blase, Pankreas, Brust, Endometrium, Ovar und Prostata. Auf Grund der Wirkung von Fettsäuren auf die Zellkommunikation und Immunität wird derzeit auch untersucht, inwieweit Ernährungsfaktoren wie Fettaufnahme und Aufnahme von n-6 und n-3 Fettsäuren mit dem Risiko von Krebsformen des lymphohämatopoetischen Systems (Leukämie, multiples Myelom und Hodgkin-Lymphom) assoziiert sind (Fritschi et al. 2004). Diese Krebsformen wurden auf Grund der begrenzten Datenlage nicht in die Leitlinienauswertungen aufgenommen.

3.3 Literatur

- AWMF. Leitlinie der Dt. Adipositas-Gesellschaft, Dt. Diabetes-Gesellschaft, Dt. Gesellschaft für Ernährung. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2003. <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/> abgefragt am 4. Juli 2005
- Beresford SA, Johnson KC, Ritenbaugh C et al. Low-fat dietary pattern and risk of colorectal cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;295:643-54.
- Bingham SA, Luben R, Welch A, Wareham N, Khaw KT, Day N. Are imprecise methods obscuring a relation between fat and breast cancer? *Lancet* 2003; 362: 212-4
- Briss PA, Brownson RC, Fielding JE, Zaza S. Developing and using the Guide to Community Preventive Services: lessons learned about evidence-based public health. *Annu Rev Public Health* 2004; 25: 281-302
- Fritschi L, Ambrosini GL, Kliewer EV, Johnson KC. Dietary fish intake and risk of leukaemia, multiple myeloma, and non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 532-7
- Howard BV, Van Horn L, Hsia J et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006; 295(6): 655-66
- IARC. Handbooks of Cancer Prevention No6: Weight control and physical activity. International Agency for Research on Cancer (IARC) 2002
- Jakes RW, Day NE, Luben R, et al. Adjusting for energy intake--what measure to use in nutritional epidemiological studies? *Int J Epidemiol* 2004; 33: 1382-6
- Kipnis V, Subar AF, Midthune D, et al. Structure of dietary measurement error: results of the OPEN biomarker study. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 14-21; discussion 2-6
- Lichtman StW, Pisarska K, Berman ER et al. Discrepancy between self-reported and actual caloric intake and exercise in obese subjects . *New Engl J Med* 1992; 327: 1893-8
- Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT et al. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006; 295: 691-2
- Schatzkin A, Kipnis V. Could exposure assessment problems give us wrong answers to nutrition and cancer questions? *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1564-5
- Walter U, Schwartz FW. Prävention. In: Schwartz FW, Badura B, Busse R, et al. *Das Public Health Buch*. Urban & Fischer Verlag. München, Jena 2003. S. 189-214
- WHI (Women's Health Initiative). <http://www.nhlbi.nih.gov/whi/diet.htm>, abgerufen am 07.07.2005
- WHO: Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. World Health Organisation (WHO), Technical Report Series 916, 2003

3.4 Anlage:

Evidenzbewertung für präventive Effekte von Ernährungsfaktoren beim Menschen

(WHO 2003)

Die Bewertung der Evidenz auf Grund von Humanstudien erfolgt auf Basis der vorhandenen Daten und Studienergebnisse, die nach Studiendesign geordnet tabellarisch vorliegen. Auf Grund ihres Designs und damit einhergehender Stärken und Schwächen leisten die vorliegenden Studien einen unterschiedlichen Beitrag zur Evidenz. Interventionsstudien haben dabei den höchsten Evidenzgrad, gefolgt von methodisch sauber durchgeführten Kohortenstudien. Fall-Kontroll-Studien sind bei der Ableitung des Erkrankungsrisikos theoretisch Kohortenstudien gleichzusetzen. Im Ernährungsbereich besitzen sie jedoch den Nachteil von Erinnerungs- und Selektionsbias, so dass sie alleine keinen ausreichenden Beitrag für eine präventive Wirkung liefern können.

Die Bewertung der Evidenz erfolgt nach bestimmten Härtegraden und folgt dem Wortlaut der WHO (2003, S. 55). Die Kriterien für die Härtegrade sind nachfolgend festgelegt. Unabhängig von dieser Klassifizierung ist jeweils eine Begründung zu liefern, warum diese Zuordnung erfolgte. Annahmen und Analogieschlüsse sind dabei gesondert aufzuzeigen. Hinweise auf eine präventive Wirkung auf Grund (tier)experimenteller Ergebnisse und mechanistischer Überlegungen ergänzen die Daten aus Humanstudien. Für eine überzeugende Bewertung der Evidenz ist eine biologische Plausibilität unabdingbar.

► **Überzeugende Evidenz:** Dieser Härtegrad wird vergeben, wenn epidemiologische Studien konsistent einen Zusammenhang zwischen einem Merkmal und der Erkrankung mit wenig oder keinem Anzeichen im entgegengesetzten Sinn zeigen. Diese Bewertung basiert auf einer erheblichen Anzahl von Studien einschließlich prospektiver Beobachtungsstudien und, wo passend, randomisierter, kontrollierter Interventionsstudien mit genügender Größe, Dauer und Qualität mit konsistenten Ergebnissen. Die Assoziation sollte biologisch plausibel sein. Studien der Evidenzklassen I und II sollten vorliegen. Notwendig sind zumindest Studien der Klasse IIa mit klaren Assoziationen. Die biologische Plausibilität muss über Humanstudien abgesichert sein.

► **Wahrscheinliche Evidenz:** Dieser Härtegrad wird vergeben, wenn die epidemiologischen Studien einigermaßen konsistente Beziehungen zwischen Merkmal und Erkrankung zeigen, aber erkennbare Schwächen bei der verfügbaren Evidenz bestehen oder Evidenz für eine gegenteilige Beziehung besteht, die eine eindeutigere Bewertung ausschließen. Schwächen in der Evidenz können folgender Art sein: unzureichende Dauer von Interventionsstudien oder anderer Studien, unzureichende Interventionsstudien oder andere Studien, unangemes-

3 Darstellung der methodischen Vorgehensweise

sene Stichprobengrößen, unvollständige Nachbeobachtung. Experimentelle Evidenz sollte normalerweise unterstützend sein. Die biologische Plausibilität der Assoziation sollte wiederum gegeben sein. Studien der Evidenzklassen II und III sollten vorliegen. Notwendig sind Studien der Evidenzklassen IIa oder IIIa mit deutlichen Assoziationen. Die biologische Plausibilität muss abgesichert sein.

► **Mögliche Evidenz:** Dieser Härtegrad wird vergeben, wenn hauptsächlich Ergebnisse von Fall-Kontroll-Studien und Querschnittsstudien vorliegen. Es sind nur ungenügend gut durchgeführte randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien, Beobachtungsstudien oder nicht-randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien vorhanden. Unterstützende Evidenz aus nicht-epidemiologischen Studien, wie klinische Studien, und Laboruntersuchungen liegt vor. Weitere klinische Studien sind notwendig, um die vorläufigen Assoziationen zu unterstützen. Studien der Evidenzklassen III und IV sollten vorliegen. Notwendig sind mehrere Studien der Evidenzklasse IIIb, in denen eine Assoziation gezeigt wird. Die biologische Plausibilität muss abgesichert sein.

► **Unzureichende Evidenz:** Dieser Härtegrad wird vergeben, wenn wenige Studienergebnisse vorliegen, die eine Assoziation zwischen einem Merkmal und einer Erkrankung andeuten, aber zu deren Etablierung unzureichend sind. Es gibt nur eingeschränkte oder keine Hinweise von randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien. Besser durchgeführte Studien sind notwendig, um die vermutete Assoziation zu unterstützen.

4 Fettkonsum und Prävention der Adipositas

G. Wolfram und H. Boeing

4.1 Einleitung

Eine über das Normalmaß hinausgehende Vermehrung des Körperfetts wird als Adipositas bezeichnet. Bei einem BMI von 25,0 bis unter 30,0 spricht man von Präadipositas und ab einem BMI von $\geq 30,0$ von Adipositas. Die Prävalenz der Adipositas nimmt in Deutschland seit Jahrzehnten kontinuierlich zu (Helmert & Strube 2004). Nach der letzten repräsentativen Gesundheitsstudie des Robert Koch-Instituts von 1998 können 49 % der männlichen erwachsenen Bundesbürger und 31 % der weiblichen als übergewichtig sowie 20 % der männlichen und 22 % der weiblichen als adipös eingestuft werden (Mensink et al. 2005).

Das Ausmaß der Adipositas bestimmt die Häufigkeit von Komorbiditäten und ist invers mit der Lebenserwartung assoziiert (Anderson & Konz 2001; Flegal et al. 2005). Als besonders riskant wurde die stammbetonte Adipositas erkannt. Unter dem metabolischen Syndrom versteht man eine Kombination von stammbetonter Adipositas mit Glucosetoleranzstörung bzw. Diabetes mellitus und Dyslipoproteinämie sowie Hypertonie (Grundy et al. 2004). Neu- erdings wird von der Verwendung des Krankheitsbegriffes „Metabolisches Syndrom“ abge- raten und lediglich von einem Cluster kardiovaskulärer Risikofaktoren gesprochen. (Kahn et al. 2005). Diese Stoffwechselkrankheiten sind Risikofaktoren erster Ordnung für eine vorzei- tige Arteriosklerose in Form von Herzinfarkt, Schlaganfall und peripheren Durchblutungs- störungen. Darüber hinaus geht eine Adipositas u. a. auch mit einer größeren Häufigkeit von Krebs, von hormonellen Störungen, pulmonalen Komplikationen, gastrointestinalen Krank- heiten sowie degenerativen Krankheiten des Bewegungsapparates einher (Deutsche Adi- positas-Gesellschaft et al. 2006).

Die Ursache der Adipositas ist eine positive Bilanz zwischen der Energiezufuhr und dem Energieverbrauch. Die Bedeutung der Ernährung als ein wesentlicher Einflussfaktor bei der Entstehung der Adipositas kann daher immer nur in Verbindung mit dem Energieverbrauch gesehen werden. Umfassende Informationen zu Entstehung, klinischen Folgen, Prävention und Therapie der Adipositas können der Leitlinie „Prävention und Therapie der Adipositas“ entnommen werden (Deutsche Adipositas-Gesellschaft et al. 2006).

4.2 Personen mit einem erhöhten Risiko für eine Adipositas

Das Risiko eine Adipositas zu entwickeln kann aus mehreren Gründen erhöht sein. Zunächst sind hier genetische Faktoren zu nennen (Stunkard et al. 1990; Barsh et al. 2000). Darüber hinaus kann Bewegungsmangel durch überwiegend sitzende Tätigkeiten oder durch Immo-

bilisierung aus medizinischen Gründen ebenfalls Ursache für die Entwicklung einer Adipositas sein. Auch Schwangerschaft und Nikotinverzicht nach langer Rauchhistorie prädisponieren zu einem erhöhten Fettansatz. Essstörungen (z. B. Binge Eating Disorder) können ebenfalls die Entwicklung einer Adipositas fördern. Einige Medikamente wie Glucocorticoide, Beta-Blocker, atypische Neuroleptika u. a. begünstigen eine Gewichtszunahme (Deutsche Adipositas-Gesellschaft et al. 2006).

4.3 Welche Bedeutung hat der Fettkonsum für das Risiko einer Adipositas?

4.3.1 Wirkungsmechanismen von Fett/Fettsäuren mit potenzieller Relevanz für eine Adipositas

Fett hat unter den Energie liefernden Nährstoffen die größte Energiedichte. Bezogen auf das Gewicht wird mit Fett doppelt so viel Energie aufgenommen wie mit Kohlenhydraten oder Protein. Die Bevorzugung von Lebensmitteln mit einem hohen Fettgehalt, und damit hoher Energiedichte führt im Vergleich zu solchen mit niedrigem Fettgehalt bei gleicher Nahrungsmenge zu einem (passiven) Mehrverzehr von Energie (Stubbs et al. 1995; Prentice 1998). Die Aufnahme fettreicher Lebensmittel wird dadurch begünstigt, dass diese schwächere metabolische Sättigungssignale auslösen als kohlenhydrat- oder proteinreiche (Lawton et al. 1993; Prentice 1998). Weiterhin trägt Fett wesentlich zur Schmackhaftigkeit der Nahrung bei und verleitet deshalb zu einem größeren Verzehr. Unter definierten Bedingungen ist auch nachzuweisen, dass Fett mit etwa 3 % im Vergleich zu Kohlenhydraten mit etwa 7 % und Protein mit etwa 25 % die geringste postprandiale Thermogenese hat. So erfolgt auch dadurch mit Fett eine wirksamere Energiezufuhr. Fettzulage zu einer den Energiebedarf deckenden Ernährung löst keine gesteigerte Fettoxidation aus, sondern führt zur Fettspeicherung (Schutz et al. 1989; Horton et al. 1995).

Die akute Regulation von Sättigung und Hunger wird in erster Linie durch das Volumen der Nahrung bestimmt und nur in geringerem Maße durch die Nährstoffe. Durch die Dehnung der Magenwand werden Sättigungssignale ausgelöst, an die der Mensch gewöhnt ist und die ihn veranlassen, bei den Mahlzeiten ein relativ konstantes Volumen an Nahrung aufzunehmen, bis das gewohnte Sättigungsgefühl erreicht ist (Stubbs et al. 1995; Bell et al. 1998; Prentice 1998). Die Energiedichte in diesem relativ konstanten Volumen bestimmt die Menge der aufgenommenen Energie (Rolls & Bell 1999; Yao & Roberts 2001).

Während ein hoher Gehalt an Ballaststoffen und Wasser die Energiedichte von Lebensmitteln deutlich senkt, hebt ein hoher Gehalt an Fett die Energiedichte stärker an als dies mit Kohlenhydraten oder Protein möglich ist. (Howarth et al. 2001; Raben et al. 2002).

Unter streng **kontrollierten Bedingungen** in einer Stoffwechselstation ist die Energiebilanz bei einer **isoenergetischen** Ernährung entweder mit hohem Fett- oder aber hohem Kohlenhydratanteil im Prinzip gleich (Wolfram et al. 1985; Leibel et al. 1992). Durch hohen Protein- oder Ballaststoffgehalt verursachte Unterschiede liegen bei genauer Messung nur bei etwa 50 kcal pro Tag (Buchholz & Schoeller 2004).

In Studien mit **unbegrenztem Zugang** (ad libitum) zu Lebensmitteln begünstigt die hohe Energiedichte von Nahrungsfett eine höhere Energiezufuhr und die Entstehung einer Adipositas. Eine **fettreduzierte** (und damit auch energiereduzierte) **ad libitum Diät** senkt das Körpergewicht um so stärker, je höher der Fettgehalt in der Ernährung davor war. Diese Zusammenhänge wurden wiederholt in Übersichtsarbeiten dargelegt (Prentice 1998; Bray & Popkin 1998; Schrauwen & Westerterp 2000; Hill et al. 2000; Astrup 2001; Jequier & Bray 2002; Kris-Etherton et al. 2002; Bray 2003). Diesem Ansatz wird von anderen Autoren widersprochen (Willett 2002; Willett & Leibel 2002). Auch der Trend zu größeren Portionen begünstigt die Gewichtszunahme (Kral et al. 2004).

Durch körperliche Aktivität werden der Energieverbrauch gesteigert und die Fettoxidation begünstigt (Smith et al. 2000). Bei vermehrter körperlicher Aktivität wird auch ein höherer Fettanteil in der Nahrung ohne Gewichtsanstieg toleriert (Prentice & Poppitt 1996).

Im Gegensatz zu einer fettreduzierten Ernährung gibt es seit vielen Jahren auch Versuche, der Adipositas mit einer sehr **fettreichen**, ketogenen **Diät** entgegen zu wirken. Bei der Atkins-Diät sind zuerst nur 20 g, dann bis zu 50 g Kohlenhydrate pro Tag erlaubt. Durch den Verzicht auf etwa 40 % der Energiezufuhr in Form von Kohlenhydraten wird diese Diät hypokalorisch. Dem bei einem vermehrten Fettabbau entstehenden erhöhten Ketonkörperanteil im Blut wird zusätzlich eine appetithemmende Wirkung zugeschrieben. Zu Beginn einer solchen Diät kommt es wegen des Abbaus der Glykogenspeicher auch zu einer vermehrten Wasserausscheidung mit zusätzlichem Gewichtsverlust.

Die Versuche, bestimmten Fettsäuren besondere Wirkungen mit Relevanz für die Energiebilanz zuzuschreiben, sind bisher auf Ansätze beschränkt geblieben. Nach der Zufuhr von MUFA fand man eine geringere Sättigung und eine daran anschließende größere Energiezufuhr als nach PUFA und SFA (Lawton et al. 2000). Für Beziehungen von bestimmten Nahrungsfettsäuren, z. B. Linolsäure, zum Körpergewicht (Nieters et al. 2002) oder für individuelle Besonderheiten in der Verstoffwechslung von Nahrungsfett mit Bezug zur Körpermasse (Memisoglu et al. 2003) gibt es zwar Hinweise, aber bisher keine tragfähigen Befunde mit Konsequenzen für die Praxis. PUFA werden schneller oxidiert als SFA. In einem 2-wöchigen Versuch ging eine Ernährung mit einem hohen (1,67) im Vergleich zu einer Ernährung mit

einem niedrigen (0,19) P:S-Quotienten mit einem höheren Grundumsatz (+3,6 %) und einer höheren postprandialen Thermogenese (+22 %) einher (van Marken Lichtenbelt et al. 1997). Konjugierte Linolsäuren (CLA) bewirken in Tierversuchen eine Verringerung des Körperfettgehalts der Versuchstiere (Park et al. 1999). Dieser Effekt war bei Versuchstieren deutlicher als bisher beim Menschen. Mittelkettige Triglyceride (MCT) haben einen um etwa 10 % geringeren Energiegehalt und verursachen gleichzeitig eine höhere postprandiale Thermogenese (9 % vs. 3 %) als langkettige Triglyceride. Diese Eigenschaften sprechen für einen geringeren energetischen Wirkungsgrad (Wolfram 2001).

4.3.2 Nahrungsfett und -fettsäuren und primäre Prävention der Adipositas

4.3.2.1 Gesamtfett

Durch die prospektive Beobachtung von Personengruppen kann erforscht werden, ob eine fettreiche Ernährung das Risiko für eine Gewichtszunahme erhöht. Die Auswertungen solcher Studien ergaben in der Mehrzahl, dass eine Ernährung, die viel Fett und fette Fleischwaren (also Lebensmittel mit hoher Energiedichte) enthält, eine Beziehung zum Anstieg des Körpergewichts hat (Boeing et al. 2005, EK IV). So zeigte eine Untersuchung der EPIC-Potsdam-Studie, dass die Zufuhr energiedichterer und fettreicher Lebensmittel zu Beginn der Nachbeobachtung die Wahrscheinlichkeit einer Gewichtszunahme innerhalb von 2 Jahren erhöht, während die Zufuhr energieärmerer Lebensmittel entgegengesetzt wirkt (Schulz et al. 2002, EK IIb). In einer Longitudinalstudie über 3 Jahre war bei 152 Frauen und bei 142 Männern im Alter von 24 bis 52 Jahren ein Anstieg des Fettanteils bzw. der Fettmenge in der Nahrung signifikant mit einer Gewichtszunahme verbunden (Klesges et al. 1992, EK IIb). In einer großen prospektiven Studie über fast 6 Jahre lag das relative Risiko eines Gewichtsanstiegs von über 5 kg in 5 Jahren bei Frauen in der obersten Quintile der Fettzufuhr bei 1,7 (95 % CI: 1,1 - 2,7). Diese Beziehung war aber nicht bei den Männern nachweisbar (Rissanen et al. 1991, EK IIb). In der CARDIA-Studie war die Fettzufuhr nur bei den farbigen Erwachsenen ($p = 0,03$) nicht aber bei den weißen Erwachsenen signifikant mit dem Körpergewicht assoziiert. Diese Beziehung wurde bei Adjustierung für Ballaststoffe deutlich abgeschwächt (Ludwig et al. 1999, EK IIb).

In einer langfristigen prospektiven Studie mit bis zu über 20 Jahren Beobachtungszeit führte eine an Obst, Gemüse und Vollkornprodukten reiche und an Fleischwaren arme Ernährung im Vergleich zu anderen Ernährungsmustern mit hohen Anteilen an fetten Fleischwaren, Alkohol oder Süßwaren zu einer deutlich geringeren Zunahme von Gewicht und Taillenumfang (Newby et al. 2003, EK IIb). In einer anderen großen prospektiven Kohortenstudie bestand nur eine schwach positive Assoziation zwischen der Gewichtszunahme und der Zufuhr von tierischem Fett, nicht aber von Gesamtfett (Colditz et al. 1990, EK IIb). In einer schwedischen Studie stand eine erhöhte Fettzufuhr im Verlauf von 6 Jahren nur bei genetisch für

Adipositas prädisponierten Frauen mit einem Anstieg des Körpergewichts in signifikanter Assoziation ($p = 0,003$) (Heitmann et al. 1995, EK IIb).

Ein Zusammenhang zwischen einer fettreichen Ernährung und einem erhöhten Körpergewicht wurde aber nicht bei allen prospektiven Untersuchungen gefunden (Kant et al. 1995, Parker et al. 1997, EK IIb).

Primäre Prävention der Adipositas durch einen reduzierten Fettanteil an der Energiezufuhr?

Neben den Interventionsstudien mit einer Gewichtsreduktion als Zielgröße gibt es eine Reihe von Interventionsstudien, die andere Zielgrößen, z. B. chronische Krankheiten, hatten und den Einfluss der Fettreduktion auf diese Krankheiten untersucht haben. Die Gewichtsentwicklung während der Intervention stand daher nicht im Vordergrund. Die Ergebnisse aus diesen Studien sind für Fragen der primären Prävention der Adipositas wertvoll, da sie nicht in Gruppen gewonnen wurden, die ihr eigenes Körpergewicht in das Zentrum der Betrachtungen gestellt haben. Dennoch wurden in dieser Leitlinie für die primäre Prävention der Adipositas nur Interventionsstudien an Personen mit normalem Körpergewicht berücksichtigt.

Eine Intervention mit der Zielgröße Mammadysplasie an 29 Frauen mit normalem Körpergewicht führte mit fettreduzierter ad libitum Ernährung (26 Energie% Fett) nach 6 Monaten zu einem signifikant geringeren Körpergewicht, während in der Kontrollgruppe mit 36 % der Energie als Fett das Gewicht gleich blieb (Lee-Han et al. 1988, EK Ib). Nach einem Jahr war der Gewichtsabfall nicht mehr signifikant. Weitere langfristige (> 1 Jahr) Interventionsstudien mit fettreduzierter ad libitum Ernährung in Interventionsgruppen führten im Vergleich zu den Kontrollgruppen ebenfalls zu einer Gewichtsreduktion (Kasim et al. 1993, Simon et al. 1997)

In einer großen Interventionsstudie zeigte der Women's Health Initiative Dietary Modification Trial (WHI) an 19 541 postmenopausalen Frauen (Interventionsgruppe) mit einem durchschnittlichen BMI von 29 im Verlauf von 9 Jahren, dass ein geringerer Fettanteil (29,8 % im Vergleich zu 38 % der Energie) in einer ad libitum Ernährung mit einem geringeren Körpergewicht einhergeht (Howard et al. 2006, EK Ib). Die Frauen der Interventionsgruppe verloren im ersten Jahr im Durchschnitt 2,2 kg ($p = 0,001$) im Vergleich zu ihrem Ausgangsgewicht. Die Differenz zur Kontrollgruppe lag nach 1 Jahr bei 1,9 kg ($p = 0,001$), nach 9 Jahren bei 0,5 kg ($p = 0,001$). Die Frauen mit der größten Reduktion der Fettzufuhr hatten auch die größte Gewichtsreduktion ($p < 0,001$). In der Interventionsgruppe wurde während der gesamten Beobachtungszeit ein Anstieg des durchschnittlichen Körpergewichts über den Ausgangswert vermieden. Auch nach Adjustierung für die körperliche Aktivität blieb der

Unterschied im Gewichtsverlauf zwischen Interventions- und Kontrollgruppe signifikant ($p = 0,001$).

Hinsichtlich der primären Prävention ist das Ergebnis bei den normalgewichtigen Frauen (BMI < 25) in der Interventionsgruppe ($n = 5\,072$) von besonderem Interesse. Dort lag nach einem initialen Abfall das durchschnittliche Körpergewicht ab dem 3. Jahr bis zum Ende der Studie zwar gering über dem Ausgangsgewicht, es blieb aber zu allen Zeitpunkten signifikant ($p = 0,001$) unterhalb dem der entsprechenden Kontrollgruppe. Fettreduktion hat also bei einer ad libitum Ernährung im Vergleich zur üblichen Kost einen primärpräventiven Effekt, indem sie während 9 Jahren in der Interventionsgruppe zu einem signifikant niedrigeren Körpergewicht führt als in der Kontrollgruppe.

In einem Public-Health-Ansatz mit Änderung des Ernährungsverhaltens in Familien mit einem übergewichtigen Elternteil konnte im Verlauf eines Jahres gezeigt werden, dass durch eine Erhöhung des Verzehrs von Gemüse und Obst der Anteil von Fett in der Nahrung reduziert wurde. In den teilnehmenden Familien wurde dadurch die Häufigkeit von Adipositas bei den Eltern vermindert und gleichzeitig der Adipositas bei den Kindern vorgebeugt (Epstein et al. 2001, EK Ic). Durch eine fettmoderate Ernährung und erhöhte körperliche Aktivität konnte in einer randomisierten Interventionsstudie bei 275 Frauen (durchschnittliches Alter 47 Jahre) im Verlauf von 4,5 Jahren im Vergleich zur Kontrollgruppe der mit der Menopause häufig auftretende Gewichtsanstieg weitgehend verhindert werden. In der Vergleichsgruppe lag das Körpergewicht nach dem gleichen Zeitraum im Durchschnitt um mehr als 2,5 kg signifikant höher (Kuller et al. 2001, EK Ib). Von den Ergebnissen einer anderen randomisierten Studie zum Einfluss von Ernährung und körperlicher Aktivität auf das Körpergewicht von 1 044 Teilnehmern und Teilnehmerinnen (Dauer 3 Jahre) kann ebenfalls die präventive Wirkung eines geringeren Fettanteils in der Nahrung zur Vermeidung einer Adipositas abgeleitet werden (Sherwood et al. 2000, EK IIb). Dabei ging eine Erhöhung des Fettanteils an der Energiezufuhr mit einem Gewichtsanstieg und die Senkung des Fettanteils durch Bevorzugung fettarmer Lebensmittel mit einer Gewichtsabnahme einher.

Auch wenn nur bei einem Teil oder nur in Untergruppen der Beobachtungsstudien eine Beziehung zwischen Fettzufuhr und Körpergewicht nachgewiesen ist, sprechen die Ergebnisse der Interventionsstudien für einen Zusammenhang.

*Die Evidenz für eine erfolgreiche primäre Prävention der Adipositas durch eine ad libitum Ernährung mit einem moderaten Fettanteil ist **wahrscheinlich**.*

Primäre Prävention der Adipositas durch einen erhöhten Fettanteil an der Energiezufuhr?

In einer Longitudinalstudie führte innerhalb von 2 Jahren der Anstieg des Fettanteils in der Nahrung um 5 Prozentpunkte zu einem Anstieg des BMI bei Männern um 1,0 und bei Frauen um 0,75 Einheiten (Klesges et al. 1992, EK IIb). In dem „National Weight Control Registry“, der größten Datensammlung der USA zu Übergewichtigen, nahmen von den Personen, die eine Gewichtsabnahme von im Durchschnitt 13,6 kg mindestens 1 Jahr erfolgreich aufrechterhalten konnten, diejenigen erneut an Gewicht zu, welche die körperliche Aktivität verringert und neben weiteren Veränderungen im Ernährungsverhalten auch den Fettanteil in ihrer Nahrung wieder signifikant erhöht hatten (McGuire et al. 1999, EK IV). Diese Ergebnisse und die fehlende Plausibilität sprechen gegen eine präventive Wirkung fettreicher Ernährung in Bezug auf Adipositas.

Langfristige Interventionsstudien zur Wirkung von fettreicher Ernährung auf das Körpergewicht des Menschen konnten nicht identifiziert werden.

*Für eine Ernährung mit einem erhöhten Fettanteil und einer erfolgreichen primären Prävention der Adipositas ergibt sich eine **mögliche Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang.***

4.3.2.2 Gesättigte Fettsäuren

Es konnten keine Studien identifiziert werden.

4.3.2.3 Einfach ungesättigte Fettsäuren

Der Einfluss von MUFA auf die Adipositasentstehung unabhängig vom Gesamtfettgehalt der Nahrung ist nur in sehr wenigen Studien und mit nicht optimalem Design untersucht worden. Der isoenergetische Vergleich von vorwiegend einfach ungesättigten mit vorwiegend gesättigten Fettsäuren im Rahmen einer Erhöhung des Fettanteils von 33 auf 37 % der Energie zeigte nach 3 Monaten keinen signifikanten Unterschied im BMI (Vessby et al. 2001, EK Ib). Bei einem Cross-over-Vergleich von fettarmer (20 Energie% Fett, davon 8 Energie% MUFA) mit MUFA-reicher (40 Energie% Fett, davon 26 Energie% MUFA) ad libitum Ernährung von je 6 Wochen Dauer bewirkte die fettarme Ernährung einen signifikanten Gewichtsabfall von 1,53 kg (+/- 1,21), die fett- und MUFA-reiche Ernährung dagegen nicht (Gerhard et al. 2004, EK Ib). Die MUFA-reiche Ernährung zeigte in dieser Untersuchung den gleichen Effekt auf das Körpergewicht wie die Nahrungsfette allgemein. Langfristige Studien zur Prävention der Adipositas mit MUFA konnten nicht identifiziert werden.

*Für eine erfolgreiche primäre Prävention der Adipositas durch eine Ernährung mit einem erhöhten Anteil von MUFA ist die Evidenz **unzureichend**.*

4.3.2.4 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren

In einer großen prospektiven Kohortenstudie war ein Gewichtsanstieg mit der Zufuhr von pflanzlichen Fetten schwach negativ assoziiert (Colditz et al. 1990, EK IIb). Weitere langfristige Studien am Menschen konnten nicht identifiziert werden.

*Für eine erfolgreiche primäre Prävention der Adipositas durch eine Ernährung mit einem erhöhten Anteil von PUFA ist die Evidenz **unzureichend**.*

4.3.2.5 n-3 Fettsäuren

Es konnten keine Studien identifiziert werden.

4.3.2.6 trans-Fettsäuren

Es konnten keine Studien identifiziert werden.

4.3.3 Nahrungsfett und -fettsäuren und sekundäre Prävention (Ernährungstherapie) der Adipositas

Die sekundäre Prävention der Adipositas beinhaltet die frühzeitige Diagnose und nachhaltige Therapie der Adipositas, mit dem Ziel, später nicht deren klinische Folgekrankheiten behandeln zu müssen. Erfolgreiche Gewichtsreduktion bei Übergewicht gliedert sich nach der evidenzbasierten Leitlinie „Prävention und Therapie der Adipositas“ (Deutsche Adipositas-Gesellschaft et al. 2006) in eine initiale Gewichtsreduktion und eine langfristige Gewichtsstabilisierung. Im Rahmen dieser Leitlinie wurden alle Studien, bei denen eine Gewichtsreduktion zu den initialen Studienhypothesen gehörte, zu den Sekundärpräventionsstudien gezählt.

4.3.3.1 Gesamtfett

Sekundäre Prävention (Ernährungstherapie) der Adipositas durch einen reduzierten Fettanteil an der Gesamtenergie

Eine Meta-Analyse von 28 Interventionsstudien mit einer Dauer von bis zu 1 Jahr kommt zu dem Ergebnis, dass eine Verminderung der Energie aus Fett um 10 Prozentpunkte mit einer Gewichtsreduktion von 16 g pro Tag verbunden ist ($p = 0,05$). Die spontane Reduktion der Energiezufuhr durch den geringeren Fettanteil in der Nahrung wurde auf etwa 10 % geschätzt (Bray & Popkin 1998, EK Ia).

In einer größeren Meta-Analyse wurden 37 Studien zur Senkung des Blutcholesterols bzw. zur Gewichtsreduktion durch eine fettreduzierte Ernährung mit 1 bis 48 Monaten Dauer und 11 586 Teilnehmer/innen ausgewertet, die primär die Wirkung der Step I und Step II Diäten des National Cholesterol Education Program der USA untersucht hatten (Yu-Poth et al. 1999, EK Ia). Es bestand eine signifikante Beziehung ($r = 0,46$, $p < 0,001$) zwischen dem Fettanteil in der Nahrung und der Abnahme des Körpergewichts, wobei die Reduktion des Fettanteils an der Gesamtenergie um 1 Prozentpunkt einer Abnahme des Körpergewichts um 0,28 kg entsprach. Demnach wird eine fettreduzierte Diät um so wirksamer sein, je höher der Fettgehalt in der vorherigen Ernährung war. Der Abfall des Körpergewichts wird auf eine spontan geringere Energiezufuhr bei fettreduzierter Ernährung zurückgeführt, was auch durch eine signifikante Korrelation zwischen Gewichtsverlust und spontaner Verringerung der Energieaufnahme ($r = 0,54$, $p < 0,001$) und deren signifikanter Korrelation mit der Verringerung des Nahrungsfetts ($r = 0,47$, $p < 0,001$) belegt werden konnte. Während in den Interventionsgruppen mit unveränderter körperlicher Aktivität das Körpergewicht um durchschnittlich 2,79 kg abnahm, fiel es in den Studien mit erhöhter körperlicher Aktivität ($n = 14$) um durchschnittlich 5,66 kg ab. Diese Ergebnisse sind signifikant unterschiedlich ($p < 0,0001$). Erhöhte körperliche Aktivität verstärkt die Gewichtsabnahme durch fettreduzierte Diät und kann auch dem gewichtssteigernden Effekt eines höheren Fettanteils in der Ernährung entgegenwirken. Die Wirkung einer Verringerung des Fettanteils in der Nahrung auf das Körpergewicht war unabhängig von dem Effekt erhöhter körperlicher Aktivität.

In einer weiteren Meta-Analyse (16 Studien, davon 14 randomisiert, mit 19 Versuchsgruppen über 2 bis 12 Monate und mit 1 910 Teilnehmer/innen mit einem BMI zwischen 21 und 30) ging bei einer ad libitum Ernährung eine Senkung des Fettanteils um durchschnittlich 10 Prozentpunkte von ursprünglich 37 % der Energie als einziger Interventionsmaßnahme mit einem im Vergleich zu den Kontrollgruppen signifikant größeren Gewichtsabfall von durchschnittlich 3,2 kg einher ($p < 0,0001$). Bei Personen mit einem Körpergewicht von 10 kg über dem durchschnittlichen Ausgangsgewicht führte eine Reduktion des Fettanteils in der Nahrung um 10 Prozentpunkte der Energie zu einem um 2,6 kg signifikant größeren Gewichtsverlust im Vergleich zur durchschnittlichen Gewichtsabnahme ($p < 0,011$) (Astrup et al. 2000, EK Ia).

In der bereits bei der primären Prävention der Adipositas beschriebenen WHI-Studie (s. 4.3.2.1) liefern 2 Untergruppen wichtige Daten zur sekundären Prävention (Howard et al. 2006, EK Ib). Bei den Frauen mit einem BMI von 25 bis 29,9 (Interventionsgruppe $n = 6\ 940$) verhinderte die fettreduzierte ad libitum Ernährung nach initialem Abfall einen deutlichen Anstieg über das Ausgangsgewicht und bei den Personen mit einem BMI ≥ 30 (Interventions-

gruppe n = 7 442) bewirkte fettreduzierte ad libitum Ernährung über die gesamte Versuchsdauer bis zum Ende der Studie einen nachhaltigen Abfall des Körpergewichts. Auch bei diesen Interventionsgruppen lagen die Durchschnittswerte mit Ausnahme der jeweils letzten Messpunkte nach 9 Jahren immer signifikant ($p = 0,001$) unter denen der entsprechenden Kontrollgruppen.

Eine Übersichtsarbeit mit 6 randomisierten, kontrollierten Studien an übergewichtigen Personen ergab dagegen keinen signifikanten Unterschied im Erfolg von 2 sehr fettreduzierten ad libitum und 4 energiereduzierten Diäten im Vergleich zu 6 energiereduzierten Kontrolldiäten mit unterschiedlichem Fettgehalt (Pirozzo et al. 2003, EK IV). Der direkte Vergleich von fettreduzierten ad libitum Diäten mit auf 1 000 bis 1 200 kcal pro Tag energiereduzierten Kontrolldiäten in 2 dieser Studien musste allerdings zugunsten der energiereduzierten Diäten ausfallen und auch das Gesamtergebnis durch den Vergleich von sehr unterschiedlichen Studien beeinflussen.

Aus der ernährungswissenschaftlichen Forschung gibt es die wiederholte Forderung nach einer moderaten Fettzufuhr zur Prävention der Adipositas (Astrup 2001, Astrup 2002, Astrup et al. 2002, Hill et al. 2000, Jequier & Bray, 2002, EK IV). Diese Forderung blieb mit den Argumenten zu kurze Dauer, unterschiedliche Randomisierung und Betreuungsintensität sowie mehrfache Intervention in den Studien nicht unwidersprochen (Willett 2002, Willett & Leibel 2002, EK IV). Als Gegenargumente zitierte Studien zeigten aber andere Schwächen, z. B. dass in der Diät- und in der Kontrollgruppe die Energiezufuhr auf 1 200 bis 1 500 kcal pro Tag reduziert und dadurch das Potenzial zur Energieeinsparung durch weniger Fett zu stark eingeschränkt wurde (McManus et al. 2001, EK Ib). Die Mehrzahl der kontrollierten Interventionsstudien mit fettreduzierter ad libitum Ernährung und einer Dauer von 1 bis über 4 Jahre halten den Gegenargumenten in wesentlichen Teilen Stand (Sheppard et al. 1991, Lanza et al. 2001, Swinburn et al. 2001, Black et al. 1994, Boyd et al. 1990, Insull et al. 1990, Jeffery et al. 1995, Knopp et al. 1997, National Diet-Heart Study Research Group 1968, Pritchard et al. 1996, Stefanick et al. 1998, EK Ib).

Eine weitere langfristige (4 Jahre) Interventionsstudie mit dem Ziel einer Verhinderung von kolorektalen Adenomen durch eine fettreduzierte ad libitum Ernährung führte in der Interventionsgruppe (n = 958, BMI 27,6) zu einer Gewichtsreduktion, in der Kontrollgruppe (n = 947, BMI 27,5) dagegen nicht (Schatzkin et al. 2000, EK Ib).

Fettmoderate Diät wurde auch zur Prävention eines erneuten Gewichtsanstiegs nach erfolgreicher Gewichtsreduktion eingesetzt. 2 Jahre nach Ende einer Gewichtsreduktion mit einer energiereduzierten Reduktionsdiät war der erneute Gewichtsanstieg (5,4 kg) bei einer fettre-

duzierten (25 Energie% Fett) ad libitum Ernährung signifikant geringer als bei einer Ernährung mit fixiertem (1 250 bis 1 875 kcal/Tag) Energiegehalt (11,3 kg) (Toubro & Astrup 1997, EK Ib). In einer Art Fallbericht aus einer Langzeitbeobachtung (National Weight Control Registry) von 784 Übergewichtigen, die über 5 Jahre einen Gewichtsverlust von mindestens 13,6 kg gehalten hatten, wurden als Gründe für diesen Erfolg eine Begrenzung der Energiezufuhr, durch Verminderung der Fettzufuhr auf 24 Energie%, und eine erhöhte körperliche Aktivität, die einem Energieverbrauch von im Durchschnitt 2 827 kcal pro Woche entsprach, sowie wöchentliche Gewichtskontrollen genannt (Klem et al. 1997, EK IV). In den Jahren 1995 bis 2003 stieg zwar der Anteil von Fett in der Nahrung der Personen, die erfolgreich Gewicht abgenommen hatten, von im Durchschnitt 23,8 auf 29,4 Energie%, das ist aber im Vergleich zu der in den USA üblichen Ernährung nach wie vor eine fettmoderate Ernährung, die zu den Merkmalen einer erfolgreichen Strategie zur Stabilisierung eines niedrigen Körpergewichts gehört (Phelan et al. 2006, EK IV). Ausreichende körperliche Aktivität ist ein entscheidender Faktor bei der Stabilisierung einer erfolgreichen Gewichtsreduktion (Anderson et al. 2001, EK Ia). Nachuntersuchungen von Personen nach erfolgreicher Gewichtsreduktion zeigten aber auch, dass es für eine langfristige Stabilisierung des Körpergewichts wichtiger ist, frühzeitig eine geringe Gewichtszunahme zu vermeiden, als später einen erneuten Gewichtsanstieg wieder abzubauen (Phelan et al. 2003, EK Ib).

Fettreduktion in Verbindung mit Verhaltensänderung

3 Interventionsstudien mit einem multifaktoriellen Ansatz mit Reduktion des Fettanteils und erhöhter körperlicher Aktivität als wichtigste Faktoren einer Lebensstiländerung zeigten, dass eine Änderung des Lebensstils das Gewicht senkt. In der Finnish Diabetes Prevention Study konnte bei 522 übergewichtigen Personen mit gestörter Glucosetoleranz mit den Zielvorgaben einer Reduktion des Anteils von Fett auf unter 30 Energie%, ballaststoffreicher Ernährung und erhöhter körperlicher Aktivität nach 2 Jahren im Vergleich zur Kontrollgruppe mit konventioneller Ernährung eine signifikant ($p < 0,001$) größere Gewichtsabnahme von im Durchschnitt 3,5 kg erreicht werden (Tuomilehto et al. 2001, EK Ib). Nach 4 Jahren war darüber hinaus die Manifestation eines Diabetes mellitus in der Interventionsgruppe um 58 % signifikant ($p < 0,001$) niedriger als in der Kontrollgruppe. Die Abbruchrate lag bei 8 %. Die erhöhte körperliche Aktivität wurde von mehr Teilnehmern eingehalten als die fettmoderate Ernährung. Eine neuere Auswertung der Finnish Diabetes Prevention Study bestätigte, dass eine geringere Fettaufnahme auch nach Adjustierung für andere Einflussfaktoren wie z. B. körperliche Aktivität innerhalb von 3 Jahren zu einer signifikant ($p = 0,018$) höheren Gewichtsreduktion führt als eine höhere Fettaufnahme (Lindström et al. 2006, EK Ib). Allerdings bleibt in dieser Studie unklar, ob diese Beobachtung unabhängig von der Höhe der

Ballaststoffaufnahme ist, welche neben der Fettaufnahme eine wesentliche Komponente der Interventionsdiät war.

In einer Interventionsstudie in China mit insgesamt 577 Teilnehmern mit gestörter Glucosetoleranz konnte nach 6 Jahren gezeigt werden, dass man sowohl mit fettmoderater Ernährung als auch mit erhöhter körperlicher Aktivität mit gleichem Wirkungsgrad eine Gewichtsabnahme und eine Verminderung der Diabetesmanifestationsrate erreicht (Pan et al. 1997, EK Ib).

In einer weiteren Interventionsstudie an 3 234 Patienten mit einer gestörten Glucosetoleranz konnte nach 2,8 Jahren durch fettreduzierte Ernährung (27 Energie% Fett) und eine erhöhte körperliche Aktivität im Vergleich zu üblicher Ernährung (> 30 Energie% Fett) und üblicher körperlicher Aktivität ein signifikant ($p < 0,001$) größerer Abfall des Körpergewichts von im Durchschnitt 5,6 kg erreicht werden. Gleichzeitig wurde die Manifestationshäufigkeit eines Diabetes mellitus um 58 % gesenkt. Die Abbruchrate lag lediglich bei 7,5 % (Knowler et al. 2002, EK Ib).

Abgesehen von der Finnish Diabetes Prevention Study, in der der Erfolg der fettreduzierten Diät auch nach Korrektur für körperliche Aktivität signifikant blieb, sind die Ergebnisse der 2 letztgenannten mehrjährigen Interventionsstudien kein Beweis dafür, dass fettreduzierte Ernährung allein diesen Erfolg bewirkt, aber sie zeigen, dass fettreduzierte Ernährung als wichtiger Bestandteil eines multifaktoriellen Ansatzes mit gleichzeitig höherem Ballaststoffgehalt und in Verbindung mit vermehrter körperlicher Aktivität ohne hohe Abbruchraten zu einer nachhaltigen Gewichtsabnahme in einem Zeitraum von bis zu 6 Jahren führt.

*Die Evidenz einer erfolgreichen sekundären Prävention (Ernährungstherapie) der Adipositas durch eine Reduktion des Fettanteils in der Nahrung wird als **überzeugend** eingestuft.*

*Fettreduzierte Diät bewirkt bei Personen mit höherem im Vergleich zu solchen mit niedrigerem Ausgangsgewicht einen größeren Gewichtsverlust. Die Evidenz dafür ist **überzeugend**.*

*Bei fettmoderater Ernährung und gleichzeitiger Steigerung der körperlichen Aktivität ist die Evidenz für eine erfolgreiche sekundäre Prävention (Ernährungstherapie) der Adipositas **überzeugend**.*

Sekundäre Prävention (Ernährungstherapie) der Adipositas durch einen erhöhten Fettanteil an der Gesamtenergie

Eine systematische Übersichtsarbeit hat anhand von Studien der vergangenen 35 Jahre Diäten mit sehr niedrigem Kohlenhydrat- (< 60 g Kohlenhydrate pro Tag) und gleichzeitig höherem Fettgehalt und Diäten mit höherem Kohlenhydrat- (> 60 g Kohlenhydrate pro Tag) und gleichzeitig geringerem Fettgehalt gegenübergestellt. Die Ergebnisse waren uneinheitlich. Die Gewichtsabnahme war vor allem vom Ausgangsgewicht, vom Ausmaß der Reduktion der Energiezufuhr und von der Dauer der Diät abhängig, nicht aber vom reduzierten Kohlenhydratgehalt (Bravata et al. 2003, EK Ia).

Im Jahr 2003 erschienen 4 weitere Interventionsstudien zur Gewichtsreduktion mit fettreichen Diäten (Samaha et al. 2003, Brehm et al. 2003, Sondike et al. 2003, Foster et al. 2003, EK Ib). 3 dieser Studien erzielten deutliche Gewichtsabnahmen, dauerten aber nur 3 bzw. 6 Monate und wiesen hohe Abbruchraten von bis zu 40 % auf (Samaha et al. 2003, Brehm et al. 2003, Sondike et al. 2003, EK Ib), die Zahl der verbliebenen Teilnehmer war zu gering, um verlässliche Aussagen machen zu können. Eine Studie dauerte 12 Monate, aber nach einer signifikanten Gewichtsabnahme bis zum 6. Monat war nach 12 Monaten trotz Fortführung der fettreichen Diät der Unterschied zu einer konventionellen, energie- und fettreduzierten (25 Energie%) Ernährung nicht mehr signifikant (Foster et al. 2003, EK Ib).

Im Jahr 2004 wurden 2 Interventionsstudien zur Gewichtsreduktion mit fettreichen Diäten publiziert (Yancy et al. 2004, Stern et al. 2004, EK Ib). In der einen wurde im Vergleich zu einer fettreduzierten Diät nach 6 Monaten eine signifikant größere Gewichtsabnahme erreicht (Yancy et al. 2004, EK Ib). In der anderen Studie bestand nach einem Jahr kein signifikanter Unterschied im Gewichtsverlust durch eine fettreiche bzw. eine energie- und fettreduzierte Diät (Stern et al. 2004, EK Ib). In beiden Studien waren die Abbruchraten mit 24 bis 43 % relativ hoch, in den Kontrolldiäten aber jeweils höher als in den Interventionsdiäten.

Eine neuere experimentelle Studie verglich eine fett- und proteinreiche, energiereduzierte Diät mit einer fettmoderaten und erzielte durch die Intervention mit ersterer in 12 Wochen einen signifikant größeren Gewichtsabfall (Aude et al. 2004, EK Ib).

In einer größeren Vergleichsstudie wurden 4 Diäten (Atkins, Zone, Weight Watchers, Ornish) an 4 Gruppen mit je 40 Patienten (BMI im Durchschnitt 35) 1 Jahr lang einander gegenübergestellt (Dansinger et al. 2005, EK Ib). Die Patienten mit Atkins-Diät (58 Energie% Fett, 29 Energie% Protein) erreichten nach 6 Monaten den größten Gewichtsabfall, der nach 12 Monaten aber wieder geringer geworden war. 25 % der Patienten erreichten zu diesem

Zeitpunkt eine Gewichtsabnahme von 5 %, 10 % der Patienten immerhin von mehr als 10 % des Ausgangsgewichts. Zwischen den 4 Diäten bestand aber kein signifikanter Unterschied in der Gewichtsabnahme. Das Ergebnis wurde nicht so sehr von der Art der Diät, sondern vor allem von der Compliance bestimmt. Nach einem Jahr lagen die Abbruchraten bei den Diäten von Atkins und Ornish bei 48 bzw. 50 % und bei den Diäten nach Zone und Weight Watchers bei je 35 %.

Auch diese neueren Untersuchungen wurden in einer Meta-Analyse von 5 Interventionsstudien mit mindestens 6 Monaten Dauer zusammengefasst (Nordmann et al. 2006, EK Ia). Eine Ernährung mit sehr hohem Fettanteil führt zu einem Gewichtsverlust, der in den ersten Wochen und Monaten ausgeprägter ist als bei fettreduzierter Ernährung. Der Gewichtsabfall geht aber jenseits von 6 Monaten Dauer in aller Regel wieder zurück. Das Körpergewicht der Versuchsgruppen unterscheidet sich in den drei Studien mit 12 Monaten Dauer am Ende nicht signifikant von dem der Kontrollgruppen und nähert sich mitunter wieder dem Ausgangsgewicht (Foster et al. 2003, Stern et al. 2004, Dansinger et al. 2005, EK Ib).

*Die Evidenz für die Wirksamkeit einer hypoenergetischen Ernährung mit stark erhöhtem Fettanteil in der sekundären Prävention (Ernährungstherapie) der Adipositas ist nur für eine initiale Gewichtsreduktion (für die Dauer von 6 Monaten) **überzeugend**.*

4.3.3.2 Fettsäuren

Für SFA, trans-Fettsäuren, n-6 und langkettige n-3 PUFA konnten keine Studien identifiziert werden.

Einfach ungesättigte Fettsäuren

In einem Ernährungsexperiment an 16 nicht mit Insulin behandelten Diabetikern mit vorgeschriebenen gering energiereduzierten Testdiäten bewirkte eine fettarme, ballaststoffreiche Diät (20 Energie% Fett) im Vergleich zu einer fettmodifizierten Diät (40 Energie% Fett, davon 20 % als MUFA) im Verlauf von 3 Monaten einen gleich großen Gewichtsabfall von 1,1 bzw. 1,3 kg (Walker et al. 1996, EK Ib). Der Verlust an Fettgewebe war laut DXA-Messungen bei der fettmodifizierten Diät proportional auf die obere und untere Körperhälfte verteilt, während bei der fettarmen Diät bevorzugt Fettgewebe der unteren Körperregion abgebaut wurde. Ein anderer 4-wöchiger Versuch mit 34 Männern zeigte durch bioelektrische Impedanzmessung, dass eine mediterrane Ernährung mit 38 Energie% Gesamtfett bei 22 Energie% MUFA wie auch eine fettmoderate Diät (30 Energie% Gesamtfett bei 12 Energie% MUFA) im Vergleich zu einer Ernährung, die reich an Fett (38 Energie%) und SFA (20 Energie%) war, zu einer signifikanten ($p < 0,05$) Senkung des Fettgehalts des Körpers führt. Da der BMI und das

Verhältnis der Umfänge von Taille und Hüfte dabei unverändert blieben, sind zur Absicherung dieses Befundes weitere Untersuchungen notwendig (Fernandez de la Puebla et al. 2003, EK Ib). In einem Versuch mit 111 Personen über 6 Monate wurde gezeigt, dass eine fettmoderate Diät (30 Energie% Fett) zu einem signifikant größeren Gewichtsverlust (-3,2 kg) führte als eine MUFA-reiche (37 Energie% Fett) Diät (-1,1 kg) (Lefevre et al. 2001, EK Ib). MUFA als Bestandteil einer fettreichen Diät bieten nach dieser Untersuchung keine Vorteile in Bezug auf das Körpergewicht.

*Die Evidenz für eine spezielle Wirkung von MUFA bei der sekundären Prävention (Ernährungstherapie) der Adipositas ist **unzureichend**.*

Konjugierte Linolsäuren

Eine neuere kontrollierte Studie an 180 übergewichtigen (BMI 25 bis 30) Erwachsenen mit einer Dosis von 3,5 g CLA als freie Fettsäuren bzw. Triglyceride im Vergleich zu Olivenöl als Placebo führte im Verlauf von 1 Jahr zu einem signifikanten Abfall der Körperfettmasse um 7 bis 9 % (Gaulhier et al. 2004, EK Ib). Wie in mehreren Übersichtsarbeiten dargestellt, bieten die Ergebnisse der bisher nur in begrenzter Zahl vorliegenden Versuche am Menschen aber noch kein einheitliches Bild (Blankson et al. 2000, Zambell et al. 2000, Terpstra 2004, Pariza 2004, Wang & Jones 2004, EK IV). Es wird sogar vor möglichen unerwünschten Wirkungen beim Menschen gewarnt (Larsen et al. 2003, EK IV). Diese betreffen Glucose- und Lipidkonzentrationen im Blut sowie die Verschlechterung der peripheren Insulinsensitivität und eine erhöhte Lipidperoxidation (Risérus et al. 2004, EK IV).

*Die Evidenz für die Wirksamkeit von konjugierten Linolsäuren bei der sekundären Prävention (Ernährungstherapie) der Adipositas ist **unzureichend**.*

Mittelkettige Triglyceride

Bei Männern mit einem BMI von 28 bewirkte eine MCT-haltige Diät im Vergleich zu einer Olivenöl-haltigen im Verlauf von 4 Wochen eine Steigerung des Energieumsatzes und der Fettoxidation mit Unterschieden in der Änderung von Körpergewicht und Fettgewebsmasse von nur 0,4 kg (St-Onge et al. 2003, EK Ib). Die eingangs (s. 4.3.3.1) geschilderten Vorteile hinsichtlich der Energiebilanz klingen allerdings durch Anpassungsmechanismen im Stoffwechsel bereits in der 2. bis 4. Woche der Anwendung wieder ab (Papamandjaris et al. 1999, Krotkiewski 2001, EK Ib). Da MCT in größeren Mengen zu Unverträglichkeitserscheinungen am Magen-Darm-Trakt führen, können durch die Verwendung von MCT maximal 80 bis 120 kcal pro Tag eingespart werden. Langfristige Studien zur Therapie der Adipositas mit MCT konnten nicht identifiziert werden.

*Die Evidenz für die Wirksamkeit von mittelkettigen Triglyceriden bei der sekundären Prävention (Ernährungstherapie) der Adipositas ist **unzureichend**.*

4.4 Unterscheiden sich Strategien zur primären Prävention der Adipositas von solchen zur Sekundärprävention (Ernährungstherapie)?

Zwischen der primären Prävention und der Ernährungstherapie der Adipositas mit fettreduzierter Ernährung besteht kein qualitativer, sondern lediglich ein quantitativer Unterschied. Zur primären Prävention der Adipositas muss die Energiebilanz ausgeglichen sein, nicht zuletzt durch eine fettmoderate Ernährung. Für die Therapie der Adipositas muss die Energiebilanz negativ gestaltet werden. Dies wird einerseits durch eine Verminderung der Energiezufuhr, speziell der Fettzufuhr, und andererseits durch eine erhöhte körperliche Aktivität erreicht. In der Sekundärprävention kann eine initiale Gewichtsabnahme auch mit hypoenergetischer, fettreicher Diät erreicht werden. Diese ist aber zur Verhinderung eines Wiederanstiegs des Körpergewichts nach erfolgreicher Gewichtsreduktion nicht geeignet, da bisher der Nachweis der langfristigen Wirksamkeit und der Sicherheit in Studien mit einer Dauer von über einem Jahr fehlt (Hill et al. 2000, Hauner 2005, Astrup et al. 2004, EK IV). Der initiale Einsatz einer fettreichen Reduktionsdiät würde deshalb nach Erreichen des Zielgewichts eine Umschulung des Patienten auf eine fettmoderate Ernährung zur Prävention eines erneuten Gewichtsanstiegs erfordern.

Die Compliance kann bei den Interventionsstudien zur Gewichtsreduktion weiterhin Auskunft darüber geben, ob möglicherweise einige in der Sekundärprävention erfolgreiche Gewichtsreduktionsstrategien auch für die Primärprävention geeignet sind. In der Primärprävention steht die langfristige Stabilisierung eines normalen Körpergewichts im Vordergrund; daher sind in diesem Bereich nur langfristig durchführbare Maßnahmen sinnvoll.

Während einer Ernährungsintervention und in der anschließenden Nachbeobachtungszeit reduzieren Patienten mit einer guten Compliance ihr Gewicht erfolgreicher als Patienten mit schlechter Compliance (Swinburn et al. 2001, EK Ib). Diäten mit extremen Nährstoffrelationen haben deutlich höhere Abbruchraten (bis zu 50 %) als Diäten mit ausgeglichenen Nährstoffrelationen (McManus et al. 2001, Foster et al. 2003, Sondike et al. 2003, Dansinger et al. 2005, EK Ib). Mit weniger als 10 % erstaunlich gering waren die Abbruchraten bei den beiden mehrjährigen Interventionsstudien mit moderat fettreduzierter Diät (< 30 Energie% Fett) und Änderungen des Lebensstils (Tuomilehto et al. 2001, Knowler et al. 2002, EK Ib).

Viele Reduktionsdiäten erreichen zwar eine initiale Gewichtsreduktion, können aber einen erneuten Gewichtsanstieg nicht verhindern. Dies ist weniger auf eine nachlassende Wirksam-

keit der Diät oder auf eine Anpassung des Stoffwechsels an eine bestimmte Ernährung zurückzuführen als vielmehr auf eine unzureichende Compliance. Auch nach längerfristiger erfolgreicher Ernährungsintervention steigt das Körpergewicht in der Nachbeobachtungszeit meist wieder an. Durch eine Gewichtsreduktion sinkt der Energieverbrauch und ein Rückfall in alte Ernährungsgewohnheiten verursacht eine erneute Gewichtszunahme (Leibel et al. 1995, EK Ib). Die langfristige Erhaltung eines Therapieerfolges im Sinne einer Gewichtsstabilisierung auf niedrigerem Niveau erfordert andauernde Selbstdisziplin mit reduziertem Fettanteil in der Nahrung bei erhöhter körperlicher Aktivität und wenigstens wöchentlicher Gewichtskontrolle (Klem et al. 1997, EK IV). Die Ursache für eine schlechte Compliance liegt aber häufig auch in der unzureichenden Führung und Unterstützung des Patienten durch seinen Therapeuten und andere Personen seines Umfeldes in der Nachbeobachtungszeit. Die Einbindung in eine Selbsthilfegruppe wirkt sich sehr positiv aus (Perri et al. 1993, Deutsche Adipositas-Gesellschaft et al. 2006, EK IV). Wie für Arzneimitteltherapien gilt auch für die Ernährungstherapie, dass sie nur so lange wirken kann, wie sie konsequent eingehalten wird.

4.5 Bewertung der Evidenz zum Fettkonsum zur Prävention der Adipositas

Eine Bewertung der Evidenz für die Beziehung zwischen Fettverzehr und primärer Prävention ist durch die im Vergleich zur Sekundärprävention nicht so umfangreiche Datenlage erschwert. Eine Bewertung sollte daher, wie vorgesehen, auch die Erkenntnisse aus der sekundären Prävention (Ernährungstherapie) der Adipositas einbeziehen.

Die Ergebnisse der Interventionsstudien mit fettreduzierter Diät bei adipösen Personen liefern zwar überzeugende Evidenz für eine Wirksamkeit dieser Ernährungsform in dieser Personengruppe, die Untersuchungen zur primären Prävention lassen es aber offen, inwieweit bei Normalgewichtigen die Entstehung von Übergewicht durch eine fettreduzierte und fettmoderate Ernährung ganz verhindert werden kann.

*Die Evidenz für eine primäre Prävention der Adipositas durch eine ad libitum Ernährung mit einem moderaten Fettanteil ist **wahrscheinlich** (s. 4.3.2.1).*

*Die Evidenz für eine erfolgreiche sekundäre Prävention (Ernährungstherapie) der Adipositas durch eine Reduktion des Fettanteils in der Nahrung wird als **überzeugend** eingestuft (s. 4.3.3.1).*

*Fettreduzierte Diät bewirkt bei Personen mit höherem im Vergleich zu solchen mit niedrigerem Ausgangsgewicht einen größeren Gewichtsverlust. Die Evidenz dafür ist **überzeugend** (s. 4.3.3.1).*

*Bei fettmoderater Ernährung und gleichzeitiger Steigerung der körperlichen Aktivität ist die Evidenz für eine erfolgreiche sekundäre Prävention (Ernährungstherapie) der Adipositas **überzeugend** (s. 4.3.3.1).*

*Für eine Ernährung mit erhöhtem Fettanteil und einer erfolgreichen primären Prävention der Adipositas ergibt sich eine **mögliche** Evidenz für einen **fehlenden** Zusammenhang (s. 4.3.2.1)*

*Die Evidenz für die Wirksamkeit einer hypoenergetischen Diät mit stark erhöhtem Fettanteil in der sekundären Prävention (Ernährungstherapie) der Adipositas ist nur für eine initiale Gewichtsreduktion (für die Dauer von 6 Monaten) **überzeugend** (s. 4.3.3.1).*

*Für eine erfolgreiche primäre Prävention der Adipositas durch eine Ernährung mit einem erhöhten Anteil von MUFA ist die Evidenz **unzureichend** (s. 4.3.2.3). Diese Bewertung wird auch durch Erkenntnisse im Bereich der sekundären Prävention (Ernährungstherapie) der Adipositas gestützt (s. 4.3.3.2).*

*Für eine erfolgreiche primäre Prävention der Adipositas durch eine Ernährung mit einem erhöhten Anteil von PUFA ist die Evidenz **unzureichend** (s. 4.3.2.4).*

*Die Evidenz für die Wirksamkeit von konjugierten Linolsäuren bei der sekundären Prävention (Ernährungstherapie) der Adipositas ist **unzureichend** (s. 4.3.3.2).*

*Die Evidenz für die Wirksamkeit von mittelkettigen Triglyceriden bei der sekundären Prävention (Ernährungstherapie) der Adipositas ist **unzureichend** (s. 4.3.3.2).*

4.6 Forschungsbedarf

Im Sinne einer primären Prävention der Adipositas ist die Erforschung der Determinanten einer Gewichtsstabilität bei Normalgewichtigen sehr wichtig.

Die Erfolge der vorliegenden langfristigen Interventionsstudien zur Prävention und Ernährungstherapie der Adipositas mit einer Ernährung mit geringerem Fettanteil müssen durch weitere, möglichst langfristige Interventionsstudien an größeren Gruppen von Gesunden und Patienten (Adipöse ohne und mit klinischen Komplikationen wie z. B. gestörter Glucosetoleranz) hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit untermauert werden. Dabei muss insbesondere die jeweilige Wirksamkeit der fettmoderaten Ernährung, des Ballaststoffgehalts und der erhöhten körperlichen Aktivität voneinander abgegrenzt werden.

Zur Ernährung mit höherem Fettanteil sind an eben solchen Personengruppen Interventionsstudien hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit mit einer Dauer von deutlich mehr als 1 Jahr und mit ausreichend großer Teilnehmerzahl dringend notwendig.

Sowohl bei den Studien mit fettreduzierter als auch mit fettreicher Ernährung bedürfen die Wirkungen der unterschiedlichen Fettsäuren (SFA, MUFA oder PUFA) wie auch der unterschiedlichen Kohlenhydrate (Zuckerarten, Polysaccharide), der Ballaststoffe sowie der Menge und Art von Protein weiterer Abklärung. Gleichzeitig müssen dabei Biomarker der Nährstoffversorgung beobachtet werden.

Besondere Anstrengungen sind in Richtung einer allgemeinen Verbesserung der Compliance bei der Prävention und Ernährungstherapie der Adipositas durch geeignete Ernährung und Änderungen des Lebensstils notwendig.

4.7 Literatur

Anderson JW, Konz EC. Obesity and disease management: effects of weight loss on comorbid conditions. *Obes Res* 2001; 9 (Suppl 4): 326S-334S

Anderson JW, Konz EC, Frederich RC et al. Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 579-84

Astrup A, Grunwald GK, Melanson EL et al. The role of low-fat diets in body weight control: a meta-analysis of ad libitum dietary intervention studies. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 1545-52

Astrup A. The role of dietary fat in the prevention and treatment of obesity. Efficacy and safety of low-fat diets. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25 (Suppl 1): S46-S50

Astrup A. Dietary fat is a major player in obesity – but not the only one. *Obes Rev* 2002; 3: 57-8

Astrup A, Buemann B, Flint A et al. Low-fat diets and energy balance: how does the evidence stand in 2002? *Proc Nutr Soc* 2002; 61: 299-309

Astrup A, Larsen TM, Harper A. Atkins and other low-carbohydrate diets: hoax or an effective tool for weight loss? *Lancet* 2004; 364: 897-9

Aude YW, Agatston AS, Lopez-Jimenez F et al. The national cholesterol education program diet vs a diet lower in carbohydrates and higher in protein and monounsaturated fat: a randomized trial. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 2141-6

Barsh GS, Farooqi S, O'Rahilly. Genetics of body-weight regulation. *Nature* 2000; 404: 644-51

Bell EA, Castellanos VH, Pelkman CL et al. Energy density of foods affects energy intake in normal-weight women. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 412-20

Black HS, Herd JA, Goldberg LH et al. Effect of a low fat diet on the incidence of Actinic Keratosis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1272-5

Blankson H, Stakkestad JA, Fagertun H et al. Conjugated linoleic acid reduces body fat mass in overweight and obese humans. *J Nutr* 2000; 130: 2943-8

Boeing H. Macht Fett wirklich fett? Was ist aus Sicht der Epidemiologie gesichert? *Ernährungs-Umschau* 2005; 52: 4-8

Boyd NF, Cousins M, Beaton M et al. Quantitative changes in dietary fat intake and serum cholesterol in women: results from a randomized, controlled trial. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 470-6

4 Fettkonsum und Prävention der Adipositas

- Bravata DM, Sanders L, Huang J et al. Efficacy and safety of low-carbohydrate diets. *JAMA* 2003; 289: 1837-50
- Bray GA, Popkin BM. Dietary fat intake does affect obesity. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:1157-73
- Bray GA. Low-carbohydrate diets and realities of weight loss. *JAMA* 2003; 289: 1853-5
- Brehm BJ, Seeley RJ, D'Alessio DA. Randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and a calorie-restricted low fat diet on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1617-23
- Buchholz AC, Schoeller DA. Is a calorie a calorie? *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 899S-906S
- Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ et al. Patterns of weight change and their relation to diet in a cohort of healthy women. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 1100-5
- Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL et al. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone Diets for Weight Loss and Heart Disease Risk Reduction. *JAMA* 2005; 293: 43-53
- Deutsche Adipositas-Gesellschaft et al.. Prävention und Therapie der Adipositas. Evidenzbasierte Leitlinie, Version 2006. <http://www.dge.de/pdf/II/Adipositas-LL-2006.pdf>
- Epstein LH, Gordy CC, Raynor HA et al. Increasing fruit and vegetable intake and decreasing fat and sugar intake in families at risk for childhood obesity. *Obes Res* 2001; 9: 171-8
- Eyre H et al. Preventing cancer, cardiovascular disease, and diabetes: a common agenda for the American Cancer Society, the American Diabetes Association, and the American Heart Association. *Circulation*. 2004; 109: 3244-55
- Fernandez de la Puebla RA, Fuentes F, Perez-Martinez P et al. A reduction in dietary saturated fat decreases body fat content in overweight, hypercholesterolemic males. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2003; 13: 273-7
- Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF et al. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 2005; 293: 1861-7
- Foster GD, Wyatt HR, Hill JO et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med* 2003; 348: 2082-90
- Freedman MR, King J, Kennedy E. Popular diets: a scientific review. *Obesity Res* 2001; 9: 1S-40S
- French SA, Story M, Jeffery RW. Environmental influences on eating and physical activity. *Annu Rev Public Health* 2001; 22: 309-35
- Gaullier JM, Halse J, Höye K et al. Conjugated linoleic acid supplementation for 1 year reduces body fat mass in healthy overweight humans. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 1118-25
- Gerhard GT, Ahmann A, Meeuws K et al. Effect of a low fat diet compared with those of a high-monounsaturated fat diet on body weight, plasma lipids and lipoproteins and glycemic control in type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 668-73
- Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI et al. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433-8
- Hauner H. Risiken kohlenhydratarmer Diäten. *Dtsch Arztebl* 2005; 102: A 750-751
- Heitmann BL, Lissner L, Sorensen TI, Bengtsson C. Dietary fat intake and weight gain in women genetically predisposed for obesity. *Am J Clin Nutr*. 1995; 61: 1213-7
- Helmert U, Strube H. Die Entwicklung der Adipositas in Deutschland im Zeitraum von 1985-2000 *Gesundheitswesen* 2004; 66: 409-15
- Hill JO, Melanson EL, Wyatt HT. Dietary fat intake and regulation of energy balance: implications for obesity. *J Nutr* 2000; 130: 284S-288S
- Horton TJ, Drougas H, Brachey A et al. Fat and carbohydrate overfeeding in humans: different effects on energy storage. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 19-29
- Howard BV, Manson JE, Stefanick ML et al. Low-fat dietary pattern and weight change over 7 years. The women's health initiative dietary modification trial. *JAMA* 2006; 295: 39-49
- Howarth NC, Saltzman E, Roberts SB. Dietary fiber and weight regulation. *Nutr Rev* 2001; 59: 129-39

4 Fettkonsum und Prävention der Adipositas

Insull W, Henderson MM, Prentice RL et al. Results of a randomized feasibility study of a low-fat diet. *Arch Intern Med* 1990; 150: 421-7

Jakicic JM, Marcus BH, Gallagher KI et al. Effect of exercise duration and intensity on weight loss in overweight, sedentary women. A randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1323-30

Jeffery RW, Hellerstedt WL, French SA et al. A randomized trial of counseling for fat restriction versus caloric restriction in the treatment of obesity. *Int. J. Obesity* 1995; 19: 132-7

Jéquier E, Bray GA. Low-fat diets are preferred. *Am J Med* 2002;113:41S-46S

Kasim SE, Martino S, Kim PN et al. Dietary and anthropometric determinants of plasma lipoproteins during a long-term low-fat diet in healthy women. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 146-53

Kahn R, Buse J, Ferranninini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 1684-99

Kant AK, Graubard BI, Schatzkin A, Ballard-Barbasch R. Proportion of energy intake from fat and subsequent weight change in the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 11-7

Klem ML, Wing RR, McGuire MT et al. A descriptive study of individuals successful at long-term maintenance of substantial weight loss. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 239-46

Klesges RC, Klesges LM, Haddock CK et al. A longitudinal analysis of the impact of dietary intake and physical activity on weight change in adults. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 818-22

Knopp RH, Walden CE, Retzlaff BM et al. Long-term cholesterol-lowering effects of 4 fat-restricted diets in hyper-cholesterolemic and combined hyperlipidemic men. *JAMA* 1997; 278: 1509-15

Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SF et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403

Kral TVE, Roe LS, Rolls BJ. Combined effects of energy density and portion size on energy intake in women. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 962-8

Kris-Etherton PM, Binkoski AE, Zhao G et al. Dietary fat: assessing the evidence in support of a moderate-fat diet; the benchmark based on lipoprotein metabolism. *Proc Nutr Soc* 2002; 61: 287-98

Krotkiewski M. Value of VLCD supplementation with medium chain triglycerides. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 1393-1400

Kuller LH, Simkin-Silverman LR, Wing RR et al. Women's healthy lifestyle project: a randomized clinical trial. *Circulation* 2001; 103: 32-7

Lanza E, Schatzkin A, Daston C et al. Implementation of a 4-y, high-fiber, high-fruit-and-vegetable, low-fat dietary intervention: results of dietary changes in the Polyp Prevention Trial. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 387-401

Larsen TM, Toubro S, Astrup A. Efficacy and safety of dietary supplements containing CLA for the treatment of obesity: evidence from animal and human studies. *J Lipid Res* 2003; 44: 2234-41

Lawton CL, Burley VJ, Blundell JE. Dietary fat and appetite control in obese subjects: weak effects on satiation and satiety. *Int J Obes* 1993; 17: 409-16

Lawton CL, Dewlary HJ, Brockman J et al. The degree of saturation of fatty acids influences post-ingestive satiety. *Brit J Nutr* 2000; 83: 473-82

Lee-Han H, Cousins M, Beaton M et al. Compliance in a randomized clinical trial of dietary fat reduction in patients with breast dysplasia. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 575-86

Leibel RL, Hirsch J, Appel BE et al. Energy intake required to maintain body weight is not affected by wide variation in diet composition. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 350-5

Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *New Engl J Med* 1995; 332: 621-8

Lefevre M, Champagne C, Harsha D et al. Comparison of Step 1 versus high monounsaturated fat diet therapies for CVD risk reductions in free-living subjects with elevated cholesterol. *Circulation* 2001; 104: 372

4 Fettkonsum und Prävention der Adipositas

- Lindström J, Peltonen M, Eriksson JG, Louheranta A, Fogelholm M, Uusitupa M, Tuomilehto J. High-fibre, low-fat diet predicts long-term weight loss and decreased type 2 diabetes risk: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetologia* 2006; 49: 912-20
- Ludwig DS, Pereira MA, Kroenke CH et al. Dietary fiber, weight gain, and cardiovascular disease risk factors in young adults. *JAMA* 1999; 282: 1539-46
- McGuire MT, Wing RR, Klem ML. et al. What predicts weight regain in a group of successful weight losers? *J Consult Clin Psychol* 1999; 67: 177-85
- McManus K, Antinoro L, Sacks F. A randomized controlled trial of a moderate-fat, low-energy diet compared with a low fat, low-energy diet for weight loss in overweight adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1503-11
- Memisoglu A, Hu FB, Hankinson SE et al. Interaction between a peroxisome proliferator-activated receptor γ gene polymorphism and dietary fat intake in relation to body mass. *Hum Molecular Genetics* 2003; 12: 2923-9
- Mensink GB, Lampert T, Bergmann E. Übergewicht und Adipositas in Deutschland 1984-2003. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2005; 48: 1348-56
- National Diet-Heart Study Research Group. National Diet-Heart Study final report. *Circulation* 1968; 37 (Suppl 1): 1-428
- Newby PK, Muller D, Hallfrisch J et al. Dietary patterns and changes in body mass index and waist circumference in adults. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1417-25
- Nieters A, Becker N, Linseisen J. Polymorphisms in candidate obesity genes and their interaction with dietary intake of n-6 polyunsaturated fatty acids affect obesity risk in a sub-sample of the EPIC-Heidelberg cohort. *Eur J Nutr.* 2002; 41: 210-21
- Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Int Med* 2006; 166: 285-93
- Pariza MW. Perspective on the safety and effectiveness of conjugated linoleic acid *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 1132S-6S
- Pan XR, Li GW, Hu YH et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1997; 20: 537-44
- Papamandjaris AA, White MD, Jones PJH. Components of total energy expenditure in healthy young women are not affected after 14 days of feeding with medium- versus long-chain triglycerides. *Obesity Research* 1999; 7: 273-80
- Park Y, Storkson JM, Albright KJ et al. Evidence that the *trans*-10, *cis*-12 isomer of conjugated linoleic acid induces body composition changes in mice. *Lipids* 1999; 34: 235-41
- Parker DR, Gonzalez S, Derby CA, Gans KM, Lasater TM, Carleton RA. Dietary factors in relation to weight change among men and women from two southeastern New England communities. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21: 103-9
- Perri M, Sears SJ, Clark J. Strategies for improving maintenance of weight loss. Toward a continuous care model of obesity management. *Diabetes Care* 1993; 16: 200-9
- Phelan S, Hill JO, Lang W et al. Recovery from relapse among successful weight maintainers. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 1079-84
- Phelan S, Wyatt HR, Hill JO, Wing RR. Are the eating and exercise habits of successful weight losers changing? *Obesity* 2006; 14: 710-6
- Pirozzo S, Summerbell C, Cameron C et al. Should we recommend low-fat diets for obesity? *Obes Rev* 2003; 4: 83-90
- Prentice AM, Poppitt SD. Importance of energy density and macronutrients in the regulation of energy intake. *Int J Obes* 1996; 20: S 18-23
- Prentice AM. Manipulation of dietary fat and energy density and subsequent effects on substrate and food intake. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 535S-541S
- Pritchard JE, Nowson CA, Wark JD. Bone loss accompanying dietz-induced or exercise-ionduced weight loss: a randomised controlled study. *Int J Obesity* 1996; 20: 513-20

4 Fettkonsum und Prävention der Adipositas

Raben A, Vasilaras TH, Möller AC et al. Sucrose compared with artificial sweeteners: different effects on ad libitum food intake and body weight after 10 wk of supplementation in overweight subjects. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 721-9

Risérus U, Smedman A, Basu S et al. Metabolic effects of conjugated linoleic acid in humans: the Swedish experience *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 1146S–1148S

Rissanen AM, Heliövaara M, Knekt P et al. Determinants of weight gain and overweight in adult Finns. *Eur J Clin Nutr* 1991; 45: 419-30

Roberts SB, McCrory MA, Saltzman E. *J Amer Coll Nutr* 2002; 21: 140S-145S

Rolls BJ, Bell EA. Intake of fat and carbohydrate: role of energy density. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53 (Suppl 1): S166-S173

Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P et al. A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med* 2003; 348: 2074-81

Schatzkin A, Lanza E, Corle D et al. Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2000; 342: 1149-55

Scholz GH, Flehmig G, Scholz M et al. Evaluation des DGE-Selbsthilfeprogramms „Ich nehme ab“. 1. Teil Gewichtsverlust, Ernährungsmuster und Akzeptanz nach einjähriger beratergestützter Intervention bei übergewichtigen Personen. *Ernährungs-Umschau* 2005; 52: 226-31

Schrauwen P, Westerterp KR. The role of high-fat diets and physical activity in the regulation of body weight. *Br J Nutr* 2000; 84: 417-27

Schulz MB, Kroke A, Liese D et al. Food groups as predictors for short-term weight changes in men and women of the EPIC-Potsdam cohort. *J Nutr* 2002; 132:1335-40

Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS et al. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *JAMA* 2004; 292: 927-34

Schutz Y, Flatt JP, Jequier E. Failure of dietary fat intake to promote fat oxidation: a factor favoring the development of obesity. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 307-14

Sheppard L, Kristal AR, Kushi LH. Weight loss in women participating in a randomized trial of low-fat diets. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 821-8

Sherwood NE, Jeffery RW, Hannan PJ et al. Predictors of weight gain in the Pound of Prevention study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 395-403

Simon MS, Heilbrun LK, Boomer A et al. A randomized trial of a low-fat dietary intervention in women at high risk for breast cancer. *Nutr Cancer* 1997; 27: 136-42

Smith SR, de Jonge L, Zachwieja JJ et al. Concurrent physical activity increases fat oxidation during the shift to a high-fat diet. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 131-8

Sondike SB, Copperman M, Jacobson MS. Effects of a low-carbohydrate diet on weight loss and cardiovascular risk factors in overweight adolescents. *J Pediatr* 2003; 142: 253-8

Stefanick ML, Mackey S, Sheehan M et al. Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. *New Engl J Med* 1998; 339: 12-20

Stern L, Iqbal N, Seshadri P et al. The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: one-year follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004; 140: 778-85

St-Onge MP, Ross R, Parsons WD et al. Medium-chain triglycerides increase energy expenditure and decrease adiposity in overweight men. *Obesity Research* 2003; 11: 395-402

Stubbs RJ, Harbron CG, Murgatroyd PR et al. Convert manipulation of dietary fat and energy density: effects on substrate flux and food intake in men eating ad libitum. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 316-29

Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL et al. The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med* 1990; 322: 1483-7

Swinburn BA, Metcalf PA, Ley SJ. Long-term (5-year) effects of a reduced-fat diet intervention in individuals with glucose intolerance. *Diabetes Care* 2001; 24: 619-24

4 Fettkonsum und Prävention der Adipositas

- Terpstra AHM Effect of conjugated linoleic acid on body composition and plasma lipids in humans: an overview of the literature. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79: 352-61
- Toubro S, Astrup A. Randomised comparison of diets for maintaining obese subjects weight after major weight loss: ad lib, low fat, high carbohydrate diet v fixed energy intake. *BMJ* 1997; 314: 29-34
- Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-50
- van Marken Lichtenbelt WD, Mensink RP, Westerterp KR. The effect of fat composition of the diet on energy metabolism *Z Ernährungswiss* 1997; 36: 303-5
- Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K et al. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU study. *Diabetologia* 2001; 44: 312-9
- Walker KZ, O`Dea K, Jonson L et al. Body fat distribution and non-insulin-dependent diabetes: comparison of a fiber-rich, high-carbohydrate, low-fat (23%) diet and a 35 fat high in monounsaturated fat. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 254-260
- Wang Y, Jones PJH. Dietary conjugated linoleic acid and body composition *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 1153S-8S
- WHO/FAO Expert Consultation. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. WHO Technical Report Series No. 916, Geneva 2003
- Willett WC. Dietary fat plays a major role in obesity: no. *Obes Rev* 2002; 3: 59-68
- Willett WC, Leibel RL. Dietary fat is not a major determinant of body fat. *Am J Med* 2002; 113: 47S-59S
- Wolfram G, Kirchgessner M, Müller HL et al. Energiebilanzversuche mit fettreicher Diät beim Menschen. *Ann Nutr Metab* 1985; 29: 23-32
- Wolfram G. Sind MCT-Fette die „Fettsensation“? *Ernährungs-Umschau* 2001; 12: B45-B46
- Yancy WS, Olsen MK, Guyton JR et al. A low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia. *Ann Intern Med* 2004; 140: 769-7
- Yao M, Roberts SB. Dietary energy density and weight regulation. *Nutr Rev* 2001; 59: 247-58
- Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T et al. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 632-46
- Zambell KL, Keim NL, van Loan MD et al. Conjugated linoleic acid supplementation in humans: effects on body composition and energy expenditure. *Lipids* 2000; 35: 777-82

4.8 Anlage: Studien zum Konsum von Fett bzw. Fettsäuren und Adipositas

Meta-Analysen von randomisierten klinischen Studien (EK Ia)

Autor, Jahr, Land	Berücksichtigter Zeitraum und Art der Studien	Interventionsdauer, Alter, Stichprobe	Breite der Exposition	Ergebnis/RR (95% CI)	Statistische Signifikanz	Anmerkungen
Bray & Popkin 1998, USA	Übersichtsarbeit; 28 Interventionsstudien	Normalgewichtige und Übergewichtige	Senkung des Fettanteils in ad libitum Diät um 10 En%	Gewichtsreduktion um 16 g pro Tag	P<0.05	auch Kurzzeit-Versuche
Yu-Poth et al. 1999, USA	1981-1997 Meta-Analyse von 37 kontrollierten Interventionsstudien; 8 Studien untersuchten speziell Ernährung und Körpergewicht	3 Wochen-4 Jahre; 9276 in Interventionsgruppen, 2310 in Kontrollgruppen;	National Cholesterol Education Program Step I und Step II Diäten: Abnahme des Fettanteils um 1 En%	0.28 kg Gewichtsabfall	P<0,0001	
Astrup et al. 2000, Dänemark, Niederlande	1966-1999 Meta-Analyse von 16 kontrollierten Interventionsstudien	2-12 Monate; 16 Studien mit 19 Interventionsgruppen und insgesamt 1910 Männern (38%) und Frauen (62%); BMI 21-30 kg/m ²	Senkung des Fettanteils von 37 En% in ad libitum Diät um 10 En%:	Gewichtsabfall 3,2 (1,9-4,5) kg	P<0,0001	
Anderson et al. 2001, USA	1970-1999; 29 Beobachtungsstudien; Gewichtsreduktionsprogramme aus den USA langfristige, kontrollierte, randomisierte Studien fehlen weitgehend	2,7 bis 4,5 Jahre	VLED (very low energy diets) <800 kcal/d; HBD = hypoenergetic-balanced diets 4,5 Jahre: 13 Studien insgesamt (n=1081) 4,5 Jahre: 4 VLED Studien (n = 578) 8 HBD Studien (n = 448) 2,7 Jahre: geringe körperliche Aktivität (n=272) höhere körperliche Aktivität (n=220)	Gewichtsabnahme in % des Ausgangsgewicht 3,15 % (2,69-3,62) 6,59 % (5,65-7,54) 2,11 % (1,56-2,65) 6,66 % (5,61-7,71) 12,49 % (11,2-13,7)		
Bravata et al. 2003, USA	Zeitraum: 1966-2003; insgesamt 94 Diät-Interventionen Patienten mit normalem und erhöhtem Körpergewicht	Von den randomisierten Studien Intervention: 7 Studien mit niedriger KH-Zufuhr (n=132), Alter 38 Jahre, 50 Tage lang Kontrolle: 75 Studien mit höherer KH-Zufuhr (n=1122), Alter 44 Jahre, 73 Tage lang	Intervention: ≤ 60 g KH/d 1.446 kcal/d Kontrolle: > 60 g KH/d 1.913 kcal/d	Ergebnis nach 6 Monaten: Intervention: -3,6 kg (Δ n.s.) Kontrolle: -2,1 kg	Gewichtsverlust sig. assoziiert mit: Ausgangsgewicht (p<0,001), Energie-reduktion (p<0,03) und Dauer der Diät (p<0,008), aber nicht mit reduziertem KH-Gehalt	

4 Fettkonsum und Prävention der Adipositas

Autor, Jahr, Land	Berücksichtigter Zeitraum und Art der Studien	Interventionsdauer, Alter, Stichprobe	Breite der Exposition	Ergebnis/RR (95% CI)	Statistische Signifikanz	Anmerkungen
Nordmann et al. 2006	Jan. 1980-Feb. 2005; randomisierte, kontrollierte Studien, die low-carbohydrate- mit low-fat-Diäten vergleichen; 6 Studien wurden identifiziert	Follow-up-Dauer mind. 6 Monate; Alter ≥ 16 Jahre (im Mittel 42-49 Jahre); 447 Personen mit einem BMI ≥ 25 kg/m ²	Diät 1 (n=222): Low carbohydrate (max. 60 g Kohlenhydrate/d) ohne Energierestriktion vs. Diät 2 (n=225): Low-Fat (max. 30 En% Fett) mit Energierestriktion	Gewichtete Mittelwert-Differenz low-carbohydate- vs. low-fat-Diät: nach 6 Monaten -3,3 (-5,3 bis -1,4) kg; nach 12 Monaten -1,0 (-3,5 bis 1,5) kg	P = 0,02 P = 0,15	

Interventionsstudien, randomisiert und kontrolliert (Evidenzgrad Ib)

Autor, Jahr, Land	Probanden (Intervention / Kontrolle)	Geschlecht, Alter	Intervention	Ergebnis	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Anmerkungen
National Diet Heart Study Research Group 1968, USA	450 Gesunde	Männer und Frauen	Dauer: 1 Jahr; Fettmoderate Diät: 30 En% Fett; Kontrolle: konventionelle Kost: 35 En% Fett	Veränderung des Körpergewichts: Intervention: -2,8 kg Kontrolle: -1,5 kg Differenz: -0,8 kg Maximale Veränderung: Intervention: -2,8 kg Kontrolle: -2,3 kg	sig.	
Lee-Han et al. 1988, Kanada	29 / 28 Patientinnen mit Mammadysplasie	Frauen	Dauer: 1 Jahr; Fettreduzierte Diät: 26 En% Fett; Kontrolle: konventionelle Kost: 36 En% Fett	BMI zu Beginn (kg/m ²): Intervention: 23; Kontrolle: 23 Veränderung des Körpergewichts: Intervention: -0,9 kg Kontrolle: -0,6 kg Differenz: -1,5 kg Maximale Veränderung: Intervention: -1,1 kg Kontrolle: +0,6 kg	p<0,01	

4 Fettkonsum und Prävention der Adipositas

Interventionsstudien, randomisiert und kontrolliert (Evidenzgrad Ib) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Probanden (Intervention / Kontrolle)	Geschlecht, Alter	Intervention	Ergebnis	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Anmerkungen
Boyd et al. 1990, Kanada	100 / 106 Patientinnen mit Mamma- dysplasie	Frauen	Dauer: 1 Jahr; Fettreduzierte Diät: 21 En% Fett; Kontrolle: konventionelle Kost: 35 En% Fett	BMI zu Beginn (kg/m ²): Intervention: 22; Kontrolle: 23 Veränderung des Körpergewichts: Intervention: -1,0 kg Kontrolle: 0,0 kg Differenz: -1,0 kg Maximale Veränderung: Intervention: -2,0 kg Kontrolle: 0,0 kg	n.s.	
Insull et al. 1990, USA	184 / 119 Frauen mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs	Frauen	Dauer: 2 Jahre; Fettreduzierte Diät: 23 En% Fett; Kontrolle: konventionelle Kost: 37 En% Fett	Körpergewicht zu Beginn: Intervention: 69 kg; Kontrolle: 67 kg Veränderung des Körpergewichts: Intervention: -1,7 kg Kontrolle: -0,1 kg Differenz: -1,6 kg Maximale Veränderung: Intervention: -3,1 kg Kontrolle: -0,4 kg	P<0,001	
Sheppard et al. 1991, USA	158 / 94 Frauen mit einem erhöhten Risiko für Brustkrebs	Frauen	Dauer: 2 Jahre; Fettreduzierte Diät: 22 En% Fett; Kontrolle: konventionelle Kost: 39 En% Fett	BMI zu Beginn (kg/m ²): Intervention: 26; Kontrolle: 25 Veränderung des Körpergewichts: Intervention: -1,9 kg Kontrolle: -0,1 kg Differenz: -1,8 kg Maximale Veränderung: Intervention: -3,2 kg Kontrolle: -0,4 kg	P<0,001	

4 Fettkonsum und Prävention der Adipositas

Interventionsstudien, randomisiert und kontrolliert (Evidenzgrad Ib) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Probanden (Intervention / Kontrolle)	Geschlecht, Alter	Intervention	Ergebnis	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Anmerkungen
Kasim et al. 1993, USA	34 / 38 Frauen mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs	Frauen	Dauer: 1 Jahr; Fettreduzierte Diät: 18 En% Fett; Kontrolle: konventionelle Kost: 34 En% Fett	BMI zu Beginn (kg/m ²): Intervention: 25; Kontrolle: 28 Veränderung des Körpergewichts: Intervention: -3,4 kg Kontrolle: -0,8 kg Differenz: -2,6 kg Maximale Veränderung: Intervention: -3,4 kg Kontrolle: -0,8 kg	keine Statistik	
Black et al. 1994, USA	38 / 38 Patienten mit Hautkrebs	Männer und Frauen	Dauer: 2 Jahre; Fettreduzierte Diät: 21 En% Fett; Kontrolle: konventionelle Kost: 40 En% Fett	Körpergewicht zu Beginn: Intervention: 80 kg; Kontrolle: 82 kg Veränderung des Körpergewichts: Intervention: -2,0 kg Kontrolle: -1,0 kg Differenz: -1,0 kg Maximale Veränderung: Intervention: -3,0 kg Kontrolle: -1,0 kg	n. s.	
Jeffery et al. 1995, USA	39 / 35 Frauen mit Adipositas	Frauen	Dauer: 1,5 Jahr; Fettreduzierte, energiereduzierte Diät: 26 En% Fett; Kontrolle: konventionelle Kost: 39 En% Fett	BMI zu Beginn (kg/m ²): Intervention: 31; Kontrolle: 30 Veränderung des Körpergewichts: Intervention: +0,4 kg Kontrolle: +1,8 kg Differenz: -1,4 kg Maximale Veränderung: Intervention: -4,6 kg Kontrolle: -3,7 kg	n. s.	
Leibel et al. 1995, USA	18 Adipöse (BMI > 28 kg/m ²), 23 Personen ohne Adipositas	Männer und Frauen; 19-45 Jahre	Gewichtsabnahme um 10 % des Ausgangsgewicht Gewichtszunahme um 10 % des Ausgangsgewicht	Mittelwert (± SD) Δ Gesamtenergieverbrauch Nicht-Adipöse: -6 ± 3 kcal/kg FFM/d Adipöse: -8 ± 5 kcal/kg FFM/d Nicht-Adipöse: +9 ± 7 kcal/kg FFM/d Adipöse: +8 ± 4 kcal/kg FFM/d	P<0,001 P<0,001 P<0,001 P<0,001	

4 Fettkonsum und Prävention der Adipositas

Interventionsstudien, randomisiert und kontrolliert (Evidenzgrad Ib) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Probanden (Intervention / Kontrolle)	Geschlecht, Alter	Intervention	Ergebnis	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Anmerkungen
Pritchard et al. 1996, Australien	22 / 22 / 20 Männer mit Übergewicht	Männer	Dauer: 1 Jahr; Intervention1: Fettreduzierte Diät: 25 En% Fett; Intervention2: konventionelle Kost: 39 En% Fett + körperliche Aktivität; Kontrolle: konventionelle Kost: 39 En% Fett	BMI zu Beginn (kg/m ²): Intervention1: 29; Intervention2: 29; Kontrolle: 29 Veränderung des Körpergewichts: Intervention1: -6,4 kg Intervention2: -2,6 kg Kontrolle: 0,0 kg Differenz Intervention1: -6,4 kg Intervention2: -2,6 kg Maximale Veränderung: Intervention1: -6,4 kg Intervention2: -2,6 kg Kontrolle: 0,0 kg	P<0,001	
Walker et al. 1996, Australien	16 nicht Insulin-abhängige Diabetiker; BMI = 28,1 ± 0,7 kg/m ²	Männer und Frauen; 61,8 ± 1,8 Jahre	Dauer: 3 Monate HCLF-Diät: fettarm (23 ± 1,2 En% Fett), ballaststoffreich vs. MF-Diät: fettmodifiziert (35 ± 1,0 En% Fett, 20 ± 0,6 En% MUFA)	Δ Körpergewicht (Mittelwert ± SD) -1,1 ± 0,008 kg 1,3 ± 0,01 kg	Sig. Effekt der Dauer der Diät auf die Änderung des Körpergewichts (P<0,005), aber nicht der Art der Diät	
Knopp et al. 1997, USA	59 / 78 Patienten mit Dyslipoproteinämie	Frauen	Dauer: 1 Jahr; Fettreduzierte Diät: 22 En% Fett; Kontrolle: Fettreduzierte Diät: 27 En% Fett	BMI zu Beginn (kg/m ²): Intervention: 25; Kontrolle: 25 Veränderung des Körpergewichts: Intervention: -2,9 kg Kontrolle: -2,9 kg Differenz: 0,0 kg Maximale Veränderung ab Beginn: Intervention: -2,9 kg Kontrolle: -2,9 kg	P<0,01	

4 Fettkonsum und Prävention der Adipositas

Interventionsstudien, randomisiert und kontrolliert (Evidenzgrad Ib) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Probanden (Intervention / Kontrolle)	Geschlecht, Alter	Intervention	Ergebnis	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Anmerkungen
Pan et al. 1997 China	530 Teilnehmer mit IGT (BMI = 25,8+/-3,8) einer Studie zur Prävention von NIDDM; Normalgewichtige (n=208) und Übergewichtige (n=322)	283 Männer, 247 Frauen, Alter 45 +/- 9,1 Jahre	6 Jahre Follow up;			sig. geringere Diabetes-Inzidenz P<0,05 P<0,05 P<0,05
			Kontrollgruppe	BMI 28,5, ΔBMI -0,9	Diabetes 72 %	
			Intervention 1: Diät (<30 % Fett, mehr Gemüse)	BMI 28,3, ΔBMI -1,1	48 %	
			Intervention 2: Bewegung, Steigerung in Stufen	BMI 27,9, ΔBMI -0,9	51 %	
			Intervention 3: Diät + Bewegung	BMI 28,6, ΔBMI -1,6	53 %	
Toubro und Astrup 1997, Dänemark	43 Patienten mit Adipositas	41 Frauen, 2 Männer (44 Jahre)	Nach Gewichtsreduktion 1 Jahr lang Gewichtserhaltung durch: fettarme ad libitum Diät oder Energie-reduzierte Diät; 1 Jahr Follow up	Erneuter Gewichtsanstieg nach 1 Jahr im Mittel (95% CI): Ad libitum Gruppe: 0,3 (-3,0-3,6) kg Energie-reduzierte Gruppe: 4,1 (1,2-6,9) kg Gruppen-Differenz: 3,8 (-0,4-8,0) kg Gewichtsanstieg nach Follow up: Ad libitum Gruppe: 5,4 (2,3-8,6) kg Energie-reduzierte Gruppe: 11,3 (7,1-15,5) kg Gruppen-Differenz: 5,9 (0,7-11,1) kg	n. s. P<0,01 P<0,08 P<0,03	
Simon et al. 1997, USA	65 / 68 Frauen mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs	Frauen	Dauer: 1 Jahr Fettreduzierte Diät: 18 En% Fett Kontrolle: konventionelle Kost: 34 En% Fett	BMI zu Beginn (kg/m ²): Intervention: 25; Kontrolle: 25 Veränderung des Körpergewichts: Intervention: -1,5 kg Kontrolle: -2,4 kg Differenz: +0,9 kg Maximale Veränderung: Intervention: -3,9 kg Kontrolle: -2,4 kg	keine Statistik	

4 Fettkonsum und Prävention der Adipositas

Interventionsstudien, randomisiert und kontrolliert (Evidenzgrad Ib) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Probanden (Intervention / Kontrolle)	Geschlecht, Alter	Intervention	Ergebnis	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Anmerkungen
Stefanick et al. 1998, USA	46 / 48 / 49 Patienten mit Dyslipoproteinämie	Männer	Dauer: 1 Jahr Intervention1: Fettreduzierte Diät: 22 En% Fett Intervention2: Fettreduzierte Diät: 22 En% Fett + körperliche Aktivität Kontrolle: konventionelle Kost: 30 En% Fett	Körpergewicht zu Beginn: Intervention1: 84 kg Intervention2: 84 kg Kontrolle: 84 kg Veränderung des Körpergewichts: Intervention1: -2,8 kg Intervention2: -4,2 kg Kontrolle: +0,5 kg Differenz Intervention1: -3,3 kg Intervention2: -4,7 kg Maximale Veränderung: Intervention1: -2,8 kg Intervention2: -4,2 kg Kontrolle: +0,5 kg	P<0,001	
	45 / 43 / 46 Patientinnen mit Dyslipoproteinämie	Frauen	Dauer: 1 Jahr Intervention1: Fettreduzierte Diät: 23 En% Fett Intervention2: Fettreduzierte Diät: 22 En% Fett + körperliche Aktivität Kontrolle: konventionelle Kost: 28 En% Fett	Körpergewicht zu Beginn: Intervention1: 70 kg Intervention2: 70 kg Kontrolle: 70 kg Veränderung des Körpergewichts: Intervention1: -2,7 kg Intervention2: -3,1 kg Kontrolle: +0,8 kg Differenz Intervention1: -3,5 kg Intervention2: -3,9 kg Maximale Veränderung: Intervention1: -2,7 kg Intervention2: -3,1 kg Kontrolle: +0,8 kg	P<0,01	

4 Fettkonsum und Prävention der Adipositas

Interventionsstudien, randomisiert und kontrolliert (Evidenzgrad Ib) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Probanden (Intervention / Kontrolle)	Geschlecht, Alter	Intervention	Ergebnis	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Anmerkungen
Papamandjaris et al. 1999, Kanada	12 gesunde Normalgewichtige	Frauen; 22,7 ± 0,7 Jahre	randomisiertes cross-over-Design; Dauer je Behandlung: 2 Wochen; MCT (mittelkettige Triglyceride)-Diät: 26 % mittelkettige FA und 74 % langkettige FA vs. LCT (langkettige Triglyceride)-Diät: 2 % mittelkettige FA und 98 % langkettige FA	Grundumsatz (kcal/d): MCT Tag 7: 1219 ± 38 MCT Tag 14: 1244 ± 29 MCT Durchschnitt: 1232 ± 23 LCT Tag 7: 1179 ± 42 LCT Tag 14: 1193 ± 33 LCT Durchschnitt: 1186 ± 26 Gesamtenergieverbrauch (kcal/d) MCT: 2246 ± 98 kcal/d LCT: 2186 ± 138	Sig. Unterschied zwischen den Diäten nur an Tag 7 (p<0,05)	
Schatzkin et al. 2000, USA	958 / 947 (BMI ca. 27,5)	Männer und Frauen, ≥35 Jahre	Follow-up Dauer bis zu 4 Jahre; Intervention: intensive Beratung, Low-fat-Diät (20 En% Fett), hohe Ballaststoffzufuhr (18 g/1000 kcal), hohe Zufuhr an Obst und Gemüse (3,5 Portionen/1000 kcal); Kontrolle: Information über gesunde Ernährung	Intervention: Startgewicht: 81,8 ± 0,5 kg Gewicht nach 4 Jahren: 81,1 ± 0,5 kg Kontrolle: Startgewicht: 81,0 ± 0,5 kg Gewicht nach 4 Jahren: 81,5 ± 0,5 kg Δ in Veränderung zwischen den Gruppen (95 % CI): -1,14 (-1,64 bis -0,64) kg	-	Studie zum Wiederauftreten des kolorektalen Adenoms
Krotkiewski et al. 2001, Schweden	22 / 22 / 22 Adipöse (BMI>30 kg/m ²)	Frauen; im Mittel ca. 43 Jahre	Dauer: 4 Wochen; Diäten isoenergetisch (578,4 kcal/d) MCT-Diät: energiereduziert, 9,9 g MCT; LCT-Diät (Placebo): energiereduziert, 8,8 g LCT; Low-fat-Diät (Kontrolle): energiereduziert, low fat, 3 g LCT;	Δ Körpergewicht (kg) nach 1 Woche: 3,4 2 Wochen: 5,5 3 Wochen: 7,1 4 Wochen: 8,5 1 Woche: 2,8 2 Wochen: 4,2 3 Wochen: 6,5 4 Wochen: 8,1 1 Woche: 2,9 2 Wochen: 4,8 3 Wochen: 6,5 4 Wochen: 7,8	Unterschied zw. Gruppen P<0,01 P<0,05 n.s. n.s.	

4 Fettkonsum und Prävention der Adipositas

Interventionsstudien, randomisiert und kontrolliert (Evidenzgrad Ib) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Probanden (Intervention / Kontrolle)	Geschlecht, Alter	Intervention	Ergebnis	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Anmerkungen
Kuller et al. 2001, USA	535 prämeno- pauale Frauen	535 Frauen (mittleres Alter 47 Jahre zu Beginn der Studie)	Dauer inkl. Follow up: 5 Jahre Lifestyle-Interventions- gruppe (n=260): Programm zur kognitiven Ernährungs- und Bewegungs-Verhaltens- änderung (1300 kcal/d, 25 En% Fett, 7 En% SFA, Nahrungscholesterol max. 100 mg/d, körperl. Aktivität 1000-1500 kcal/Woche); 6 Monate Intensivprogramm, 54 Monate Follow up mit Einzel-/Gruppen-Sitzungen; Kontrollgruppe (n= 275): nur klinische Messungen	Gewichtsveränderung im Vergleich zur Baseline: Interventionsgruppe: -0,2 lb Kontrollgruppe: +5,2 lb Taillenumfang im Vergleich zur Baseline: Interventionsgruppe: -2,9 cm Kontrollgruppe: -0,46 cm	Intervention vs. Kontrollgruppe P < 0,01 Intervention vs. Kontrollgruppe P < 0,01	
Lanza et al. 2001, USA	1037 / 1042 Patienten mit Dickdarm- polypen	Männer und Frauen	Dauer: 4 Jahre Intervention1: Fettreduzierte, Diät: 24 En% Fett Kontrolle: konventionelle Kost: 34 En% Fett	BMI zu Beginn (kg/m ²): Intervention: 28; Kontrolle: 28 Veränderung des Körpergewichts: Intervention1: -0,65 kg Kontrolle: +0,31 kg Differenz: -1,0 kg Maximale Veränderung: Intervention1: -1,96 kg Kontrolle: +0,01 kg	P<0,001	
Lefevre et al. 2001	111 Patienten mit erhöhtem LDL-Cholesterol		Dauer: 6 Monate fettmoderate Diät (30 % der Energie als Fett) MUFA-reiche (37 % der Energie als Fett) Diät	Gewichtsverlust -3,2 kg -1,1 kg	sig.	

4 Fettkonsum und Prävention der Adipositas

Interventionsstudien, randomisiert und kontrolliert (Evidenzgrad Ib) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Probanden (Intervention / Kontrolle)	Geschlecht, Alter	Intervention	Ergebnis	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Anmerkungen
McManus et al. 2001, USA	50 / 51 Patienten mit Adipositas	Männer und Frauen	Dauer: 1 Jahr Intervention1: Fettreduzierte, energie- reduzierte Diät: 20 En% Fett, 1200-1500 kcal/d Intervention2: Fettmoderate, energiereduzierte Diät: 35 En% Fett, 1200-1500 kcal/d	BMI zu Beginn (kg/m ²): Intervention: 33; Kontrolle: 33 Veränderung des Körpergewichts: Intervention1: -2,9 kg Intervention2: -4,8 kg Differenz: +1,9 kg Maximale Veränderung: Intervention1: -5,1 kg Intervention2: -4,9 kg	P<0,001	
Tuomilehto et al. 2001, Finnland	265 / 257 Patienten mit latentem Diabetes mellitus	Männer und Frauen	Dauer: 3,2 Jahre Intervention1: Fettreduzierte, Diät + körperliche Aktivität: 30 En% Fett Kontrolle: konventionelle Kost: 35 En% Fett	BMI zu Beginn (kg/m ²): Intervention: 31 Kontrolle: 31 Veränderung des Körpergewichts: Intervention1: -3,4 kg Kontrolle: -0,8 kg Differenz: -2,7 kg Maximale Veränderung: Intervention1: -4,2 kg Kontrolle: -0,8 kg	P<0,001	
Swinburn et al. 2001, Neuseeland	136 Patienten mit latentem Diabetes mellitus	101 Männer und 35 Frauen	Dauer: Intervention 1 Jahr (Anleitung zu reduzierter Fettaufnahme); Intervention (n = 66): Fettreduzierte Diät (26 En% Fett); Kontrolle (n = 70): konventionelle Kost (34 En% Fett)	BMI zu Beginn (kg/m ²): Intervention: 29; Kontrolle: 29 Veränderung des Körpergewichts (Mittelwert +/- SD) nach 1 Jahr: Intervention (n = 49): -3,32 +/- 0,68 kg Kontrolle (n = 61): +0,59 +/- 1,61 kg Differenz: 3,9 kg	P<0,01	

4 Fettkonsum und Prävention der Adipositas

Interventionsstudien, randomisiert und kontrolliert (Evidenzgrad Ib) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Probanden (Intervention / Kontrolle)	Geschlecht, Alter	Intervention	Ergebnis	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Anmerkungen
Vessby et al. 2001, S, FL, DK, I, Australia	162 Gesunde	86 Männer, 76 Frauen (30 bis 65 Jahre)	Dauer: 90 d; Instruktion zu isoenergetischer Kost mit gleicher Makronährstoffzusammensetzung (Erhöhung der Fettzufuhr von 33 En% vor der Studie auf 37 En%), aber unterschiedlicher Fettsäurenzusammensetzung: Intervention 1: SFA-Diät (17 En% SFA, 14 En% MUFA, 6 En% PUFA); Intervention 2: MUFA-Diät (8 En% SFA, 23 En% MUFA, 6 En% PUFA)	Intervention bringt in beiden Gruppen keine Veränderung des Körpergewichts während der Studienphase		
Knowler et al. 2002, USA	1079 / 1082 Patienten mit latentem Diabetes mellitus	Männer und Frauen	Dauer: 2,8 Jahre; Intervention1: Fettreduzierte, Diät + körperliche Aktivität: 28 En% Fett; Kontrolle: konventionelle Kost: 33 En% Fett	BMI zu Beginn (kg/m ²): Intervention: 34; Kontrolle: 34 Veränderung des Körpergewichts: Intervention1: -5,6 kg Kontrolle: -0,1 kg Differenz: -5,5 kg Maximale Veränderung: Intervention1: -6,5 kg Kontrolle: -0,1kg	P<0,001	

4 Fettkonsum und Prävention der Adipositas

Interventionsstudien, randomisiert und kontrolliert (Evidenzgrad Ib) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Probanden (Intervention / Kontrolle)	Geschlecht, Alter	Intervention	Ergebnis	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Anmerkungen
Brehm et al. 2003, USA	53 Patientinnen mit Adipositas	Frauen Intervention: 26 Jahre Kontrollen: 27 Jahre	Dauer: 6 Monate Intervention: ≤ 30 g KH/d ad libitum Diät Kontrolle: < 30 En% Fett	BMI zu Beginn (kg/m ²): Intervention: 43; Kontrolle: 43 Veränderung des Körpergewichts: Intervention: -5,8 kg Kontrolle: -1,9 kg	Δ p=0,002	Abbruchrate Intervention: 15 %, Kontrolle: 26 % Intervention: LDL-Chol =, HDL-Chol ↑, TG ↓ Kontrolle: LDL-Chol =, HDL-Chol =, TG =
Fernandez de la Puebla et al. 2003, Spanien	17 / 17 Patienten mit Hypercholesterolemie; BMI = 28,2 ± 2,6	Männer; 18-63 Jahre	Cross-over-Design; Dauer je Behandlung 28 Tage SFA-Diät (38 En% Fett, 20 En % SFA) vs. MUFA-Diät (38 En% Fett, 22 En% MUFA) und fettmoderate Diät (28 En% Fett, 12 En% MUFA)	Abnahme der Fettmasse des Körpers durch MUFA-Diät und fettmoderate Diät; Fettmasse (kg): 23,3 ± 6,3 20,8 ± 7,2 20,6 ± 6,7	p < 0,05 p < 0,05	kein Unterschied bzgl. BMI und Taille-Hüfte-Umfang zwischen den Diäten
Foster et al. 2003, USA	33 / 30 Patienten mit Adipositas	Männer und Frauen Intervention: 44 Jahre Kontrollen: 44 Jahre	Dauer: 12 Monate Intervention: ≤ 20 g KH/d ad libitum Diät Kontrolle: < 25 En % Fett	BMI zu Beginn (kg/m ²): Intervention: 34; Kontrolle: 34 Veränderung des Körpergewichts nach 6 Monaten: Intervention: -6,9 kg Kontrolle: -3,1 kg Veränderung des Körpergewichts nach 12 Monaten: Intervention: -4,3 kg Kontrolle: -2,5 kg	Δ p=0,02 Δ n.s.	Abbruchrate Intervention: 39 %, Kontrolle 43 % Intervention: LDL Chol =, HDL Chol ↑, TG ↓ Kontrolle: LDL Chol ↓, HDL Chol =, TG =

4 Fettkonsum und Prävention der Adipositas

Interventionsstudien, randomisiert und kontrolliert (Evidenzgrad Ib) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Probanden (Intervention / Kontrolle)	Geschlecht, Alter	Intervention	Ergebnis	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Anmerkungen
Samaha et al. 2003, USA	64 / 68 Patienten mit Adipositas	Männer und Frauen Alter Intervention: 53 Jahre Kontrollen: 54 Jahre	Dauer: 6 Monate Intervention: ≤ 30 g KH/d ad libitum Diät Kontrolle: < 30 En % Fett 500 kcal Defizit	BMI zu Beginn (kg/m ²): Intervention: 43; Kontrolle: 43 Veränderung des Körpergewichts: Intervention: -5,8 kg Kontrolle: -1,9 kg	Δ p=0,002	Abbruchrate Intervention: 33 %, Kontrolle: 47 % Intervention: LDL-Chol =, HDL-Chol =, TG ↓ Kontrolle: LDL-Chol =, HDL-Chol =, TG =
Sondike et al. 2003, USA	16 / 14 Patienten mit Adipositas	Männer und Frauen Intervention: 16 Jahre Kontrollen: 14 Jahre	Dauer: 12 Wochen Intervention: ≤ 40 g KH/d ad libitum Diät Kontrolle: < 30 En % Fett	BMI zu Beginn (kg/m ²): Intervention: 35; Kontrolle: 35 Veränderung des Körpergewichts: Intervention: -9,9 kg Kontrolle: -4,1 kg	Δ p<0,05	Abbruchrate Intervention: 20 %, Kontrolle 26 % Intervention: LDL-Chol =, HDL-Chol =, TG ↓ Übelkeit, Müdigkeit Obstipation, Kopfschmerzen Kontrolle: LDL Chol ↓, HDL Chol =, TG =

4 Fettkonsum und Prävention der Adipositas

Interventionsstudien, randomisiert und kontrolliert (Evidenzgrad Ib) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Probanden (Intervention / Kontrolle)	Geschlecht, Alter	Intervention	Ergebnis	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Anmerkungen
St-Onge et al. 2003, Kanada	24 gesunde Übergewichtige (BMI 25- 31 kg/m ²)	Männer; 43 ± 2,3 Jahre	Cross-over-Desing; Dauer je Behandlung: 28 Tage MCT-Diät: funktionelles Öl (64,7 % MCT-Öl, 12,6 % Olivenöl) Kontroll-Diät: 75 % des Gesamtfetts als Olivenöl bei jeweils 40 En% Fett	MCT-Diät vs. Kontroll-Diät Körpergewicht (kg): -1,03 ± 0,25 vs. -0,62 ± 0,29 Körperfettmasse (kg): -0,83 ± 0,25* vs. -0,31 ± 0,30 Upper body Fettgewebe (kg): -0,67 ± 0,26* vs. -0,02 ± 0,19 Energieumsatz (kcal/min): Tag 2: 1,04 ± 0,02 vs. 0,99 ± 0,03 Tag 28: 1,01 ± 0,02 vs. 0,98 ± 0,03 Fettoxidation (g/min) Tag 2: 0,054 ± 0,004 vs. 0,005 ± 0,003 Tag 28: 0,055 ± 0,003 vs. 0,056 ± 0,004	*p<0,05 innerhalb der Diät ~p<0,05 zwischen Diäten p<0,05 zwischen Diäten n.s. p=0,052 zwischen Diäten n.s.	
Aude et al. 2004, USA	54 Personen mit Übergewicht, BMI > 27	28 Frauen 26 Männer; 28-71 Jahre	Dauer 12 Wochen; Intervention: Diät ändert sich im Verlauf der Zeit; Fett 62-39 En%, Protein 28-33 En%, 1300/1600 kcal/d Kontrolle: Diät konstant: Fett 30 En%, Protein 15 En%, 1300/1600 kcal/d	Gewicht: -6,2 kg Δ2,8 kg Gewicht: -3,4 kg	p<0,001 p<0,02 p<0,001	Intrvention: TG ↓ Kontrolle Gesamt-Chol ↓, LDL-Chol ↓, HDL-Chol ↓
Gaullier et al. 2004, Norwegen	180 Überge- wichtige (BMI 25-30 kg/m ²)	Männer und Frauen	Dauer: 1 Jahr Placebo (n=47): Olivenöl 3,5 g Freie CLA (n=51) 3,5 g Triglycerid-CLA (n=51)	Δ Körperfettmasse (Mittelwert ± SD) - -6,9 ± 9,1 % -8,7 ± 9,1 %	 P<0,001 P<0,001	

4 Fettkonsum und Prävention der Adipositas

Interventionsstudien, randomisiert und kontrolliert (Evidenzgrad Ib) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Probanden (Intervention / Kontrolle)	Geschlecht, Alter	Intervention	Ergebnis	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Anmerkungen
Gerhard et al. 2004, USA	11 Typ-2- Diabetiker	3 Männer, 8 Frauen (mittleres Alter 50,4 Jahre)	Interventionsdiät (3555 kcal/d) für die Dauer von 6 Wochen: 1) ad libitum low-fat (20 En% Fett, 65 En% Kohlenhydrate, 45,7 g Ballaststoffe, Energiedichte 1,23 kcal/g) 2) MUFA-reich (26 En% MUFA, insges. 40 En% Fett, 45% Kohlenhydrate, 30,1 g Ballaststoffe, Energiedichte 1,48 kcal/g)	Gewichtsveränderung im Vergleich zur Baseline (Mittelwert +/- SD) ad libitum low-fat: -1,53 +/- 1,21 kg MUFA-reich: -0,47 +/- 0,47 kg	P < 0,001 n.s.	
Stern et al. 2004, USA	64 / 68 Patienten mit Adipositas	Männer und Frauen Intervention: 53 Jahre Kontrollen: 54 Jahre	Dauer: 12 Monate; Intervention: ≤ 30 g KH/d ad libitum Diät; Kontrolle: < 30 En% Fett, 500kcal Defizit	BMI zu Beginn (kg/m ²): Intervention: 43 Kontrolle: 43 Veränderung des Körpergewichts: Intervention : -5,1 kg Kontrolle: -3,1 kg	Δ n.s.	Abbruchrate: Intervention: 31 %, Kontrolle 37 % Intervention: LDL-Chol ↑, HDL-Chol =, TG ↓ Harnstoff N ↑ Kontrolle: LDL-Chol =, HDL-Chol =, TG =

4 Fettkonsum und Prävention der Adipositas

Interventionsstudien, randomisiert und kontrolliert (Evidenzgrad Ib) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Probanden (Intervention / Kontrolle)	Geschlecht, Alter	Intervention	Ergebnis	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Anmerkungen
Yancy et al. 2004, USA	59 (13 Männer / 44 Frauen) / 60 (13 Männer / 17 Frauen) Patienten mit Adipositas und Dyslipoproteinämie	Männer und Frauen Intervention: 44 Jahre Kontrollen: 44 Jahre	Dauer: 6 Monate Intervention: ≤ 20 g KH/d ad libitum Diät Kontrolle: < 30 En% Fett 1.000kcal Defizit	BMI zu Beginn (kg/m ²): Intervention: 35; Kontrolle: 34 Veränderung des Körpergewichts: Intervention: -12,0 kg Kontrolle: -6,5 kg Veränderung des Körpergewichts nach 12 Monaten: Intervention : -4,3 kg Kontrolle : -2,5 kg	$\Delta p=0,001$ Δ n.s.	Abbruchrate Intervention: 24 % Kontrolle 43 % Intervention: LDL-Chol =, HDL-Chol \uparrow , TG \downarrow Obstipation, Kopfschmerzen, Muskelkrämpfe, Durchfall Kontrolle: LDL-Chol =, HDL-Chol =, TG \downarrow
Dansinger et al. 2005, USA	Intervention1/2: 40 (19 Männer / 21 Frauen) / 40 (20 Männer / 20 Frauen) Intervention3/4: 40 (17 Männer / 23 Frauen) / 40 (23 Männer / 17 Frauen) Patienten mit Adipositas und weiteren Risikofaktoren	Männer und Frauen Intervention1: 47 Jahre Intervention2: 51 Jahre Intervention3: 49 Jahre Intervention4: 49 Jahre	Dauer: 12 Monate Intervention 1: Atkins Diät <50 g KH/d Intervention 2: Zone Diät 40 En% KH, 30 En% Fett, 30 En% Protein Intervention 3: Weight Watchers Intervention 4: Ornish Diät vegetarisch, <10 En% Fett	BMI zu Beginn (kg/m ²): Intervention1: 35 Intervention2: 34 Intervention3: 35 Intervention4: 35 Nach 6 Monaten: Veränderung des Körpergewichts (kg): Intervention1: -5,8 Intervention2: -5,2 Intervention3: -4,7 Intervention4: -6,7 Nach 12 Monaten: Veränderung des Körpergewichts (kg): Intervention1: -3,9 Intervention2: -4,9 Intervention3: -4,6 Intervention4: -6,6	 Bei allen Interventionen sign. Abfall P<0,01 Zwischen Gruppen Δ n.s. Δ n.s. Δ n.s. Zwischen Gruppen Δ n.s. Δ n.s. Δ n.s.	Abbruchrate Intervention1: 48 % Intervention2: 35 % Intervention3: 35 % Intervention4: 50 % Keine großen Unterschiede zwischen den Diäten: LDL-Chol \downarrow , HDL-Chol \uparrow , TG =

4 Fettkonsum und Prävention der Adipositas

Interventionsstudien, randomisiert und kontrolliert (Evidenzgrad Ib) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Probanden (Intervention / Kontrolle)	Geschlecht, Alter	Intervention	Ergebnis	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Anmerkungen
Howard et al. 2006 Women's Health Initiative Dietary Modification Trial (WHI), USA	19541 / 29294	Frauen, postmenopausal (62,3 ± 6,9 Jahre)	mittleres Follow-up: 7,5 Jahre Gruppen- und Einzelberatung (↓Fettaufnahme, ↑ Konsum von Obst, Gemüse und Getreide, kein Restriktion bzgl. Gewichtsverlust oder Energieaufnahme) Intervention: 29,8 En% Fett, Kontrolle 38 En% Fett, jeweils bei ad libitum Ernährung	Unterschied im Körpergewicht Intervention vs. Kontrolle nach 1 Jahr: -1,9 kg nach 7,5 Jahren: -0,4 kg	p<0,001 p<0,01	
Lindström et al. 2006 Finnish Diabetes Prevention Study, Finnland	Übergewichtige mit gestörter Glucosetoleranz	172 Männer, 350 Frauen; 55 ± 7 Jahre	Follow-up: 3 Jahre Intervention: Individuelle Beratung zur Gewichtsreduktion, Senkung der Zufuhr an Fett (< 30 En%) und SFA (<10 En%), Steigerung von BST-Zufuhr und Bewegung Kontrolle: 1-malige Standardberatung	Kombination von Interventions- und Kontrollgruppe (n=500): Adjustierter Gewichtsverlust nach 3 Jahren -bei niedriger Fettzufuhr (<Median 33,15 En%) und hoher Ballaststoffzufuhr (>Median 13 g/1000 kcal): 3,1 (95% CI=2,3 bis 3,9) kg -bei hoher Fettzufuhr (>Median 33,15 En%) und niedriger Ballaststoffzufuhr (<Median 13 g/1000 kcal): 0,7 (95% CI=-1,7 bis +0,1) kg	Δ sig.	

Interventionsstudien, randomisiert (EK Ic)

Autor, Jahr, Land	Probanden	Geschlecht, Alter	Intervention	Ergebnis	Statistische Signifikanz
Epstein et al. 2001, USA	27 Familien mit mind. 1 adipösen Elternteil und einem 6- bis 11-jährigen nicht adipösen Kind	Männer und Frauen (mittleres Alter 39 bei Intervention 1 bzw. 42 Jahre bei Intervention 2)/Jungen und Mädchen (mittleres Alter 9 Jahre)	6 Monate Intervention, 6 Monate Follow up; Intervention 1: Gewichts-Kontroll-Programm und Motivation zu erhöhte Obst- und Gemüseaufnahme; Intervention 2: Gewichts-Kontroll-Programm und Motivation zu erniedrigter Fett- und Zuckeraufnahme	Prozentualer Anteil der Übergewichtigen nach 1 Jahr (mean +/- SD): Intervention 1 vs. Intervention 2 bei den Eltern: -12,01 (+/- 11,05) vs. -3,94 (+/- 4,17) Intervention 1 vs. Intervention 2 bei den Kindern: -1,10 (+/- 5,29) vs. -2,40 (+/- 5,39)	p < 0,001 n.s.

4 Fettkonsum und Prävention der Adipositas

Kohortenstudien (EK IIB)

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Kohorte	Geschlecht, Alter	Abschätzung der Exposition	Anzahl Kategorien	Ergebnis/ RR (95% CI)	Statistische Signifikanz	Adjustierung an Confounder
Colditz et al. 1990, USA	Nurses' Health Study, 8 Jahre Follow up	31940 gesunde Nicht-raucherinnen	Frauen (30 bis 55 Jahre)	alle zwei Jahre Befragung zum Körpergewicht, nach 4 Jahren semiquantitativer FFQ		Zufuhr von tierischem Fett (g/d) zeigte eine positive Beziehung zum vorherigen Gewichtsanstieg (Zeitraum von 2 Jahren); $\beta = 0,0025$, $t = 2,0$		Regressionsmodell kontrolliert für Alter, BMI und Energieaufnahme
Rissanen et al. 1991, Finnland	Finish Social Insurance Institution's mobile clinic health survey	12669 Teilnehmer	6165 Frauen, 6504 Männer (25 bis 64 Jahre)	Dietary history (Interview zu Ernährungsgewohnheiten im letzten Jahr)	Quintile der Fettzufuhr (keine Mengenangaben)	Gewichtsanstieg nach 5 Jahren, höchste vs. niedrigste Quintile der Fettzufuhr: Frauen: RR = 1,7 (1,1-2,7) Männer: Fettzufuhr ist kein Prediktor für Gewichtszunahme	k. A.	k. A.
Klesges et al. 1992, USA	3 Jahre	294 Gesunde	142 Männer (mittleres Alter 35 Jahre) und 152 Frauen (mittleres Alter 33 Jahre)	Willett's FFQ; einmal jährlich + Besuch des Labors zur Messung anthropometrischer Daten über 3 Jahre		Anstieg des Fettanteils in der Nahrung um 5 Prozentpunkte führt zu einem Anstieg des BMI bei Männern um 1,0 und bei Frauen um 0,75 Einheiten	$p = 0,0184$ $p = 0,0337$	
Heitmann et al. 1995, Schweden	Follow-up-Dauer 6 Jahre	361 Teilnehmer	Frauen, 38-60 Jahre	Diet-History-Interview; 24-h-Recall; Fragebogen zum Vorkommen von Übergewicht bei den Eltern	Fettzufuhr in MJ/d	Regressionanalyse BMI-Veränderung durch Fettzufuhr (MJ/d): Übergewichtige / ≥ 1 adipöses Elternteil (n=56): $r=1,61$, $SE=0,5$; (Δ zu anderen Gruppen sig.) Übergewichtige / ohne adipöse Eltern (n=53): $r=-0,26$, $SE=0,6$ Normalgewichtige / ≥ 1 adipöses Elternteil (n=87): $r=-0,08$, $SE=0,3$ Normalgewichtige/ohne adipöse Eltern (n=112): $r=-0,01$, $SE=0,3$	$P=0,003$ $P=0,04$ $P=0,68$ $P=0,80$ $P=0,97$	Energiezufuhr, Rauchen, körperliche Aktivität, Menopausenstatus

4 Fettkonsum und Prävention der Adipositas

Kohortenstudien (EK IIb) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Kohorte	Geschlecht, Alter	Abschätzung der Exposition	Anzahl Kategorien	Ergebnis/ RR (95% CI)	Statistische Signifikanz	Adjustierung an Confounder
Kant et al. 1995, USA	NHANES I Epidemiologic Follow up Study, mittlere Follow-up-Dauer 10,6 Jahre	7147 Teilnehmer	2580 Männer (44,6 ± 0,3 Jahre), 4567 (45,9 Frauen ± 0,3 Jahre)	24-h-Recall zur Fettaufnahme	Quartile der Fettzufuhr (En%)	En% Fett und Gewichtsveränderung: Männer: nicht adjustiertes Regressionsmodell: nur bei Männern ≥50 Jahre positive Assoziation (β=0,0658 ± 0,0308); adjustiertes Regressionsmodell: keine sig. Assoziation Frauen: neg. Assoziation bei Frauen <50 Jahren in nicht adjustiertem (β= - 0,0646 ± 0,0251) und adjustiertem Regressionsmodell (β=-0,0526 ± 0,0251)	P=0,04 P=0,01 P=0,04	Baseline-BMI, Rasse, Bildung, Alter, Gesamtenergiezufuhr, Rauchen, körperliche Aktivität, Follow-up-Dauer, Krankheit, Alkoholzufuhr, spezielle Ernährungsform)
Parker et al. 1997, USA	4 Jahre	465 Teilnehmer	37,8 % Männer, 62,2 % Frauen; 46,6 ± 13,5 Jahre	FFQ	Mengen an u. a. Linolensäure, Gesamtfett, tierisches Fett, pflanzliches Fett	Adjustiertes Regressionsmodell: keine sig. Korrelation zwischen einem der einzelnen Nährstoffe und Gewichtsveränderung		Alter, Rauchen, Baseline-BMI, körperliche Aktivität, Gesamtenergiezufuhr
Ludwig et al. 1999, USA	CARDIA Study. Follow-up-Dauer 10 Jahre	2909 Teilnehmer	Männer und Frauen, 18 bis 30 Jahre	FFQ-Interview	Quintile	Körpergewicht (kg) Q1 vs. Q 5 Weiße (n=1602) Gesamtfett 75,9 vs. 76,2 SFA 75,8 vs. 76,6 Ungesättigte FS 76,0 vs. 76,1 Farbige (n=1307) Gesamtfett 81,9 vs. 83,6 SFA 81,3 vs. 82,3 Ungesättigte FS 81,9 vs. 83,8	P for Trend 0,32 0,18 0,78 0,03 0,21 0,03	Baselinedaten, demographische Daten, Lebensstilfaktoren

4 Fettkonsum und Prävention der Adipositas

Kohortenstudien (EK IIb) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Kohorte	Geschlecht, Alter	Abschätzung der Exposition	Anzahl Kategorien	Ergebnis/ RR (95% CI)	Statistische Signifikanz	Adjustierung an Confounder
McGuire et al. 1999, USA	National Weight Control Registry (NWCR)	714 Personen, die einen Gewichtsverlust von 13,6 kg mind. 1 Jahr erhalten haben	Frauen (80 %), Männer (20 %), mittleres Alter 45,6 +/- 11,7	Block FFQ, Fragen zum Gewichtsverlauf zum Studieneingang und 1 Jahr später		Teilnehmer, die Gewicht gehalten haben (n = 420) vs Teilnehmer, die wieder zugenommen haben (n = 248): Fettzufuhr (En%) 24+/-8 vs. 25+/- 8 Körperl. Aktivität (Energieverbrauch in kcal pro Woche): 2455,4+/- 2329,4 vs. 2008,4 +/- 2273,6	p = n.s. Group n.s. Time 0,01 Group x Time 0,001 p = 0,02 Group n.s. Time 0,0001 Group x Time 0,04	
Sherwood et al. 2000, USA	Cross-sektionale und prospektive (3 Jahre) Analyse	1044 Gesunde mit geringem Übergewicht	826 Frauen, 218 Männer (20-45 Jahre, mittleres Alter jeweils 35 Jahre)	Block Food Frequency Questionnaire, Kristal Low-fat Eating Behavior Scale, Physical Activity History		Veränderung (Mittelwert ± SD) der Nährstoffzufuhr (En% Fett) bei „Weight losers“ vs. „Weight gainers“: Männer: -3.8 ± 1.2 vs. -0.6 ± 0.7; Frauen: -1.5 ± 0.6 vs. -0.7 ± 0.4	P=0.070 P=0.173	

4 Fettkonsum und Prävention der Adipositas

Kohortenstudien (EK IIb) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Kohorte	Geschlecht, Alter	Abschätzung der Exposition	Anzahl Kategorien	Ergebnis/ RR (95% CI)	Statistische Signifikanz	Adjustierung an Confounder
Schulz et al. 2002, Deutschland	EPIC-Potsdam;	17369 gesunde Nicht-raucher	11005 Frauen (52 +/- 8,0 Jahre), 6364 Männer (49 +/- 9,3 Jahre)	FFQ	Klassifikation der Gewichtsveränderung (mittleres Follow up = 2,2 Jahre) in 5 Gruppen: - starke Zunahme ($\geq + 2$ kg/Jahr) - leichte Zunahme (+1 bis +2 kg/Jahr) - stabiles Gewicht (+/- 1 kg/Jahr) - leichte Abnahme: -2 bis -1 kg/Jahr) - starke Abnahme (≤ -2 kg/Jahr)	Assoziation zwischen Lebensmittelgruppen und Gewichtsveränderung (Referenz = stabiles Gewicht) Frauen: starke Zunahme: Fette: OR = 1,75; (1,01-3,06) Soßen: OR = 2,12 (1,17-3,82) Fleisch: OR = 1,36 (1,04-1,79) starke Abnahme: Getreideprodukte: OR = 1,43 (1,09-1,88) Männer: starke Zunahme: Süßigkeiten: OR = 1,46 (1,03-2,13)	P < 0,05 P < 0,05 P < 0,05 P < 0,05 P < 0,05	Regressionsmodell „fitted“ für jede Lebensmittelgruppe (Alter, Ausgangsgewicht und -größe, Bildung, Gewichtsverlauf, Medikamenteneinnahme, Ernährungsumstellung, prävalenter Schlaganfall)
Newby et al. 2003, USA	Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA)	459 gesunde Teilnehmer, Mittelwert der Beobachtungszeit: 25 Monate	Männer (n = 240; mittleres Alter 60,8 +/- 13,3 Jahre) und Frauen (n = 219; mittleres Alter 57,3 +/- 14,0 Jahre)	7-Tage-Ernährungsprotokoll		Eine an Obst, Gemüse und Vollkornprodukten reiche Kost führt im Vergleich zu anderen Ernährungsmustern mit hohen Anteilen von Fleischwaren, Alkohol oder Süßwaren zu einer deutlich Zunahme von Gewicht und Taillenumfang	sig.	

4 Fettkonsum und Prävention der Adipositas

Kohortenstudien (EK IIb) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Kohorte	Geschlecht, Alter	Abschätzung der Exposition	Anzahl Kategorien	Ergebnis/ RR (95% CI)	Statistische Signifikanz	Adjustierung an Confounder
Phelan et al. 2003, USA	National Weight Control Registry (NWCR), longitudinale Studie	2400 Personen, die einen Gewichtsverlust von $\geq 13,6$ kg für ≥ 1 Jahr gehalten haben	78,5 % Frauen, 21,5 % Männer; $47,4 \pm 12,5$ Jahre	Block FFQ, Fragen zum Gewichtsverlauf		<p>Zwischen Baseline und Jahr 1 nahmen 65,7 % zu, nur 11,0 % kehrten bis zum Jahr 2 zum Baseline-Gewicht zurück.</p> <p>Größere Gewichtszunahmen nach Jahr 1 reduzierten die Chance erneuter Gewichtsabnahmen bis zum Jahr 2.</p> <p>Ausmaß des Gewichtsanstiegs bis zum Jahr 1 ist der einzige sig. Prädiktor für eine erneute Gewichtsabnahme (parameter estimate: 0,045; $r^2 0,02$)</p>	<p>P=0,0001</p> <p>P=0,02</p>	

5 Fettkonsum und Prävention des Typ 2 Diabetes mellitus

H. Hauner und M. Schulze

5.1 Einleitung

Der Typ 2 Diabetes mellitus zählt zu den häufigsten und teuersten chronischen Krankheiten. Derzeit leiden knapp 6 Millionen Menschen in Deutschland an einem bekannten Diabetes mellitus, davon mehr als 5 Millionen an einem Typ 2 Diabetes (Hauner et al. 2003). Daneben ist mit einer Dunkelziffer in Millionenhöhe zu rechnen, da die Krankheit zu Beginn häufig symptomfrei verläuft und erst mit jahrelanger Verzögerung erkannt wird (Rathmann et al. 2003). Die Prognose betroffener Menschen wird entscheidend vom Vorliegen begleitender Risikofaktoren und von der Entwicklung mikro- und makroangiopathischer Komplikationen bestimmt. Dabei dominieren kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkt, Schlaganfall und periphere arterielle Durchblutungsstörungen (Janka et al. 2000).

Der Typ 2 Diabetes mellitus entwickelt sich aus einer komplexen Interaktion zwischen genetischer Veranlagung und Lebensstil. Der eigentlichen Krankheitsmanifestation geht dabei die Phase einer gestörten Glucosetoleranz voraus, in der bereits ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko besteht. Unter den Lebensstilfaktoren, die die Manifestation des Typ 2 Diabetes mellitus fördern bzw. beschleunigen, sind falsche Ernährungsgewohnheiten und Bewegungsmangel besonders bedeutsam (Schulze & Hu 2005). Der entscheidende Risikofaktor für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes mellitus ist allerdings die stammbetonte Adipositas, die gleichfalls Ergebnis einer ungünstigen Lebensweise mit Überernährung und Bewegungsarmut ist.

In den letzten Jahren wurden zahlreiche epidemiologische Studien durchgeführt, um die relative Bedeutung der einzelnen Nährstoffe zu untersuchen, aber auch, um durch gezielte Intervention in der prädiabetischen Phase die Entstehung eines manifesten Diabetes mellitus zu verhindern (Schulze & Hu 2005).

5.2 Personen mit einem erhöhten Risiko für Typ 2 Diabetes mellitus

Die bisherigen Interventionsprogramme wurden ausschließlich bei Personen mit gestörter Glucosetoleranz (IGT = „impaired glucose tolerance“) durchgeführt. Eine IGT ist definiert als ein Nüchternblutzuckerwert < 126 mg/dl (Plasmaglucose) und ein 2-Stundenwert zwischen 140 und 199 mg/dl nach einer Glucosebelastung mit 75 g Dextrose. Ein gestörter Nüchternblutzuckerwert (IFG = „impaired fasting glucose“) liegt bei einem Wert zwischen 110 und 125 mg/dl vor (Plasmaglucose). Die wichtigsten Risikofaktoren für gestörte Glucosetoleranz

und Typ 2 Diabetes mellitus sind ein Alter ≥ 45 Jahre, Übergewicht bzw. Adipositas (BMI ≥ 25 kg/m²), erstgradig Verwandte mit Typ 2 Diabetes mellitus, Bewegungsmangel, Hypertonie (Blutdruck systolisch/diastolisch $\geq 140/90$ mmHg) und Dyslipoproteinämie (HDL-Cholesteroll < 40 mg/dl, Triglyceride ≥ 250 mg/dl).

Da zwischen dem Beginn der Krankheit und der Diagnosestellung im Durchschnitt mehrere Jahre vergehen (Harris et al. 1992), sollten bei gefährdeten Personen regelmäßig Screening-Untersuchungen durchgeführt werden (Kerner et al. 2001).

5.3 Welche Bedeutung hat der Fettkonsum für das Diabetesrisiko?

5.3.1 Wirkungsmechanismen von Fettsäuren mit potenzieller Relevanz für Typ 2 Diabetes mellitus

Mehrere biologische Mechanismen könnten einen Effekt von Fettsäuren auf das Diabetesrisiko bedingen. Eine hohe Aufnahme von SFA könnte sowohl zu Insulinresistenz als auch zu einer verminderten Insulinsekretion und somit über einen Mechanismus der Lipidtoxizität zu Diabetes mellitus führen. Die Ansammlung von Triglyceriden im Muskelgewebe vermindert die Insulin-stimulierte Glucoseaufnahme und Glucoseoxidation, wogegen eine Anreicherung von Triglyceriden in Beta-Zellen des Pankreas zu einer Reduktion der Insulinsekretion führt (Manco et al. 2004). Andererseits könnten PUFA, insbesondere n-3 PUFA, die Insulinsensitivität durch mehrere Mechanismen verbessern. Zum einen verändert ein hoher Anteil an PUFA die Fluidität von Zellmembranen. In Tiermodellen konnte hier klar eine Beziehung zur Insulinsensitivität von Muskelgewebe nachgewiesen werden (Manco et al. 2004). Zudem ist es denkbar, dass Stoffwechselprodukte von PUFA (Eicosanoide) die Aktivität von Insulin in Muskelzellen beeinflussen. Außerdem sind PUFA natürliche Liganden für nukleäre Transkriptionsfaktoren, wie peroxisome proliferators-activated receptors (PPARs), hepatic nuclear factor-4 (HNF-4) und sterol regulatory element binding protein (SREB) (Pegorier et al. 2004). Somit könnten PUFA unmittelbar in der Regulation von Enzymen der Lipolyse und Lipogenese in Muskelzellen involviert sein.

Obwohl Daten aus tierexperimentellen Studien diese Vermutungen weitestgehend bestätigen (Hu et al. 2001; Rivellese et al. 2003), sind Ergebnisse aus Humanstudien sehr widersprüchlich. Man gewinnt den Eindruck, dass die Gesamtfettaufnahme die Insulinsensitivität nicht signifikant beeinflusst (Lichtenstein & Schwab 2000; Hu et al. 2001). Der Ersatz von SFA durch PUFA bei Übergewichtigen (Lovejoy et al. 2002) bzw. durch MUFA bei gesunden Personen (Vessby et al. 2001) verbesserte die Insulinsensitivität, obwohl in früheren kontrollierten Interventionsstudien kein Zusammenhang zwischen der Fettzusammensetzung und der Insulinsensitivität beobachtet wurde (Vessby 2000; Riccardi et al. 2004). In Übersichtsartikeln konnte zudem gezeigt werden, dass die Zufuhr von n-3 Fettsäuren die Insulinsensitivität

im Menschen nicht signifikant beeinflusst, was ebenfalls Ergebnissen aus tierexperimentellen Studien widerspricht (Lichtenstein & Schwab 2000; Hu et al. 2001; Riccardi et al. 2004; Nettleton & Katz 2005). Im Hinblick auf trans-Fettsäuren konnte zwar eine Interventionsstudie einen erhöhten postprandialen Insulinstieg mit einer Diät reich an trans-Fettsäuren (20 % der Energieaufnahme) nachweisen, andere Interventionsstudien konnten allerdings keine Effekte von trans-Fettsäuren auf die Insulinsensitivität oder den Glucosestoffwechsel beobachten (Schulze & Hu 2005).

5.3.2 Nahrungsfett und -fettsäuren und primäre Prävention des Typ 2 Diabetes mellitus

5.3.2.1 Gesamtfett

In zwei größeren randomisierten kontrollierten Interventionsstudien konnte kürzlich der Nachweis erbracht werden, dass eine Lebensstilintervention mit dem Schwerpunkt Ernährungsumstellung und Gewichtsreduktion die Konversionsrate von einer gestörten Glucosetoleranz zum Typ 2 Diabetes mellitus senken kann. In der finnischen Diabetes-Präventionsstudie erhielten 522 übergewichtige Personen (mittlerer BMI 31 kg/m²) entweder eine kurze Standardberatung oder eine intensive, individualisierte Anleitung für Gewichtsabnahme, gesundheitsbewusste Ernährung und Steigerung der körperlichen Aktivität. Die Ernährungsempfehlungen beinhalteten neben einer Verringerung der Gesamtfettaufnahme auf unter 30 % der Energiezufuhr eine Steigerung des Ballaststoffverzehrs (Tuomilehto et al. 2001, EK Ib). Im Diabetes Prevention Program wurden 3 234 Personen mit gestörter Glucosetoleranz rekrutiert und nach Randomisierung ebenfalls einem intensiven Beratungsprogramm zur Ernährungsmodifikation und körperlichen Aktivität unterworfen. Die Ernährungsempfehlungen sahen auch hier eine Verringerung der Gesamtfettaufnahme auf unter 30 % der Energie vor (Diabetes Prevention Program Research Group 2002, EK Ib). In beiden Studien wurde nach einer Interventionsdauer von 3,2 bzw. 2,8 Jahren eine Reduktion der Progression von einer gestörten Glucosetoleranz zum Typ 2 Diabetes mellitus um jeweils 58 % gesehen (Tuomilehto et al. 2001, Diabetes Prevention Program Research Group 2002, EK Ib). Unklar bleibt in beiden Studien allerdings, welchen Beitrag die Veränderung der Gesamtfettaufnahme am Ergebnis hatte und ob die Gesamtfettaufnahme unabhängig von der erzielten Gewichtsabnahme einen Effekt hat. Dies trifft ebenfalls auf die ältere Malmö Prevention Study (Eriksson & Lindgärde 1991, EK Ic), eine Neuseeländische Studie (Swinburn et al. 2001, EK Ib) und die Da Qin Study (Pan et al. 1997, EK Ic) zu, in denen eine diätetische Intervention zur Fettreduktion (im Fall der Malmö Prevention Study auch in Zusammenhang mit erhöhter körperlicher Aktivität) eine signifikante Senkung der Diabetesinzidenz bei Personen mit gestörter Glucosetoleranz bewirkte.

In einigen älteren Kohortenstudien konnte eine positive Assoziation zwischen der Gesamtfettaufnahme und der Diabetesinzidenz beobachtet werden (Feskens et al. 1995, Marshall et al. 1994, EK IIb). In der finnischen und holländischen Kohorte der Seven Countries Studie wurde der Zusammenhang zwischen Fettverzehr und Diabetesentstehung über einen 20-jährigen Beobachtungszeitraum untersucht. Männer mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus wiesen bei Studienbeginn einen höheren Fettkonsum auf ($n = 26$, 41,2 Energie% Fett) als Männer mit normaler Glucosetoleranz ($n = 241$, 38,7 Energie% Fett), wobei in dieser Analyse für Alter und Kohorte adjustiert wurde, nicht aber für das Körpergewicht, andere wichtige Lebensstileigenschaften oder Ernährungsexpositionen (Feskens et al. 1995, EK IIb). In der San Luis Valley Diabetes Study hatten Personen, die über einen 1 bis 3-jährigen Beobachtungszeitraum einen Diabetes mellitus entwickelten ($n = 20$), eine Fettaufnahme von im Mittel 43,4 Energie% im Vergleich zu Personen, die mit einer gestörten Glucosetoleranz verblieben ($n = 43$, 40,6 Energie% Fett) und Personen, die zu einer normalen Glucosetoleranz zurückkehrten ($n = 60$, 38,9 Energie% Fett), wobei für Alter, Geschlecht und Ethnizität adjustiert wurde (Marshall et al. 1994, EK IIb). In neueren Kohortenstudien konnte kein solcher Zusammenhang gefunden werden (Salmeron et al. 2001, Meyer et al. 2001, van Dam et al. 2002, Laaksonen et al. 2002, Harding et al. 2004, EK IIb). In der Nurses' Health Study (84 204 Frauen, 14 Jahre Nachbeobachtung, 2 507 Neuerkrankungen) betrug das relative Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus im obersten Quintil der Gesamtfettaufnahme (46,1 Energie%) im Vergleich zum untersten Quintil (28,9 Energie% Fett) 0,97 (95 % CI: 0,85 - 1,11) (Salmeron et al 2001, EK IIb). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam die Iowa Women's Study, in der 35 988 Frauen über 11 Jahre beobachtet wurden (1 890 Neuerkrankungen). Hier war das relative Risiko für den Vergleich extremer Quintilen der Gesamtfettaufnahme 0,89 (95 % CI: 0,75 - 1,05) (Meyer et al. 2001, EK IIb). In der Health Professionals Follow-up Study (van Dam et al. 2002, EK IIb) betrug das relative Risiko für den Vergleich extremer Quintilen 0,97 (95 % CI: 0,79 - 1,18), wobei in dieser Studie 42 504 Männer über 12 Jahre beobachtet wurden (1 321 Neuerkrankungen). In der Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study war die Gesamtfettzufuhr bei Personen, die einen Diabetes mellitus entwickelten ($n = 34$), nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zu nicht erkrankten Personen (Laaksonen et al. 2002, EK IIb). Auch in der EPIC-Norfolk Kohorte (23 631 Männer und Frauen, 3 bis 7 Jahre Nachbeobachtung, 414 Neuerkrankungen) konnte kein Zusammenhang zwischen Gesamtfettzufuhr und Diabetesrisiko beobachtet werden (RR: 1,00, 95 % CI: 0,98 - 1,02) (Harding et al 2004, EK IIb). In einer post-hoc Analyse der Finnish Diabetes Prevention Study, in der alle Studienteilnehmer ohne Berücksichtigung der Gruppenzugehörigkeit der eigentlichen Interventionsstudie gepoolt wurden, wurde ein erhöhtes Risiko mit einer höheren Gesamtfettaufnahme beobachtet (Lindström et al. 2006, EK IIb). Das relative Risiko im obersten Quartil der Gesamtfettaufnahme ($> 36,86$ Energie% Fett) im Vergleich

zum untersten Quartil (< 30 Energie% Fett) war 2,14 (95 % CI: 1,16 - 3,92). Allerdings war keine signifikante Assoziation nach Adjustierung für Ballaststoffe – neben dem Gesamtfettgehalt ein wesentlicher Aspekt der Intervention – beobachtbar (RR: 1,23, 95 % CI: 0,95 - 1,58).

Neben diesen jüngeren Studien gibt es eine Reihe älterer Beobachtungsstudien zu dieser Fragestellung, deren Ergebnisse darauf hinweisen, dass die Gesamtfettzufuhr das Diabetesrisiko nicht beeinflusst (Hu et al. 2001, EK IV).

*Die Datenlage lässt den Schluss zu, dass eine primäre Prävention des Typ 2 Diabetes mellitus durch eine Reduktion der Gesamtfettzufuhr, unabhängig von möglichen Effekten auf das Körpergewicht, nicht möglich ist. Die überwiegende Mehrzahl von Kohortenstudien, insbesondere solche mit großen Fallzahlen und umfangreicher Confounderkontrolle, ergibt eine **wahrscheinliche Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang**.*

5.3.2.2 Gesättigte Fettsäuren

Die Reduktion der Zufuhr von SFA auf max. 10 % der Gesamtenergiezufuhr war Bestandteil der Interventionen in der finnischen Diabetes Prevention Study und des amerikanischen Diabetes Prevention Program (Tuomilehto et al. 2001, Diabetes Prevention Program Research Group 2002, EK Ib). In beiden Studien wurde das Risiko, einen Diabetes mellitus zu entwickeln, um 58 % gesenkt. Durch den multifaktoriellen Charakter der Studien (Gewichtsabnahme, körperliche Aktivität, Veränderung anderer Ernährungsparameter, insbesondere der Gesamtfettzufuhr) ist eine Zuweisung des beobachteten Effekts zur Veränderung der SFA-Aufnahme nicht möglich.

In einer Teilgruppe der Seven Countries Studie wurde bei Männern mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus im Vergleich zu Männern mit normaler Glucosetoleranz zu Studienbeginn eine höhere Aufnahme an SFA beobachtet (21,6 Energie% gegenüber 20,1 Energie% SFA) (Feskens et al. 1995, EK IIb). In der San Luis Valley Diabetes Studie hatten Personen mit inzidentem Diabetes mellitus keine signifikant höhere Zufuhr von SFA (16,1 Energie%) als Erwachsene mit normaler Glucosetoleranz (14,0 %, $p=0,06$) (Marshall et al. 1994, EK IIb). In der Nurses' Health Study war das relative Diabetesrisiko im obersten Quintil (18,8 Energie%) im Vergleich zum untersten Quintil (10,7 Energie%) der SFA Aufnahme 0,99 (95 % CI = 0,80 - 1,21), wenn für BMI, weitere Störgrößen und andere Fettsäuren adjustiert wurde (Salmeron et al. 2001, EK IIb). Auch in der Iowa Women's Study konnte keine Beziehung zwischen SFA und dem Diabetesrisiko beobachtet werden (RR für extreme Quintile: 1,00, 95 % CI: 0,85 - 1,18), allerdings war der Austausch von SFA gegen PUFA mit einem signifikant geringeren Risiko verbunden (RR für extreme Quintile: 0,84, P für Trend: 0,02) (Meyer et al.

2001, EK IIb). In der Health Professionals Follow-up Study zeigte sich für gesättigte Fettsäuren keine Beziehung zum Diabetesrisiko (RR für extreme Quintile: 0,97; 95 % CI: 0,79 - 1,20) (van Dam et al. 2002, EK IIb). In der Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study war die Zufuhr von SFA bei Personen, die einen Diabetes mellitus entwickelten, nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zu gesund bleibenden Personen (Laaksonen et al. 2002, EK IIb). In der Norfolk-Kohorte der prospektiven EPIC-Studie war lediglich der Quotient aus PUFA zu SFA mit einem verringerten Diabetesrisiko assoziiert, wobei diese Assoziation nach Adjustierung für anthropometrische Charakteristika nicht mehr signifikant war (RR: 0,91, 95 % CI: 0,81 - 1,03) (Harding et al. 2004, EK IIb). In der Women's Health Study war das relative Diabetesrisiko im obersten Quintil (25,8 g/Tag) im Vergleich zum untersten Quintil (13,8 g/Tag) der SFA Aufnahme 0,89 (95 % CI: 0,66 - 1,21), wenn für BMI, Energie, weitere Störgrößen und Gesamtfett adjustiert wurde (Song et al. 2004, EK IIb). In einer post-hoc Analyse der Finnish Diabetes Prevention Study war die Aufnahme von SFA nicht signifikant mit dem Diabetesrisiko verbunden (Lindström et al. 2006, EK IIb). Hier lag das relative Risiko in der obersten Quartile der SFA-Aufnahme in der Interventionsperiode im Vergleich zur untersten Quartile bei 1,73 (95 % CI: 0,89 - 3,38). In älteren Beobachtungsstudien zu dieser Fragestellung konnte ebenfalls keine Assoziation zwischen SFA und dem Diabetesrisiko beobachtet werden (Hu et al. 2001, EK IV).

Ein höherer Anteil an SFA im Blut (Cholesterolester oder Phospholipide) war mit einem höheren Diabetesrisiko in zwei Studien (Vessby et al. 1994, Wang et al. 2003, EK IIb), aber nicht in einer dritten Studie (Laaksonen et al. 2002, EK IIb) assoziiert. Allerdings ist der Anteil an SFA in Blutkompartimenten stärker von endogenen Prozessen abhängig, als dies z. B. für verschiedene PUFA der Fall ist, so dass der SFA-Anteil im Blut kein zuverlässiger Parameter für die SFA-Zufuhr ist (Cantwell 2000, EK IV).

*Kohortenstudien zur Fragestellung, ob ein Zusammenhang zwischen der SFA-Aufnahme und dem Risiko für Typ 2 Diabetes mellitus besteht, konnten diesen in der Mehrheit nicht bestätigen. Die Evidenz für einen **fehlenden Zusammenhang** per se wird deshalb als **wahrscheinlich** eingeschätzt. Allerdings lassen Kohortenstudien den Schluss zu, dass der Austausch von SFA durch PUFA das Risiko für Typ 2 Diabetes mellitus **senkt**; dies wird auf Grund der geringen Studienzahl als **möglich** eingeschätzt.*

5.3.2.3 Einfach ungesättigte Fettsäuren

Ergebnisse der finnischen und holländischen Kohorte der Seven Countries Study zeigen, dass Männer mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus bei Studienbeginn eine höhere MUFA-Aufnahme aufwiesen (14,5 Energie%) als Männer mit normaler Glucosetoleranz

(13,6 Energie%) ($P < 0,05$) (Feskens et al. 1995, EK IIb). In der San Luis Valley Diabetes Study hatten Personen mit Glucoseintoleranz, die einen Diabetes mellitus entwickelten, eine größere Menge MUFA aufgenommen (17,1 Energie%) als Personen, die über den Beobachtungszeitraum zu einer normalen Glucosetoleranz zurückkehrten (14,9 Energie%) ($P = 0,03$) (Marshall et al. 1994, EK IIb). In den neueren Kohortenstudien Iowa Women's Study (Meyer et al. 2001, EK IIb), Nurses' Health Study (Salmeron et al. 2001, EK IIb), Health Professionals Follow-up Study (van Dam et al. 2002, EK IIb), Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study (Laaksonen et al. 2002, EK IIb) und der Women's Health Study (Song et al. 2004, EK IIb) konnte generell kein Zusammenhang zwischen der Aufnahme von MUFA und dem Diabetesrisiko beobachtet werden.

*Auf Grund des fehlenden Zusammenhangs in großen Kohortenstudien aber der positiven Beziehungen in älteren, kleineren Kohortenstudien wird die Evidenz für einen **fehlenden Zusammenhang** zwischen der Aufnahme von MUFA und dem Risiko für Typ 2 Diabetes mellitus als **wahrscheinlich** angesehen.*

5.3.2.4 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren

In der San Luis Valley Diabetes Study konnte keine Beziehung zwischen der PUFA-Aufnahme und der Entwicklung eines Diabetes mellitus beobachtet werden. Hier hatten Personen, die einen Diabetes mellitus entwickelten keine unterschiedliche Zufuhr an PUFA (7,5 Energie%) im Vergleich zu Personen, die eine IGT behielten (6,8 Energie%) oder zu einer normalen Glucosetoleranz zurückkehrten (7,0 Energie%, $p = 0,74$) (Marshall et al. 1995, EK IIb). Auch in der Seven Countries Study hatten Personen, die einen Diabetes mellitus entwickelten, keine signifikant unterschiedliche Aufnahme an PUFA (4,3 Energie%) im Vergleich zu Personen, die eine normale Glucosetoleranz beibehielten (4,2 Energie%; $p = 0,81$) (Feskens et al. 1995, EK IIb). In der Iowa Womens' Health Study fand sich nach 11-jähriger Beobachtungszeit eine negative Beziehung zwischen der PUFA-Aufnahme und der Diabetesinzidenz, die aber keine statistische Signifikanz erreichte (RR für extreme Quintile: 0,88, 95 % CI: 0,76 - 1,02), wobei in dieser Analyse nicht für andere Makronährstoffe adjustiert wurde. Allerdings war der Austausch von SFA gegen PUFA mit einem signifikant geringerem Risiko verbunden (RR für extreme Quintile: 0,84, P für Trend: 0,02) (Meyer et al. 2001, EK IIb). In einer aktuellen Auswertung der Nurses' Health Study korrelierte ein gesteigerter Anteil an PUFA in der Kost negativ mit dem Diabetesrisiko nach Kontrolle für verschiedene Einflussfaktoren (RR für extreme Quintile: 0,75, 95 % CI: 0,65 - 0,88) (Salmeron et al. 2001, EK IIb). In der Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study war die PUFA-Zufuhr bei Personen, die einen Diabetes mellitus entwickelten, nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zu gesund bleibenden Personen (Laaksonen et al. 2002, EK IIb). Ergebnisse aus der

Norfolk-Kohorte der prospektiven EPIC-Studie zeigen, dass der Quotient aus PUFA zu SFA mit einem verringerten Diabetesrisiko assoziiert war (RR: 0,88, 95 % CI: 0,78 - 0,99), allerdings verlor diese Beziehung statistische Signifikanz nach Adjustierung für anthropometrische Charakteristika (Harding et al. 2004, EK IIb).

In der Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study war der Anteil an PUFA in Cholesterolestern bzw. Phospholipiden im Plasma nicht signifikant mit dem Diabetesrisiko assoziiert (Wang et al. 2003, EK IIb). In dieser Studie wurden 2909 Männer und Frauen über einen Zeitraum von 9 Jahren beobachtet (252 Neuerkrankungen). Auch in der Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study war der PUFA-Anteil im Serum kein signifikanter Prädiktor für die Entstehung einer verminderten Glucosetoleranz bzw. eines Diabetes mellitus (Laaksonen et al. 2002, EK IIb).

*Studien zur Rolle von PUFA in der Prävention sind bisher uneinheitlich, lassen aber vermuten, dass eine höhere PUFA-Aufnahme – insbesondere als Austausch gegen SFA – mit einem **verminderten Risiko** für Typ 2 Diabetes mellitus einhergeht. Die Evidenz für diesen Zusammenhang wird als **möglich** eingestuft.*

5.3.2.5 n-6/n-3 Fettsäuren

Die Iowa Womens' Health Study berichtete nach 11-jähriger Beobachtungszeit eine positive Assoziation zwischen dem Verzehr langkettiger n-3 Fettsäuren und dem Diabetesrisiko (RR für extreme Quintile: 1,20, 95 % CI: 1,03 - 1,39), allerdings verlor diese Beziehung statistische Signifikanz, wenn für andere Fettsäuren adjustiert wurde (Meyer et al. 2001, EK IIb). In der Health Professionals Follow-up Study waren weder Linolsäure (RR für extreme Quintile: 0,89, 95 % CI: 0,74 - 1,06), noch α -Linolensäure (0,93; 0,78 - 1,11) oder langkettige n-3 Fettsäuren (1,01; 0,84 - 1,21) mit dem Diabetesrisiko assoziiert (van Dam et al. 2002, EK IIb). Allerdings war α -Linolensäure signifikant mit einem verminderten Risiko bei Männern mit zur Basisuntersuchung normalem Körpergewicht (BMI < 25) (RR: 0,53; 0,33 - 0,85) und einem Alter unter 65 Jahren verbunden (RR: 0,74; 0,60 - 0,92). In der Women's Health Study war das relative Diabetesrisiko im obersten Quintil der Aufnahme von n-3 Fettsäuren (1,88 g/Tag) im Vergleich zum untersten Quintil (0,95 g/Tag) 1,10 (95 % CI: 0,93 - 1,30), wenn für BMI, Energie, weitere Störgrößen und Gesamtfett adjustiert wurde (Song et al. 2004, EK IIb). Auch die Aufnahme von n-6 Fettsäuren war nicht signifikant mit dem Diabetesrisiko in dieser Studie assoziiert (RR: 0,95, 95 % CI: 0,78–1,16).

In Kohortenstudien, die nicht direkt die Aufnahme von Fettsäuren betrachteten, sondern das Fettsäurenprofil im Blut, war ein höherer Anteil an Linolsäure mit einem geringeren Diabetes-

risiko verbunden (Laaksonen et al. 2002, Wang et al. 2003, EK IIb). Der Anteil von α -Linolensäure beeinflusste das Diabetesrisiko in der Finnischen Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study nicht (Laaksonen et al. 2002, EK IIb). Dagegen war dieser in der ARIC Study mit einem verringerten Diabetesrisiko assoziiert (Wang et al. 2003, EK IIb). Sowohl in diesen beiden Studien als auch in einer schwedischen Kohortenstudie war der Anteil an Dihomo- γ -Linolensäure mit einem erhöhten Diabetesrisiko verbunden (Laaksonen et al. 2002, Wang et al. 2003, Vessby et al. 1994, EK IIb).

*Studien zur Rolle von n-6 und n-3 PUFA in der Prävention sind bisher uneinheitlich und geben nur eine **unzureichende** Evidenz für einen Zusammenhang mit dem Risiko für Typ 2 Diabetes mellitus.*

5.3.2.6 trans-Fettsäuren

In der Iowa Womens' Health Study fand sich nach 11-jähriger Beobachtungszeit eine negative Beziehung zwischen der Aufnahme von trans-Fettsäuren und der Diabetesinzidenz (RR für extreme Quintile: 0,83; 95 % CI: 0,70 - 0,97) (Meyer et al. 2001, EK IIb). In einer Auswertung der Nurses' Health Study korrelierte ein gesteigerter Anteil an trans-Fettsäuren mit einem erhöhten Diabetesrisiko. Dieser Zusammenhang blieb auch nach Kontrolle für verschiedene Einflussfaktoren bestehen (RR für extreme Quintile: 1,31; 95 % CI: 1,10 - 1,56) (Salmeron et al. 2001, EK IIb). Dagegen konnte in der Health Professionals Follow-up Study kein Zusammenhang zwischen der Aufnahme von trans-Fettsäuren und dem Diabetesrisiko beobachtet werden (RR für extreme Quintile: 0,90; 95 % CI: 0,74 - 1,10) (van Dam et al. 2002, EK IIb). In der Women's Health Study wurde keine signifikante Assoziation zwischen der Aufnahme von trans-fettsäuren und dem Diabetesrisiko beobachtet (RR für extreme Quintile: 1.03; 95 % CI: 0.83–1.28), wenn für BMI, Energie, weitere Störgrößen und Gesamtfett adjustiert wurde (Song et al. 2004, EK IIb).

*Auf Grund der stark unterschiedlichen Ergebnisse bisheriger Kohortenstudien wird die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen der Aufnahme von trans-Fettsäuren und dem Risiko für Typ 2 Diabetes mellitus als **unzureichend** angesehen.*

5.3.3 Nahrungsfett und -fettsäuren und sekundäre Prävention des Typ 2 Diabetes mellitus

Primäres Ziel der Lebensstil- und Ernährungstherapie und ggf. medikamentösen Behandlung des manifesten Diabetes mellitus ist die Beseitigung der Hyperglykämie als Risikofaktor für mikro- und makroangiopathische Komplikationen. Demzufolge stehen Beziehungen zwischen der Fettaufnahme und der Insulinresistenz bzw. der langfristigen Blutglucosekontrolle

bei Personen mit manifestem Diabetes mellitus im Vordergrund der Evidenzbewertung in diesem Kapitel. Sekundärprävention im Sinne der Vermeidung von Folgekrankheiten betrifft zudem vor allem KHK und Schlaganfall, welche ebenfalls in diesem Kapitel behandelt werden.

5.3.3.1 Gesamtfett

In einer unkontrollierten Interventionsstudie mit 41 Typ 2 Diabetikern konnte mit einer intensiven Anleitung zu Diät und körperlicher Aktivität eine Remission von 53,8 % nach 6 Jahren erreicht werden, wobei unklar bleibt, welchen Anteil dabei die Senkung der Fettzufuhr hatte (Eriksson & Lindgärde 1991, EK Ic). In einer kontrollierten, randomisierten Interventionsstudie (Lovejoy et al. 2002, EK Ib) mit 30 Typ 2 Diabetikern ergab sich bei einer Diät mit 37 Energie% Gesamtfett im Vergleich zu einer Diät mit 25 Energie% Gesamtfett kein signifikanter Effekt auf den HbA_{1c}-Wert sowie die Insulin- und Glucosekonzentrationen (nüchtern und während eines 2-Stunden-Glucosetoleranztests).

Beziehungen zwischen der Fettaufnahme und dem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus wurden bisher in nur zwei prospektiven Kohortenstudien untersucht (Soinio et al. 2003, EK IIb; Tanasescu et al. 2004, EK IIb). In einer finnischen Studie wurden 661 Männer und Frauen mit Typ 2 Diabetes mellitus über 7 Jahre beobachtet (Soinio et al. 2003, EK IIb), wobei sich kein signifikanter Unterschied in der Gesamtfettaufnahme zwischen Männern mit oder ohne kardiovaskulären Komplikationen zeigte. Im Gegensatz dazu hatten Frauen mit einer kardiovaskulären Krankheit eine signifikant niedrigere Gesamtfettaufnahme als Frauen ohne Krankheit; allerdings bleibt in der Studie unklar, ob diese Beobachtung unabhängig von potenziellen Confoundern war. In der Nurses' Health Study wurden 5 672 Frauen mit diagnostiziertem Typ 2 Diabetes mellitus über einen Zeitraum von 2 bis 18 Jahren beobachtet, wobei 268 nichtletale Myokardinfarkte, 183 letale Myokardinfarkte und 168 Schlaganfälle auftraten. Die Gesamtfettaufnahme war dabei nicht mit dem KHK- und Schlaganfallrisiko verbunden (RR für extreme Quintile der Gesamtfettaufnahme [Median: 47,0 Energie% vs. 27,3 Energie%]: 1,09; 95 % CI: 0,81 - 1,47), wobei für Lebensstilfaktoren, BMI und Protein-, Ballaststoff- und Cholesterolaufnahme adjustiert wurde. Eine Erhöhung der Gesamtfettaufnahme um 5 % der Energiezufuhr bedingte eine RR von 1,01 (0,94 - 1,08).

*Bisher fehlen systematische Studien zur Rolle der Gesamtfettaufnahme in der Sekundärprävention des Diabetes mellitus. Die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen der Gesamtfettaufnahme und dem Risiko für kardiovaskuläre Sekundärkomplikationen wird als **unzureichend** eingestuft.*

5.3.3.2 Fettsäuren

Gesättigte Fettsäuren

Es konnte nur eine Studie identifiziert werden, die Effekte von SFA auf die Insulinsensitivität bei Personen mit Typ 2 Diabetes mellitus ohne zusätzliche Manipulation der Gesamtfettaufnahme untersuchte. In dieser Interventionsstudie mit 14 Typ 2 Diabetikern hatte eine Veränderung des P:S-Quotienten sowohl keinen Einfluss auf die glykämische Kontrolle oder auf die Nüchtern-Blutglucose- und Insulinkonzentrationen als auch auf die Insulinsensitivität über einen Zeitraum von 30 Wochen (Heine et al. 1989, EK Ib). In einer weiteren randomisierten Interventionsstudie war eine SFA-reiche Diät im Vergleich zu einer PUFA-reichen Diät mit einer verschlechterten Insulinsensitivität verbunden, allerdings war die PUFA-reiche Diät insgesamt ärmer an Gesamtfett (80 g vs. 117 g) und der Effekt war im Teilkollektiv der Typ 2 Diabetiker (n = 6) nicht mehr signifikant (Summers et al. 2002, EK Ib).

In der Nurses' Health Study war die Erhöhung der Aufnahme von SFA signifikant mit einem erhöhten Risiko für Myokardinfarkt und Schlaganfall verbunden (Tanasescu et al. 2004, EK IIb). Ein Austausch von Kohlenhydraten gegen SFA in Höhe von 5 % der Gesamtenergiezufuhr war hier mit einem RR von 1,29 (95 % CI: 1,02 - 1,63, p = 0,04) assoziiert. Allerdings bleibt es unklar, inwiefern die SFA-Aufnahme ohne Veränderung der Gesamtfettaufnahme mit dem Risiko assoziiert war. Der P:S-Quotient war mit einem nicht-signifikant verringerten Risiko assoziiert (RR für extreme Quintile: 0,75, 95 % CI: 0,55 - 1,02).

In einer finnischen Studie war ein niedriger P:S-Quotient mit einem signifikant erhöhten Risiko letaler kardiovaskulärer Krankheiten bei Männern assoziiert (RR für unterstes Terzil im Vergleich zum obersten: 2,45, 95 % CI: 1,01 - 5,93) (Soinio et al. 2003, EK IIb). Für die Gesamtheit letaler und nichtletaler kardiovaskulärer Krankheiten und bei Frauen konnten dagegen keine signifikanten Beziehungen beobachtet werden.

*Bisher gibt es nur wenige systematische Studien zur Rolle der SFA in der Sekundärprävention des Diabetes mellitus. Die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen der Aufnahme von SFA und dem Risiko für kardiovaskuläre Sekundärkomplikationen wird als **unzureichend** eingestuft.*

Einfach ungesättigte Fettsäuren

Olivenöl als MUFA-reiches Öl wurde in mehreren randomisierten und kontrollierten Interventionsstudien als Kontrolle im Vergleich zu Fischöl verwendet. Generell wurde kein Unterschied im Effekt auf die Insulinsensitivität (gemessen mit der euglykämischen, hyperinsulinämischen Clamp-Methode) beobachtet (Riccardi et al. 2004, EK IV; Montori et al. 2000, EK

la). Interventionsstudien zum Austausch von Kohlenhydraten gegen MUFA wurden in einer Meta-Analyse zusammengefasst (Garg 1998, EK Ia), wobei 10 randomisierte und isoenergetische Studien mit Crossover-Design identifiziert wurden. Demnach verringerte eine MUFA-reiche Diät im Vergleich zu einer kohlenhydratreichen Diät den Blutglucosespiegel (nüchtern) um 0,23 mmol/l (95 % CI: -0,39 bis -0,06 mmol/l), hatte allerdings keinen Einfluss auf den Nüchtern-Insulinspiegel.

Ein Austausch von Kohlenhydraten gegen MUFA war in der Nurses' Health Study nicht mit dem kardiovaskulären Risiko verbunden (Tanasescu et al. 2004, EK IIb). Allerdings bleibt in dieser Studie unklar, welche Beziehung zwischen MUFA und dem Risiko bei unveränderter Gesamtfettzufuhr besteht.

*Studien zu Effekten von MUFA auf die Insulinsensitivität geben eine **überzeugende** Evidenz, dass kein Unterschied im Vergleich zu langkettigen n-3 Fettsäuren besteht. Zudem gibt es **überzeugende** Evidenz, dass eine erhöhte MUFA-Zufuhr auf Kosten von Kohlenhydraten den Nüchtern-Blutglucosespiegel senken kann. Die Evidenz zur Wirkung von MUFA auf das kardiovaskuläre Risiko von Diabetikern wird als **unzureichend** eingeschätzt.*

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren

In zwei Interventionsstudien hatten PUFA-reiche Diäten keinen Einfluss auf die Insulinsensitivität bei Diabetikern im Vergleich zu SFA-reichen Diäten (Heine et al. 1989, Summers et al. 2002, EK Ib), obwohl nur in der Studie von Heine et al. die Gesamtfettzufuhr in beiden Gruppen vergleichbar war.

PUFA waren in der Nurses' Health Study nicht mit dem Risiko für Myokardinfarkt oder Schlaganfall assoziiert (Tanasescu et al. 2004, EK IIb). Ebenfalls fehlte in dieser Studie ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Austausch von SFA gegen PUFA (P:S-Quotient) und dem kardiovaskulären Risiko.

In einer finnischen Studie war ein niedriger P:S-Quotient mit einem erhöhten Risiko letaler kardiovaskulärer Krankheiten bei Männern assoziiert, aber nicht bei der Gesamtheit letaler und nichtletaler kardiovaskulärer Krankheiten und bei Frauen (Soinio et al. 2003, EK IIb).

*Studien zu Effekten von PUFA auf die Insulinsensitivität oder das KHK-Risiko bei Personen mit Typ 2 Diabetes mellitus, ohne Modifizierung der Gesamtfettzufuhr, fehlen bisher weitestgehend. Die Evidenz wird deshalb als **unzureichend** eingestuft.*

n-6/n-3 Fettsäuren

In einer Meta-Analyse zur Fischöl-Supplementierung und Blutglucosekontrolle bei Diabetikern wurden 14 Studien mit Typ 2 Diabetikern einbezogen, die neben kontrollierten, randomisierten und doppelt-geblindeten Studien ($n = 6$) auch nichtrandomisierte, unkontrollierte und einfach- bzw. ungeblindete Studien umfasste (Friedberg et al. 1998, EK Ia). Es war kein signifikanter Effekt der Intervention (Fischöl) im Hinblick auf die langfristige Blutglucosekonzentration (HbA_{1c}) beobachtbar. Die Nüchtern-Blutglucosekonzentration stieg um $0,43 \text{ mmol/l}$ mit der Fischöl-Intervention, allerdings war dieser Effekt nicht signifikant ($p = 0,06$). Eine weitere Meta-Analyse zur Wirkung von Fischöl-Supplementierung auf die Blutglucosekontrolle bei Typ 2 Diabetikern beinhaltete ausschließlich randomisierte und kontrollierte Studien (Montori et al. 2000, EK Ia), wobei von den 18 identifizierten Studien 12 bzw. 11 Auswertungen zu Nüchtern-Blutglucose- bzw. HbA_{1c} -Konzentrationen ermöglichten. Weder Nüchtern-Blutglucose ($0,26 \text{ mmol/l}$ [95 % CI: $-0,08$ bis $0,61$]) noch HbA_{1c} ($0,15 \%$ [95 % CI: $-0,08$ - $0,37$]) waren zwischen Intervention und Placebo (Olivenöl, Sonnenblumenöl, Leinsamenöl, oder Maisöl) signifikant unterschiedlich. Weiterhin zeigten 6 randomisierte kontrollierte Interventionsstudien, dass Supplementierung mit langkettigen n-3 Fettsäuren (3 bis 6 g Fischöl/Tag) keine Auswirkungen auf die Insulinsensitivität (gemessen mit der o. g. Clamp-Methode) bei Personen mit Typ 2 Diabetes mellitus hat (Riccardi et al. 2004, EK IV).

*Bisherige Interventionsstudien geben eine **überzeugende** Evidenz dafür, dass langkettige n-3 Fettsäuren **keinen Einfluss** auf die langfristige Blutglucosekontrolle und die Insulinsensitivität von Diabetikern haben.*

trans-Fettsäuren

Es konnten keine Studien identifiziert werden, die Effekte von trans-Fettsäuren auf die Insulinsensitivität bei Personen mit Typ 2 Diabetes mellitus untersuchten. In der Nurses' Health Study war die Aufnahme von trans-Fettsäuren nicht signifikant mit dem Risiko für Myokardinfarkt und Schlaganfall assoziiert (Tanasescu et al. 2004, EK IIb).

*Bisher fehlen weitestgehend systematische Studien zur Rolle der trans-Fettsäuren in der Sekundärprävention des Diabetes mellitus. Die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen der Aufnahme von trans-Fettsäuren und dem Risiko für kardiovaskuläre Sekundärkomplikationen wird als **unzureichend** eingestuft.*

5.4 Unterscheiden sich Strategien zur Primärprävention des Diabetes mellitus von solchen zur Sekundärprävention (Ernährungstherapie)?

Patienten mit bereits manifestem Diabetes mellitus haben insgesamt ein höheres kardiovaskuläres Risiko, so dass eine Ernährungstherapie und eine konsequente Behandlung der Hyperglykämie und begleitender Risikofaktoren wie Dyslipoproteinämie und Hypertonie in der Sekundärprävention noch wichtiger sind als in der Primärprävention.

5.5 Bewertung der Evidenz zum Fettkonsum zur Prävention des Typ 2 Diabetes mellitus

*Es gibt eine **wahrscheinliche** Evidenz für einen **fehlenden Zusammenhang** zwischen der Gesamtfettaufnahme und dem Risiko für Typ 2 Diabetes mellitus (s. 5.3.2.1).*

*Die Evidenz für einen **fehlenden Zusammenhang** der SFA-Aufnahme mit dem Risiko für Typ 2 Diabetes mellitus per se wird als **wahrscheinlich** eingeschätzt. Allerdings wird als **möglich** eingeschätzt, dass der Austausch von SFA gegen PUFA das Diabetesrisiko **senkt** (s. 5.3.2.2).*

*Die Evidenz für einen **fehlenden Zusammenhang** zwischen der Aufnahme von MUFA und dem Diabetesrisiko wird als **wahrscheinlich** angesehen (s. 5.3.2.3).*

*Studien zur Rolle von PUFA in der Prävention sind bisher uneinheitlich, lassen aber vermuten, dass eine höhere PUFA Aufnahme – insbesondere als Austausch gegen SFA – mit einem **verminderten Diabetesrisiko** einhergeht. Die Evidenz für diesen Zusammenhang wird als **möglich** eingestuft (s. 5.3.2.4).*

*Studien zur Rolle von n-6 und n-3 PUFA in der Prävention sind bisher uneinheitlich und geben nur eine **unzureichende** Evidenz für einen Zusammenhang mit dem Diabetesrisiko (s. 5.3.2.5).*

*Die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen der Aufnahme von trans-Fettsäuren und dem Diabetesrisiko wird als **unzureichend** angesehen (s. 5.3.2.6).*

*Bisher fehlen systematische Studien zur Rolle der Gesamtfettaufnahme in der Sekundärprävention des Diabetes mellitus. Die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen der Gesamtfettaufnahme und dem kardiovaskulären Risiko wird als **unzureichend** eingestuft (s. 5.3.3.1).*

*Zur Rolle der SFA in der Sekundärprävention des Typ 2 Diabetes mellitus fehlen systematische Studien, so dass die Evidenz, dass SFA einen Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko haben, als **unzureichend** eingestuft wird (s. 5.3.3.2).*

*Es gibt **überzeugende** Evidenz dafür, dass sich der Effekt von MUFA auf die Insulinsensitivität im Vergleich zu langkettigen n-3 Fettsäuren nicht unterscheidet. Zudem gibt es **überzeugende** Evidenz dafür, dass eine erhöhte MUFA-Zufuhr auf Kosten von Kohlenhydraten den Nüchtern-Blutglucosespiegel senken kann. Die Evidenz zur Wirkung von MUFA auf das kardiovaskuläre Risiko von Diabetikern wird als **unzureichend** eingeschätzt (s. 5.3.3.2).*

*Die Evidenz für einen Effekt von PUFA auf die Insulinsensitivität oder das KHK-Risiko bei Personen mit Typ 2 Diabetes mellitus, ohne Modifizierung der Gesamtfettzufuhr wird als **unzureichend** eingestuft, da Studien bisher weitestgehend fehlen (s. 5.3.3.2).*

*Bisherige Interventionsstudien geben eine **überzeugende** Evidenz, dass langkettige n-3 Fettsäuren **keinen Einfluss** auf die langfristige Blutglukosekontrolle und die Insulinsensitivität von Diabetikern haben (s. 5.3.3.2).*

*Die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen der Aufnahme von trans-Fettsäuren und dem Risiko für kardiovaskuläre Sekundärkomplikationen wird als **unzureichend** eingestuft (s. 5.3.3.2).*

Die Datenlage lässt den Schluss zu, dass eine Prävention des Diabetes mellitus durch eine Reduktion der Gesamtfettzufuhr, unabhängig von dessen Auswirkungen auf das Körpergewicht, nicht möglich ist. Die überwiegende Mehrzahl von Kohortenstudien, insbesondere solcher mit großen Fallzahlen und umfangreicher Confounderkontrolle, unterstützen diese Evidenzbewertung.

Kohortenstudien zur Fragestellung, ob ein Zusammenhang zwischen SFA-Aufnahme und Diabetesrisiko besteht, konnten diesen in der Mehrheit nicht bestätigen. Allerdings lassen Kohortenstudien den Schluss zu, dass ein Austausch von SFA gegen PUFA das Diabetesrisiko senken kann. Bisher gibt es zu wenige Studien, die diese Fragestellung explizit evaluiert haben.

Bisherige Kohortenstudien haben stark unterschiedliche Ergebnisse zur Rolle von trans-Fettsäuren bei der Entstehung des Diabetes mellitus geliefert. Eine eindeutige Bewertung ist zu

diesem Zeitpunkt deshalb nicht möglich, die Evidenz wird demzufolge als unzureichend eingeschätzt.

In Kohortenstudien mit großer Fallzahl und Kontrolle für relevante Störgrößen konnte kein Zusammenhang zwischen der MUFA-Aufnahme und dem Diabetesrisiko beobachtet werden. Obwohl Ergebnisse aus älteren, kleineren Kohortenstudien auf eine positive Beziehung hinweisen, wird die Evidenz als wahrscheinlich eingestuft, dass es keinen Zusammenhang zwischen MUFA und Diabetesrisiko gibt.

In Hinblick auf PUFA ergibt sich kein einheitliches Bild, allerdings weisen Kohortenstudien auf einen risikovermindernden Effekt hin, wenn PUFA für SFA ausgetauscht werden. Da nur wenige Studien diese Beziehung betrachtet haben, kann die Evidenz nur als möglich eingestuft werden. Ebenfalls unklar bleibt die Rolle einzelner n-6 oder n-3 Fettsäuren, hier ist die Datenlage widersprüchlich und unzureichend.

Zur Sekundärprävention des Typ 2 Diabetes mellitus gibt es bisher unzureichende Daten zur Bewertung der Gesamtfettzufuhr und der meisten Fettfraktionen. Für langkettige n-3 Fettsäuren weisen eine Reihe von kontrollierten Interventionsstudien und deren Meta-Analysen auf einen fehlenden Zusammenhang mit der Insulinsensitivität bzw. dem Glucosestoffwechsel bei Diabetikern hin, wobei dies im Vergleich zu Olivenöl und anderen pflanzlichen Ölen untersucht wurde.

5.6 Forschungsbedarf

Die Wirkung von PUFA auf das Diabetesrisiko ist bisher nicht ausreichend dokumentiert. Zwar scheinen PUFA im Vergleich zu SFA das Risiko zu senken, dies konnte aber nur in zwei von drei Kohortenstudien unabhängig von anderen Lebensstilfaktoren und insbesondere anthropometrischen Charakteristika beobachtet werden.

Die Frage, ob trans-Fettsäuren das Diabetesrisiko erhöhen, bleibt bisher unbeantwortet. Bisherige Studien zeigen ein äußerst widersprüchliches Bild, so dass es wünschenswert wäre, diese Fragestellung in weiteren Kohortenstudien zu evaluieren. Da Nährstoffdatenbanken in aller Regel keine Informationen zum trans-Fettsäuregehalt von Lebensmitteln bieten, wäre alternativ auch die Analyse des trans-Fettsäuregehalts im Blut (Cholesterolester oder Phospholipide) denkbar.

Unzureichend sind bisher die Daten zu Gesamtfett in Hinsicht auf die Sekundärprävention. Studien in Hochrisikogruppen zur Manifestation des Diabetes mellitus beinhalteten bisher

weitere Lebensstilinterventionen (insbesondere körperliche Aktivität) und zielten auf eine Reduktion des Körpergewichts, was eine Bewertung der Gesamtfettaufnahme schwierig macht. Zudem fehlen Studien, die den Effekt der Gesamtfettaufnahme auf die Insulinsensitivität bzw. den Glucosestoffwechsel bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus untersucht haben. Wichtig dabei ist, dass eine Verringerung der Fettzufuhr nicht durch weitere diätetische Modifikationen begleitet wird. So sollte insbesondere der relative Gehalt der einzelnen Fettsäurefraktionen unverändert bleiben.

Auch die Bewertung einzelner Fettfraktionen im Hinblick auf die sekundäre Prävention bleibt weitestgehend ungeklärt. Hier gibt es ausreichende Daten bisher nur zu langkettigen n-3 Fettsäuren. Studien mit Diabetikern zu den Effekten von Fettfraktionen, bei gleichzeitiger Konstanz der Gesamtfettzufuhr, wären hier insbesondere wünschenswert.

5.7 Literatur

Cantwell MM. Assessment of individual fatty acid intake. *Proc Nutr Soc* 2000; 59: 187-91

Diabetes Prevention Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with life-style intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403

Eriksson KF, Lindgarde F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise: the 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia* 1991; 34: 891-8

Feskens EJ, Virtanen SM, Räsänen L et al. Dietary factors determining diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1995; 18: 1104-12

Friedberg CE, Janssen MJ, Heine RJ, et al. Fish oil and glycemic control in diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Care* 1998; 21: 494-500

Garg A. High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 577S-82S

Harding AH, Day NE, Khaw KT et al. Dietary fat and the risk of clinical type 2 diabetes. The European Prospective Investigation of Cancer-Norfolk Study. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 73-82

Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4 – 7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992; 15: 815-9

Hauner H, Köster I, von Ferber L. Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland 1998-2001. Sekundärdatenanalyse einer Versichertenstichprobe der AOK Hessen/KV Hessen. *Dtsch Med Wschr* 2003; 128: 2632-6

Heine RJ, Mulder C, Popp-Snijders C, et al. Linoleic-acid-enriched diet: long-term effects on serum lipoprotein and apolipoprotein concentrations and insulin sensitivity in noninsulin-dependent diabetic patients. *Am J Clin Nutr* 1989; 49: 448-56

Hu FB, van Dam RM, Liu S. Diet and risk of type II diabetes: the role of types of fat and carbohydrate. *Diabetologia* 2001; 44: 805-17

Janka HU, Redaelli M, Gandjour A et al. Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland. In: Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG. Scherbaum WA, Lauterbach KW, Renner R (Hrsg.). 1. Auflage. Deutsche Diabetes-Gesellschaft 2000

Kerner W, Fuchs C, Redaelli M et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. In: Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG. Scherbaum WA, Lauterbach KW, Joost HG (Hrsg.). 1. Auflage. Deutsche Diabetes-Gesellschaft 2001

Laaksonen DE, Lakka TA, Lakka HM et al. Serum fatty acid composition predicts development of impaired fasting glycaemia and diabetes in middle-aged men. *Diabet Med* 2002; 19: 456-64

5 Fettkonsum und Prävention des Typ 2 Diabetes mellitus

- Lichtenstein AH, Schwab US. Relationship of dietary fat to glucose metabolism. *Atherosclerosis* 2000; 150: 227-43
- Lindström J, Peltonen M, Eriksson JG et al. High-fibre, low-fat diet predicts long-term weight loss and decreased type 2 diabetes risk: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetologia* 2006; 49: 912-20
- Lovejoy JC, Smith SR, Champagne CM et al. Effects of diets enriched in saturated (palmitic), monounsaturated (oleic), or trans (elaidic) fatty acids on insulin sensitivity and substrate oxidation in healthy adults. *Diabetes Care* 2002; 25: 1283-8
- Manco M, Calvani M, Mingrone G. Effects of dietary fatty acids on insulin sensitivity and secretion. *Diabetes Obes Metab* 2004; 6: 402-13
- Montori VM, Farmer A, Wollan PC, et al. Fish oil supplementation in type 2 diabetes: a quantitative systematic review. *Diabetes Care* 2000; 23: 1407-15
- Marshall JA, Hoag S, Shetterly S, Hamman RF. Dietary fat predicts conversion from impaired glucose tolerance to NIDDM – The San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes Care* 1994; 17: 50-6
- Meyer KA, Kushi LH, Jacobs DR, Folsom AR. Dietary fat and incidence of type 2 diabetes in older Iowa women. *Diabetes Care* 2001; 24: 1528-35
- Nettleton JA, Katz R. N-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in type 2 diabetes: a review. *J Am Diet Assoc* 2005; 105: 428-40
- Pan XR, Li GW, Hu YH et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the DaQing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 537-45
- Pegorier JP, Le May C, Girard J. Control of gene expression by fatty acids. *J Nutr* 2004; 134: 2444S-9S
- Rathmann W, Haastert B, Icks A et al. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany. Target population for effective screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia* 2003; 46: 182-9
- Riccardi G, Giacco R, Rivellese AA. Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. *Clin Nutr* 2004; 23: 447-56
- Rivellese AA, Lilli S. Quality of dietary fatty acids, insulin sensitivity and type 2 diabetes. *Biomed Pharmacother* 2003; 57: 84-7
- Salmeron J, Hu FB, Manson JE et al. Dietary fat and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 1019-26
- Schulze MB, Hu FH. Primary prevention of diabetes: what can be done and how much can be prevented? *Annu Rev Public Health* 2005; 26: 445-67
- Soinio M, Laakso M, Lehto S et al. Dietary fat predicts coronary heart disease events in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 619-24
- Song Y, Manson JE, Buring JE, Liu S. A prospective study of red meat consumption and type 2 diabetes in middle-aged and elderly women: the Women's Health Study. *Diabetes Care* 2004; 27: 2108-15
- Summers LK, Fielding BA, Bradshaw HA et al. Substituting dietary saturated fat with polyunsaturated fat changes abdominal fat distribution and improves insulin sensitivity. *Diabetologia* 2002; 45: 369-77
- Swinburn BA, Metcalf PA, Ley SJ. Long-term (5-year) effects of a reduced-fat diet intervention in individuals with glucose intolerance. *Diabetes Care* 2001; 24: 619-24
- Tanasescu M, Cho E, Manson JE, et al. Dietary fat and cholesterol and the risk of cardiovascular disease among women with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 999-1005
- Tuomilehto J, Lindstrom L, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-50
- van Dam RM, Willett WC, Rimm EB, et al. Dietary fat and meat intake in relation to risk of type 2 diabetes in men. *Diabetes Care* 2002; 25: 417-24
- Vessby B, Aro A, Skarfors E et al. The risk to develop NIDDM is related to the fatty acid composition of the serum cholesterol esters. *Diabetes* 1994; 43: 1353-7
- Vessby B. Dietary fat and insulin action in humans. *Br J Nutr* 2000; 83 Suppl 1:S91-S96

5 Fettkonsum und Prävention des Typ 2 Diabetes mellitus

Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K et al. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women. *Diabetologia* 2001; 44: 312-9

Wang L, Folsom AR, Zheng ZJ, et al. Plasma fatty acid composition and incidence of diabetes in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 91-8

5.8 Anlage: Studien zum Konsum von Fett bzw. Fettsäuren und Typ 2 Diabetes mellitus**Meta-Analysen von randomisierten klinischen Studien (EK Ia)**

Autor, Jahr	Art der Studie	Erfasster Veröffentlichungszeitraum/Suche in/Berücksichtigte Studientypen	Modell	Geschlecht, Alter	Breite der Exposition/ Anzahl der untersuchten Kategorien	Ergebnis	Anmerkungen
Garg, 1998	Meta-Analyse Sekundärprävention	Keine Angabe/medizinische Literatur/ Randomisierte, kontrollierte Studien mit Cross-over Design zur Frage der Auswirkung von MUFA und Kohlenhydraten bei Personen mit Typ 2 Diabetes mellitus; nur isokalorische Studien mit Gewichtskonstanz 10 Studien identifiziert, 2-6 Wochen Dauer der Intervention	Gewichtung der Studien nach Varianz nach Follmann	Frauen und Männer, keine Angaben zum Alter	in kohlenhydratreicher Diät: 7-13 % MUFA, 49-60 % KH In MUFA-reicher Diät: 22-32 % MUFA, 35-40 % KH	Nüchtern-Blutglucose: -0,23 mmol/l (95% CI: -0,39 bis 0,06 mmol/l) Nüchtern-Insulin: -2,4 pmol/l (95% CI: -6,1 bis 1,2 pmol/l)	Auch Effekte auf Lipide beschrieben
Friedberg et al. 1998	Meta-Analyse Sekundärprävention	Keine Angabe/Medline, Excerpta Medica und Current Contents/ Randomisierte, kontrollierte, doppelt-geblindete als auch nicht-randomisierte, unkontrollierte, offene Interventionsstudien zu Fischöl-Supplementierung in Diabetikern (Typ 1 und 2) 26 Studien identifiziert, davon 14 mit Typ 2 Diabetikern (7 randomisierte, kontrollierte Studien)	Gewichtung der Studien nach Studiengröße	Frauen und Männer, mittleres Alter in den Studien 48-64 Jahre	Dosis EPA/DHA in Studien: 0,69/0,20 g/d bis 4,50/3,00 g/d Placebo Olivenöl oder Sonnenblumenöl (1,7-15 g/d)	Nüchtern-Blutglucose: +0,43 (95% CI: 0,00 bis 0,87; p=0,06) HbA1c: 0,14 (95% CI: -0,41 bis 0,68; p=)	Vermischung von Effektschätzungen aus randomisierten kontrollierten Studien (Vergleich zwischen Intervention und Placebo) und nicht-randomisierten unkontrollierten Studien (Differenz Ende-Basis)
Montori et al. 2000	Meta-Analyse Sekundärprävention	1966-1998/Medline, Embase, Lilacs, Science Citation Index, Cochrane Controlled Trials Register Randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien zu Fischöl und n-3 Fettsäuren bei Typ 2 Diabetikern 18 Studien identifiziert, davon 12 mit Angaben zu Nüchtern-Glucose und 11 zu HbA _{1c} ; 2-24 Wochen Dauer der Intervention	Modell mit zufälligen Effekten	Vorwiegend Männer, mittleres Alter in den Studien 51-65 Jahre	Dosis EPA/DHA in Studien: 1,1/0,3 g/d bis 5,2/4,8 g/d Placebo Oliven-, Sonnenblumen-, Leinsamen- oder Maisöl	Nüchtern-Blutglucose: 0,26 (95% CI: -0,08 bis 0,61) HbA1c: 0,15 (95% CI: -0,08 bis 0,37)	Auch Effekte auf Lipide beschrieben

5 Fettkonsum und Prävention des Typ 2 Diabetes mellitus

Interventionsstudien, randomisiert (EK Ib)

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Probanden	Geschlecht, Alter	Intervention	Ergebnis	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung an Confounder /Stratifizierung	Anmerkungen
Interventionsstudien zum klinischen Endpunkt								
Swinburn et al., 2001, Neuseeland	Interventionsstudie, randomisiert Dauer der Intervention 1 Jahr, weitere 4 Jahre Nachbeobachtung Primärprävention	176 Teilnehmer mit Glucoseintoleranz (Glucosespiegel nach Belastung oder nüchtern erhöht), z.T. bereits mit Diabetes	Männer und Frauen, > 40 Jahre	1) Beratung zur Einhaltung einer Diät mit reduziertem Fettgehalt 2) gewohnte Kost	Ernährung nach 1 Jahr: Anteil En% aus Fett: 1) 25,9 % (-8,7 %) 2) 33,8 % (-2,3 %) Veränderung der Energiezufuhr nach 1 Jahr: 1) -362 kcal 2) -59 kcal Nach 1 Jahr: Glucose-Toleranz-Status in Gruppe 1) signifikant höher Anteil der Teilnehmer mit Diabetes oder verminderter Glucosetoleranz 1) 47 % 2) 67 % Nach 2, 3, 5 Jahren: Kein Unterschied zwischen Gruppen 1) u. 2)	Unterschied zwischen Gruppen: < 0,0001 0,016 0,015 < 0,05 (zwischen Gruppen)	Alter, Geschlecht, ethnische Gruppe, Messwert zu Beginn	
Tuomi-lehto et al. 2001, Finnland	Finnish Diabetes Prevention Study, Interventionsstudie, randomisiert, kontrolliert Dauer der Intervention im Mittel 3,2 Jahre Primärprävention	522 Teilnehmer mit Übergewicht (mittlerer BMI 31) und verminderter Glucosetoleranz	172 Männer + 350 Frauen, 40-65 Jahre	1) Multiple Intervention: Individuelle Beratung zur Gewichtsreduktion, Senkung der Zufuhr an Fett (< 30 En%) und SFA (<10 En%), Steigerung von Ballaststoffzufuhr und Bewegung 2) keine Beratung in der Kontrollgruppe	Kumulative Diabetes-Inzidenz nach 4 Jahren: 1) 11 % (95 % CI: 6-15%) 2) 23 % (95 % CI: 17-29 %) Diabetes-Risiko in Gruppe 1) um 58 % niedriger als in Gruppe 2) (Hazard ratio 0,4; 95 % CI: 0,3-0,7) Netto-Gewichtsabnahme (kg) nach 2 Jahren: 1) 3,5 ± 5,5 2) 0,8 ± 4,4	<0,001 <0,001 (zwischen Gruppen)	Für Subanalysen Stratifizierung nach Geschlecht, Erfolg der Umsetzung der in Beratung vorgegebenen Ziele, BMI	

5 Fettkonsum und Prävention des Typ 2 Diabetes mellitus

Interventionsstudien, randomisiert (EK Ib) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Probanden	Geschlecht, Alter	Intervention	Ergebnis	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung an Confounder /Stratifizierung	Anmerkungen
Interventionsstudien zum klinischen Endpunkt								
Diabetes Prevention Program Research Group, 2002, USA	Interventionsstudie, multizentrisch, randomisiert Dauer der Intervention: im Mittel 2,8 Jahre (Maximum 4 Jahre) Primärprävention	3234 Teilnehmer ohne Diabetes, aber mit erhöhtem Nüchtern-glucose-spiegel	3234 Männer und Frauen, im Mittel 50 Jahre	1) Placebo + „standard lifestyle recommendation“ (u.a. National Cholesterol Education Program Step 1 diet) 2) Metformin+ „standard lifestyle recommendation“ 3) Lebensstil-intervention: Gewichts-senkung von > 6 % durch energie- und fettreduzierte Diät + umfangreiches Bewegungsprogramm, hierzu intensive individuelle Beratung	Senkung der Diabetesinzidenz um 2) 31 % (17-43 %) 3) 58 % (48-66 %) i. Vgl. zu Placebo; Inzidenz in Gruppe 3) um 39 % (24-51 %) unter der in Gruppe 2) Diabetesinzidenz: 1) 11/100 Personenjahre 2) 7,8/100 Personenjahre 3) 4,8/100 Personenjahre	<0,05 <0,05 <0,05		Ähnliche Ergebnisse auch nur für Gruppe der Weißen (55 % des Kollektivs) Keinerlei Angabe zu Art der diätetischen Intervention in Gruppe 3), auch nicht im Protokoll zur Studie (Internet)

5 Fettkonsum und Prävention des Typ 2 Diabetes mellitus

Interventionsstudien, randomisiert (EK Ib) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Probanden	Geschlecht, Alter	Intervention	Ergebnis	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung an Confounder /Stratifizierung	Anmerkungen
Interventionsstudien zum klinischen Endpunkt								
Heine et al. 1989	Interventionsstudie, randomisiert, cross-over Sekundärprävention	17 Teilnehmer mit Typ 2 Diabetes	8 Frauen + 9 Männer, <70 Jahre, kein Insulin, BMI 20-34	30 Wochen, Austausch von Linolsäurehaltigen Lebensmitteln durch Lebensmittel mit hohem Anteil an SFA 1) Diät mit niedrigem P:S-Quotient (0,3), ca. 39 % Fett 2) Diät mit hohem P:S-Quotient (1,0), ca. 38 % Fett	Insulinsensitivität gemessen als metabolische Clearance-Rate von Glucose während aufeinanderfolgender Glucose-Insulin-Infusionen: 50 (mU Insulin/ kg*h): 1) 3,7; 2) 4,9 150 (mU Insulin/ kg*h): 1) 9,7; 2) 10,2 500 (mU Insulin/ kg*h): 1) 15,4; 2) 15,5 Nüchtern-Blutglucose (mmol/l): 1) 10,8; 2)10,5 HbA1c (%): 1) 9,2; 2) 9,2 Anstieg als Reaktion auf standardisierte flüssige Mahlzeit nach Interventionszeitraum von: Glucose (mmol*I ⁻¹ *min ⁻¹): 1) 577; 2) 597 Insulin (mU*I ⁻¹ *min ⁻¹): 1) 5199; 2) 4531 C-Peptid (mmol*I ⁻¹ *min ⁻¹): 1) 169; 2) 175	<0,05 n.s. n.s. n.s. n.s. n.s.		Auch Effekt auf verschiedene Blutlipidparameter untersucht

5 Fettkonsum und Prävention des Typ 2 Diabetes mellitus

Interventionsstudien, randomisiert (EK Ib) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Probanden	Geschlecht, Alter	Intervention	Ergebnis	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung an Confounder /Stratifizierung	Anmerkungen
Interventionsstudien zu klinischen Parametern								
Lovejoy et al., 2002, USA	2 Interventionsstudien, eine davon randomisiert, cross-over und hier zitiert Sekundärprävention	30 Teilnehmer mit Typ 2 Diabetes, BMI 20-40	13 Männer + 17 Frauen, 30-65 Jahre	4 Diäten jeweils für 4 Wochen, mind. 2 Wo Zeit zwischen den Diätphasen 1) 37 En% Fett, 10 % aus Mandeln 2) 25 En% Fett, 10 % aus Mandeln 3) 37 En% Fett, 10 % aus Oliven- oder Rapsöl 4) 25 En% Fett, 10 % aus Oliven- oder Rapsöl	kein separater Einfluss von Fettquelle (Mandeln oder Öl) bzw. Fettmenge (37 vs. 25 En%) auf Nüchtern- und 2h-Glucosespiegel bzw. Nüchtern- und 2h-Insulinspiegel oder HbA _{1c}			
Summers et al., 2002, UK	Interventionsstudie, randomisiert, cross-over Dauer der Intervention: 2 x 5 Wochen Primär- und Sekundärprävention	17 Teilnehmer, davon 6 mit Typ 2 Diabetes, 6 Normalgewichtige ohne Diabetes (BMI <27), 5 Übergewichtige mit Diabetes (BMI >30)	Frauen und Männer, mittleres Alter (50-55 Jahre), Gruppen gematcht bzgl. Alter und Geschlecht	1) Diät mit hohem Anteil ges. FS (im Mittel 59 g/d bei 117 g/d Gesamtfett) 2) Diät mit hohem Anteil von PUFA, (22 g/d bei 80 g/d Gesamtfett), beide nicht energiereduziert	Insulinsensitivität ($\mu\text{mol} \cdot \text{l} / \text{mU} \cdot \text{kg} \cdot \text{min}$) 1) $0,51 \pm 0,35$ 2) $0,64 \pm 0,43$ (d. h.: erhöhte Sensitivität in PUFA-Gruppe); aber: kein Unterschied mehr nach Stratifizierung nach Geschlecht bzw. Gruppen mit/ohne Diabetes bzw. Übergewicht	0,02	Geschlecht, BMI, Typ 2 Diabetes	Auch Effekt auf verschiedene Blutlipidparameter untersucht

5 Fettkonsum und Prävention des Typ 2 Diabetes mellitus

Interventionsstudien, nicht-randomisiert (EK Ic)

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Probanden	Geschlecht, Alter	Intervention	Ergebnis	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung an Confounder/Stratifizierung	Anmerkungen
Interventionsstudien zum klinischen Endpunkt								
Eriksson und Lindgärde 1991, Schweden	Interventionsstudie, nicht randomisiert Dauer der Intervention 6 Jahre Primär- und Sekundärprävention	41 Teilnehmer mit Typ 2 Diabetes und 260 Teilnehmer mit Glucoseintoleranz	Männer, 47-49 Jahre	1) Diabetes-Interventionsgruppe (n = 41) und 2) IGT-Interventionsgruppe (n = 181): Beratung und Anleitung zu Diät und körperlicher Aktivität (je 6 Monate), danach selbständige Fortführung 3) IGT-Kontrollgruppe (n = 79): Keine direkte Beratung und Anleitung	53,8 % der Diabetes-Interventionsgruppe in Remission (keine diagnostischen Blutglucosespiegel bei Follow-up) Diabetesinzidenz in IGT-Gruppen: 2) 10,6 % 3) 28,6 % RR: 0,37 (0,20-0,68)	< 0,003		IGT-Kontrollgruppe beinhaltete u.a. Personen, die nicht an der Intervention teilnehmen wollten
Pan et al. 1997, China	Interventionsstudie, randomisiert für Klinik (nicht Individuen) Dauer der Intervention 6 Jahre Primärprävention	577 Teilnehmer mit Glucoseintoleranz	Männer und Frauen, > 25 Jahre (45 im Mittel)	1) Beratung zur Einhaltung einer Diät mit 25-30 % Fett, 10-15 % Protein und 55-65 % Kohlenhydraten; Ziel der Energiereduzierung in Personen mit BMI > 25; individuelle Ziele für Getreideprodukte, Gemüse, Fleisch, Milch und Öle 2) Kontrollgruppe: generelle Beratung, keine individuelle	Diabetes Inzidenz (pro 100 Personenjahre) signifikant geringer in Interventionsgruppe (10,0; 95% CI: 7,5-12,5) als in Kontrollgruppe (15,7; 95% CI: 12,7-18,7)	< 0,05	Klinik, Gewicht zu Beginn	Neben der Diätgruppe wurden zwei weitere Interventionsarme untersucht (Aktivität und Diät + Aktivität), mit ähnlichen Risikosenkungen

5 Fettkonsum und Prävention des Typ 2 Diabetes mellitus

Kohortenstudien (EK IIb)

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Kohorte	Geschlecht, Alter	Abschätzung der Exposition/ Zahl der Items in Fragebogen	Relatives Risiko (95% CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung an Confounder/ Stratifizierung	Anmerkungen
Marshall et al. 1994, USA	San Luis Valley Diabetes Study, Kohortenstudie, Beobachtungsdauer 11-40 Monate 20 inzidente Fälle	134 Teilnehmer mit verminderter Glucosetoleranz nach WHO-Kriterien, ca. 50 % lateinamerikanischer Herkunft	Männer und Frauen, mittleres Alter 59 Jahre	24-h Diet recall	Personen, die am Beobachtungsende NIDDM (n = 20) zeigen, weiterhin IGT haben (n = 43), oder zu normaler Glucosetoleranz zurückkehrten (n = 60), hatten zu Beginn Zufuhr von: - Gesamtfett (43,4 %, 40,6 %, 38,9 %) - SFA (16,1 %, 14,6 %, 14,0 %) - MUFA (17,1 %, 16,3 %, 14,9 %) - PUFA (7,5 %, 6,8 %, 7,0 %) Regressionsanalyse zu Risikofaktoren für NIDDM: Gesamtfett (pro 40 g/d Anstieg der Zufuhr) OR=7,4 (95 % CI, 1,3-40,6)	0,02 0,06 0,03 0,74	Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit Wie oben + Energiezufuhr, Fettsucht, Nüchtern-glucose- und Insulinspiegel, 1h-Insulinspiegel	Fetzzufuhr insgesamt auf hohem Niveau zu Beginn
Vessby et al. 1994, Schweden	Kohortenstudie, Beobachtungsdauer 10 Jahre, 75 inzidente Fälle	1828 mit normaler Glucosetoleranz	Männer, 50 Jahre	Fettsäureprofil in Serum-Cholesterolemie und Triglyceriden	Dihomo- γ -Linolensäure signifikant mit erhöhtem Risiko assoziiert (OR: 1,50)	0,0049	BMI, Blutglucose, Insulin, Insulin Peak, Insulin Index, Triglyceride, systolischer und diastolischer Blutdruck	
Feskens et al. 1995, Niederlande	Kohortenstudie, Teil der Seven-Countries Study, Beobachtungsdauer 20 Jahre, 46 inzidente Fälle	338 Teilnehmer, finnische und niederländische Kohorte der Seven-Countries Study	Männer mittleren Alters	Cross-check dietary history Methode	Männer mit neu diagnostiziertem Diabetes am Beobachtungsende (n = 46) i. Vgl. zu Männern mit normaler Glucosetoleranz (n = 241) hatten vor 20 Jahren höhere Zufuhr von: Gesamtfett (41,2 % vs. 38,7%) SFA (21,6 % vs. 20,1 %) MUFA (14,5 % vs. 13,6 %) PUFA (4,3 % vs. 4,2 %)	<0,05 <0,05 <0,05 0,81	Alter, Kohorte	Fetzzufuhr insgesamt auf hohem Niveau

5 Fettkonsum und Prävention des Typ 2 Diabetes mellitus

Kohortenstudien (EK IIb) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Kohorte	Geschlecht, Alter	Abschätzung der Exposition/ Zahl der Items in Fragebogen	Relatives Risiko (95% CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung an Confounder/ Stratifizierung	Anmerkungen
Salmeron et al., 2001, USA	Nurses' Health Study, Kohortenstudie, Beobachtungsdauer 14 Jahre, 2507 inzidente Fälle	84204 Teilnehmerinnen	Frauen, 34-59 Jahre bei Studienbeginn	FFQ, semiquantitativ, 61 bzw. 116 Lebensmittel	<p>Multivariates RR der Diabetes-Inzidenz:</p> <p><u>Gesamtfett:</u> 28,9 En% (Median): 1,0 (Ref.) 33,9 En%: 0,87 (0,77-1,00) 37,2 En%: 1,01 (0,88-1,15) 40,6 En%: 0,97 (0,85-1,10) 46,1 En%: 0,97 (0,85-1,11)</p> <p><u>SFA:</u> 10,7 En% (Median): 1,0 (Ref.) 12,8 En%: 0,97 (0,83-1,12) 14,3 En%: 0,96 (0,81-1,14) 16,0 En%: 1,03 (0,86-1,24) 18,8 En%: 0,99 (0,80-1,21)</p> <p><u>MUFA:</u> 10,9 En% (Median): 1,0 (Ref.) 13,1 En%: 1,07 (0,91-1,25) 14,6 En%: 1,05 (0,88-1,26) 16,3 En%: 1,02 (0,83-1,25) 19,3 En%: 1,06 (0,84-1,33)</p> <p><u>PUFA:</u> 2,9 En% (Median): 1,0 (Ref.) 3,4 En%: 0,86 (0,76-0,97) 4,1 En%: 0,77 (0,67-0,88) 4,8 En%: 0,75 (0,65-0,86) 6,2 En%: 0,75 (0,65-0,88)</p> <p><u>trans FS:</u> 1,3 En% (Median): 1,0 (Ref.) 1,7 En%: 1,12 (0,97-1,29) 2,0 En%: 1,18 (1,02-1,37) 2,4 En%: 1,14 (0,97-1,34) 2,9 En%: 1,31 (1,10-1,56)</p>	<p>0,96</p> <p>0,98</p> <p>0,51</p> <p>0,0002</p> <p>0,02</p>	Alter, BMI, Rauchen, familiäre Vorgeschichte, Aufnahme von Alkohol, Protein, Gesamtenergie, körperliche Aktivität, 2-Jahres-Intervalle, andere Fette in der Ernährung	Frühere Publikation nach 6 Jahren Follow-up: Am J Clin Nutr 1992;55:1018-1023 Titel: Diet and risk of clinical diabetes in women; Auswertung unter Berücksichtigung von Lebensstilfaktoren und Bildung von Risikogruppen: Hu et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. N Engl J Med 2001;345:790-797

5 Fettkonsum und Prävention des Typ 2 Diabetes mellitus

Kohortenstudien (EK IIb) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Kohorte	Geschlecht, Alter	Abschätzung der Exposition/ Zahl der Items in Fragebogen	Relatives Risiko (95% CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung an Confounder/ Stratifizierung	Anmerkungen
Laaksonen et al., 2002, Finnland	Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study, Kohortenstudie, Beobachtungsdauer 4 Jahre, 56 inzidente Fälle IFG, 34 Fälle Typ 2 Diabetes	895 Teilnehmer, normoglykämisch	895 Männer, mittleres Alter	4-Tage-Ernährungsprotokoll	<p>Personen, die am Beobachtungsende NIDDM (n = 34), IFG (n = 56), oder NGT (n = 805) haben, hatten zu Beginn Zufuhr von:</p> <p><u>Gesamtfett</u>: 34,7; 34,2; 33,7 En% <u>SFA</u>: 17,4; 17,3; 17,1 En% <u>MUFA</u>: 12,3; 12,0; 11,8 En% <u>PUFA</u>: 5,0; 5,0; 4,8 En%</p> <p>Personen, die am Beobachtungsende NIDDM, IFG, oder NGT haben, hatten zu Beginn Anteile an Fettsäuren im Serum von:</p> <p><u>Linolsäure (unverestert)</u>: 18,7; 18,9; 20,5 % <u>Linolsäure (verestert)</u>: 27,5; 27,8; 28,6 %</p> <p>Risiko der Entwicklung eines Diabetes/einer verminderten Glucosetoleranz mit Gehalt nicht-veresterter Linolsäure im Blut assoziiert (OR ca. 0,5 für extreme Terzile)</p> <p>Kein signifikanter Einfluss anderer unveresterter oder veresterter Fettsäuren auf Diabetesrisiko nach multivariater Adjustierung</p>	<p>0,49 0,89 0,45 0,37</p> <p>0,001 0,028</p> <p><0,05</p>	Alterskategorie, BMI, Vorliegen von KHK, Einnahme blutdrucksenkender Medikation, Rauchen, Alkoholzufuhr, Blutdruck, Sport, Blutfette und Blutzucker zu Beginn	Auch Anstieg des Nüchtern-Blutzuckers bzw. -Insulins über 4 Jahre in Abhängigkeit der Fettsäurezusammensetzung beschrieben

5 Fettkonsum und Prävention des Typ 2 Diabetes mellitus

Kohortenstudien (EK IIb) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Kohorte	Geschlecht, Alter	Abschätzung der Exposition/ Zahl der Items in Fragebogen	Relatives Risiko (95% CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung an Confounder/ Stratifizierung	Anmerkungen
van Dam et al. 2002, USA	Health Professionals Follow-up Study, Kohortenstudie, Beobachtungsdauer 12 Jahre, 1321 inzidente Fälle	42504 Gesunde (kein Diabetes, KHK, Krebs)	Männer, 40-75 Jahre	FFQ, semiquantitativ, 131 Lebensmittel	<p>Multivariates RR der Diabetes-Inzidenz (Quintil 5/Quintil 1):</p> <p><u>Gesamtfett:</u> 24 En% (Median): 1,0 (Ref.) 29 En%: 0,99 (0,81–1,21) 32 En%: 1,14 (0,94–1,39) 35 En%: 1,00 (0,82–1,22) 39 En%: 0,97 (0,79–1,18)</p> <p><u>SFA:</u> 7,6 En% (Median): 1,0 (Ref.) 9,6 En%: 1,20 (0,98–1,46) 11 En%: 1,12 (0,92–1,38) 12 En%: 1,22 (1,00–1,49) 14 En%: 0,97 (0,79–1,20)</p> <p><u>MUFA (Ölsäure):</u> 8,0 En% (Median): 1 (Ref.) 10 En%: 1,02 (0,84–1,24) 11 En%: 1,09 (0,90–1,32) 12 En%: 1,09 (0,90–1,33) 14 En%: 0,93 (0,76–1,14)</p> <p><u>Linolsäure:</u> 3,5 En% (Median): 1,0 (Ref.) 4,4 En%: 0,99 (0,83–1,18) 4,9 En%: 1,03 (0,86–1,23) 5,6 En%: 1,06 (0,89–1,26) 6,8 En%: 0,89 (0,74–1,06)</p> <p><u>α-Linolensäure:</u> 321 mg/d (Median): 1,0 (Ref.) 396 mg/d: 1,03 (0,86–1,23) 458 mg/d: 1,10 (0,92–1,31) 533 mg/d: 1,00 (0,84–1,20) 671 mg/d: 0,93 (0,78–1,11)</p> <p><u>langkettige n-3 Fettsäuren:</u> 80 mg/d (Median): 1,0 (Ref.) 155 mg/d: 1,01 (0,85–1,19) 250 mg/d: 0,95 (0,79–1,13) 350 mg/d: 1,05 (0,88–1,25) 570 mg/d: 1,01 (0,84–1,21)</p>	<p>0,63 (Trend)</p> <p>0,47 (Trend)</p> <p>0,53 (Trend)</p> <p>0,27 (Trend)</p> <p>0,27 (Trend)</p> <p>0,81 (Trend)</p>	Alter, Energiezufuhr, BMI, Aktivität, Rauchen, Alkohol, Hypercholesterolemia, Hypertonie, familiäre Belastung, Ballaststoffe und Magnesium	

5 Fettkonsum und Prävention des Typ 2 Diabetes mellitus

Kohortenstudien (EK IIb) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Kohorte	Geschlecht, Alter	Abschätzung der Exposition/ Zahl der Items in Fragebogen	Relatives Risiko (95% CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung an Confounder/ Stratifizierung	Anmerkungen
Fortsetzung van Dam et al. 2002, USA					<p><u>trans-Fettsäuren:</u> 0.7 En% (Median): 1,0 (Ref.) 1.0 En%:0,95 (0,79–1,15) 1.3 En%:0,93 (0,77–1,12) 1.5 En%:0,91 (0,75–1,11) 2.0 En%:0,90 (0,74–1,10)</p> <p>RR Q5/Q1 α-Linolensäure bei Personen mit BMI<25: 0,53 (0,33–0,85); bei Personen mit Alter <65: 0,74 (0,60–0,92)</p>	<p>0,33 (Trend)</p> <p>0,006 (Trend)</p> <p>0,01 (Trend)</p>		
Soinio et al. 2003, Finnland,	Kohortenstudie, Beobachtungsdauer 7 Jahre, 65 inzidente letale KHK Fälle, 117 inzidente letale und nicht letale KHK Fälle Sekundärprävention	661 Teilnehmer	Männer und Frauen mit Typ 2 Diabetes, 45-64 Jahre	FFQ, 53 Lebensmittel	<p>Unadjustierte Mittelwerte der Nährstoffaufnahme für letale KHK Fälle und Nicht-Fälle: Männer: <u>Gesamtfett:</u>38,9, 39,6 (En%) <u>SFA:</u> 19,7, 19,8 (En%) <u>PUFA:</u> 4,3, 5,0 (En%) <u>PS-Ratio:</u> 0,23, 0,27</p> <p>Frauen: <u>Gesamtfett:</u> 36,3, 39,3 (En%) <u>SFA:</u> 18,6, 20,1 (En%) <u>PUFA:</u> 4,3, 4,6 (En%) <u>PS-Quotient:</u> 0,25, 0,24</p> <p>Multivariates RR der KHK-Inzidenz für Terzile 3 vs. 1 des <u>PS-Quotient:</u> Männer : Fatale KHK: 2,45 (1,01-5,93) Fatale und nicht-letale KHK: 1,34 (0,76-2,35) Frauen : Fatale KHK: k.A. Fatale und nicht-letale KHK: k.A.</p>	<p>n.s.</p> <p>n.s.</p> <p>0,071</p> <p>n.s.</p> <p>0,016</p> <p>0,088</p> <p>0,178</p> <p>n.s.</p> <p>0,048</p> <p>0,313</p> <p>n.s.</p> <p>n.s.</p>	Alter, Diabetesdauer, Gesamtcholesterol, HDL, Triglyzeride, Rauchen, Hypertonie, BMI, Bluglucose/ HbA _{1c} , Wohnort, Diabetestherapie	

5 Fettkonsum und Prävention des Typ 2 Diabetes mellitus

Kohortenstudien (EK IIb) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Kohorte	Geschlecht, Alter	Abschätzung der Exposition/ Zahl der Items in Fragebogen	Relatives Risiko (95% CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung an Confounder/ Stratifizierung	Anmerkungen
Wang et al. 2003, USA	ARIC, Kohortenstudie, Beobachtungsdauer 9 Jahre, 252 inzidente Fälle	2909 Teilnehmer	Männer und Frauen, 45-64 Jahre	Fettsäurenprofil in Plasma-Cholesterolester und -phospholipiden	Multivariates RR der Diabetesinzidenz für Quintile (Risikoerhöhend:+, Risikosenkung: -): <u>Cholesterolester:</u> SFA: Risikoerhöhend MUFA: +/- PUFA: +/- Linolsäure: Risikosenkung α -Linolensäure: +/- Dihomo- γ -Linolensäure: Risikoerhöhend <u>Phospholipide:</u> SFA: Risikoerhöhend MUFA: Risikosenkung PUFA: +/- Linolsäure: Risikosenkung α -Linolensäure: Risikosenkung Dihomo- γ -Linolensäure: +/-	0,0013 n.s. n.s. 0,0098 n.s. 0,007 n.s. 0,0451 n.s. 0,0125 0,0263 n.s.	Alter, Geschlecht, BMI, WHR, rauchen, Alkohol, Sport, Bildung, familiäre Belastung	
Harding et al., 2004, UK	EPIC-Norfolk Study, Kohortenstudie, Beobachtungsdauer 3-7 Jahre, 414 inzidente Fälle	23631 Teilnehmer	Männer und Frauen, 40-78 Jahre	Semiquantitativer FFQ, k.A.	OR für Erhöhung des P:S-Quotienten um 0,22 und Inzidenz von Typ-2-Diabetes: unadjustiert: 0,84 (0,75-0,94) adjustiert für Alter: 0,87 (0,78-0,98) + Geschlecht: 0,88 (0,79-0,99) + fam. Vorbelastung, Rauchen, körperl. Aktivität: 0,89 (0,79-0,99) + Zufuhr an Gesamtfett, Protein, Alkohol: 0,88 (0,78-0,99) + BMI, WHR: 0,91 (0,81-1,03) RR für Gesamtfett: RR: 1,00; 95 % CI: 0,98-1,02	n.s. n.s.	Gesamtenergiezufuhr und jeweils in Ergebnis-Spalte aufgeführte Variablen	

5 Fettkonsum und Prävention des Typ 2 Diabetes mellitus

Kohortenstudien (EK IIb) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Kohorte	Geschlecht, Alter	Abschätzung der Exposition/ Zahl der Items in Fragebogen	Relatives Risiko (95 % CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung an Confounder/ Stratifizierung	Anmerkungen
Song et al., 2004, USA	Women's Health Study, Kohortenstudie, Beobachtungsdauer 9 Jahre, 1558 inzidente Fälle	37309 Teilnehmer	Frauen, ≥45 Jahre	Semiquantitativer FFQ, 131 Lebensmittel	<p>Multivariates RR der Diabetes-Inzidenz (Quintil 5/Quintil 1):</p> <p>SFA: 13,8 g/Tag (Median): 1,0 (Ref.) 17,1 g/Tag: 0,95 (0,76–1,18) 19,4 g/Tag: 0,94 (0,73–1,21) 21,8 g/Tag: 0,85 (0,64–1,13) 25,8 g/Tag: 0,89 (0,66–1,21)</p> <p>MUFA (Ölsäure): 15,1 g/Tag (Median): 1,0 (Ref.) 18,9 g/Tag: 1,01 (0,77–1,32) 21,4 g/Tag: 1,11 (0,80–1,55) 24,0 g/Tag: 1,17 (0,81–1,70) 27,9 g/Tag: 1,27 (0,85–1,91)</p> <p>n-3 Fettsäuren: 0,95 g/Tag (Median): 1,0 (Ref.) 1,17 g/Tag: 1,09 (0,92–1,29) 1,34 g/Tag: 1,06 (0,89–1,25) 1,54 g/Tag: 1,13 (0,96–1,34) 1,88 g/Tag: 1,10 (0,93–1,30)</p> <p>n-6 Fettsäuren: 7,35 g/Tag (Median): 1,0 (Ref.) 9,12 g/Tag: 1,06 (0,89–1,26) 10,5 g/Tag: 1,09 (0,91–1,31) 12,0 g/Tag: 1,04 (0,86–1,25) 14,5 g/Tag: 0,95 (0,78–1,16)</p> <p>Trans-Fettsäuren: 1,12 g/Tag (Median): 1,0 (Ref.) 1,64 g/Tag: 1,21 (1,00–1,46) 2,09 g/Tag: 1,09 (0,89–1,33) 2,65 g/Tag: 1,07 (0,87–1,32) 3,66 g/Tag: 1,03 (0,83–1,28)</p> <p>Kein signifikanter Einfluss von tierischen und pflanzlichen Fett auf Diabetesrisiko nach multivariater Adjustierung</p>	<p>n.s. (Trend)</p> <p>n.s. (Trend)</p> <p>n.s. (Trend)</p> <p>n.s. (Trend)</p> <p>n.s. (Trend)</p>	Alter, BMI, Energiezufuhr, Rauchen, Aktivität, Alkohol, familiäre Belastung, Ballaststoffe, Magnesium, glykämische Ladung und Gesamtfett	

5 Fettkonsum und Prävention des Typ 2 Diabetes mellitus

Kohortenstudien (EK IIb) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Kohorte	Geschlecht, Alter	Abschätzung der Exposition/ Zahl der Items in Fragebogen	Relatives Risiko (95% CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung an Confounder/ Stratifizierung	Anmerkungen
Tanasescu et al. 2004, USA	Nurses' Health Study, Kohortenstudie, Beobachtungsdauer 18 Jahre, 268 nichtletale Myokardinfarkte, 183 letale Myokardinfarkte und 168 Schlaganfälle Sekundärprävention	5672 Typ 2 Diabetiker	Frauen, 30-55 Jahre	FFQ, semiquantitativ, 61 bzw. 116 Lebensmittel	Multivariates RR der KHK-Inzidenz für Quintile 5 vs. 1: <u>Gesamtfett</u> : (47,0 En% vs. 29,3 En%) 1,09 (0,81-1,47) <u>SFA</u> : (19,1 En% vs. 10,8 En%) 1,29 (0,85-1,98) <u>MUFA</u> : (19,9 En% vs. 11,9 En%) 0,84 (0,53-1,34) <u>PUFA</u> : (6,5 En% vs. 2,8 En%) 0,96 (0,70-1,31) <u>Trans-FS</u> : (3 En% vs. 1,3 En%) 1,03 (0,73-1,44) <u>P:S-Quotient</u> : (0,50 vs. 0,17) 0,75 (0,55-1,02) Multivariates RR der Diabetesinzidenz für Austausch gegen Kohlenhydrate um x% d. Gesamtenergie: Gesamtfett (5%): 1,01 (0,94, 1,08) SFA (5%): 1,29 (1,02, 1,63) MUFA (5%): 0,81 (0,63, 1,04) PUFA (5%): 0,97 (0,68, 1,39) trans-FS (2%): 1,20 (0,84, 1,72) P:S-Quotient (0,1 Einheit): 0,94 (0,87, 1,01)	0,56 0,16 0,56 0,92 0,74 0,18 0,79 0,04 0,10 0,86 0,32 0,10	Alter, BMI, Rauchen, Hormonersatztherapie, familiäre Belastung, Alkohol, Energiezufuhr, Aktivität, Supplementeneinnahme, Diabetesmedikation, Ballaststoff- und Proteinzufuhr und andere Fette	
Lindström et al. 2006, Finnland	Finnish Diabetes Prevention Study, post-hoc Analyse einer Interventionsstudie als Kohortenstudie, Beobachtungsdauer 4 Jahre, 114 inzidente Fälle	500 Teilnehmer mit Übergewicht und gestörter Glucosetoleranz	Männer und Frauen, 40-64 Jahre	3-Tage Protokoll	Multivariates RR der Diabetes-Inzidenz für Quartile 4 vs. 1 der Aufnahme während Interventionsperiode: <u>Gesamtfett</u> : (>36,86 En% vs. <30,0 En%) 2,14 (1,16-3,92) <u>SFA</u> : (>16,63 En% vs. <12,14 En%) 1,73 (0,89-3,38) Nach Adjustierung für Ballaststoffe keine signifikante Assoziation für Gesamtfett (RR: 1,23; 95% CI: 0,95-1,58)	0,56 0,16	Interventionsgruppe, Geschlecht, Alter, Gewicht, Gewichtsveränderung während Nachbeobachtung, 2h-Blutglukose, Aktivität, und Aufnahme des Nährstoffs zur Basisuntersuchung	

6 Fettkonsum und Prävention der Dyslipoproteinämie

G. Wolfram und H. Boeing

6.1 Einleitung

Dyslipoproteinämien umfassen Hyper- und Hypolipoproteinämien (Schwandt et al. 2000). Gesicherte Risikofaktoren für die KHK sind eine erhöhte LDL-Cholesterol- und eine erniedrigte HDL-Cholesterolkonzentration im Plasma (Law et al. 1994, Grundy et al. 2004), während bei einer Hypertriglyceridämie das Risiko für eine KHK geringer ist (Hokanson & Austin 1996). Daher werden in dieser Leitlinie nur LDL-Cholesterol, HDL-Cholesterol und Triglyceride betrachtet. Eine weitere Subklassifizierung der Lipoproteinfraktionen ist hier nicht angezeigt, da deren genaue Bedeutung für ein Krankheitsrisiko sowie deren genetische Ursachen und die Beziehungen zwischen Genotyp und Phänotyp unzureichend geklärt sind.

Die Häufigkeit einer Hypercholesterolämie (Gesamtcholesterol > 250 mg/dl) liegt in Deutschland bei erwachsenen Männern im Alter zwischen 40 und 49 Jahren bei 40 % und steigt bis jenseits von 70 Jahren auf 45 % an (Thefeld 2000). Bei 28 % der 40- bis 49-jährigen Männer liegt der Quotient von Gesamtcholesterol zu HDL-Cholesterol in dem ungünstigen Bereich von > 5. Bei den Frauen dieser Altersgruppe liegt die Häufigkeit einer Hypercholesterolämie (Gesamtcholesterol > 250 mg/dl) bei 26 %, steigt aber in der Altersgruppe von 70 bis 79 Jahren auf 56 % an. Die 40- bis 49-jährigen Frauen haben wegen der generell höheren HDL-Cholesterolkonzentration nur in 7 % einen Quotienten von Gesamtcholesterol zu HDL-Cholesterol > 5. Lipoproteinmuster und -konzentrationen im Plasma des Menschen stehen unter dem Einfluss genetischer Determinanten, des Alters und der Ernährung. Die Ernährung kann vor allem über die Energiebilanz, die Art und Menge der Nahrungsfettsäuren und das Nahrungscholesterol die Lipoproteine im Plasma beeinflussen. Weitere die Lipoproteine im Plasma beeinflussende Nährstoffe oder Nahrungsinhaltstoffe wie z. B. Alkohol und Kohlenhydrate, Ballaststoffe oder Phytosterole werden hier nicht berücksichtigt.

Die Zufuhr von fetthaltiger Nahrung verändert in den folgenden Stunden die Konzentration und Zusammensetzung der Lipoproteine und führt zu einem diurnalen Verlauf der Lipoproteine im Plasma (Schlierf et al. 1971). Mangels mittel- bzw. langfristiger Studien zu diesem Verlauf werden in dieser Leitlinie nur die Lipoproteine im Nüchternplasma und nicht postprandial berücksichtigt.

6.2 Personen mit einem erhöhten Risiko für eine Dyslipoproteinämie

Mit zunehmendem Alter des Menschen steigt wegen einer sinkenden Aktivität des LDL-Rezeptors die Konzentration des LDL-Cholesterols im Plasma an, bei Frauen nach der Menopause noch mehr als bei Männern dieser Altersgruppe (Miller 1984; Thefeld 2000). Neben vererbten Merkmalen des Lipoproteinstoffwechsels können die erhöhte Zufuhr von Nahrungsfett und Nahrungscholesterol sowie spezielle Wirkungen einzelner Fettsäuren (s. u.) eine Dyslipoproteinämie verursachen. Eine positive Energiebilanz mit Adipositas verstärkt diese Wirkungen. Wegen der Unterschiede in den vererbten Merkmalen des Lipoproteinstoffwechsels können die Reaktionen der einzelnen Personen auf die Nahrungsfaktoren sehr unterschiedlich ausgeprägt sein (Schaefer et al. 1997; Parks & Hellerstein 2000; Masson & McNiell 2005).

Personen, in deren Familie eine primäre Dyslipoproteinämie vorliegt, haben je nach Art dieser angeborenen Störung im Lipoproteinstoffwechsel ein erhöhtes Risiko, ebenfalls diese Krankheit zu manifestieren (Schwandt & Parhofer 2006). Eine ungünstige Ernährung kann dieses erhöhte Risiko noch verstärken.

6.3 Welche Bedeutung hat der Fettkonsum für das Dyslipoproteinämierisiko?

Die quantitativ wichtigsten Einflüsse auf Lipoproteine im Plasma gehen von der Menge und der Art der Fettsäuren in der Nahrung aus. Die Einflüsse der Nahrungsfette auf die Konzentrationen der Lipoproteine im Plasma wurden in Übersichtsartikeln und Meta-Analysen wiederholt ausführlich dargestellt und werden nachfolgend beschrieben (Keys et al. 1965c; Hegsted et al. 1965; Hegsted et al. 1993; Katan et al. 1994; Kris-Etherton & Yu 1997; Kratz et al. 2002a; Wolfram 2006; Mensink et al. 2003). Die Nahrungsfettsäuren beeinflussen aber auch die Zusammensetzung, Größe und Oxidationsneigung der LDL und dadurch möglicherweise zusätzlich das Krankheitsrisiko (Kratz et al. 2002b; Kratz et al. 2002c).

6.3.1 Wirkungsmechanismen von Fettsäuren und Cholesterol in der Nahrung mit potenzieller Relevanz für eine Dyslipoproteinämie

Langkettige SFA in der Nahrung erhöhen die Konzentration von LDL-Cholesterol im Plasma durch eine verminderte Bindung und Aufnahme von LDL-Partikeln über den LDL-Rezeptor in die Zellen. Ungesättigte Fettsäuren aktivieren den LDL-Rezeptor und senken so die Konzentration von LDL-Cholesterol im Plasma (Loscalzo et al. 1987; Thronburg & Rudel 1992; Dietschy 1998, Lin et al. 2005). n-3 Fettsäuren steigern über ihren Einfluss auf Zellkernrezeptoren die Fettsäureoxidation und hemmen die Fettsäuresynthese; so senken sie die Konzentration von Triglyceriden im Plasma (Clarke 2001). Eine Erhöhung der Aufnahme von MUFA hat eine Cholesterol senkende Wirkung. Diese ist darauf zurückzuführen, dass durch

die erhöhte MUFA-Aufnahme langkettige SFA verdrängt werden und so deren Plasmacholesterolanhebende Wirkung wegfällt (Ginsberg et al. 1990). Die Ölsäure bewirkt intrazellulär eine Abnahme des regulatorischen Cholesterols und steigert auch die Aktivität des LDL-Rezeptors (Dietschy 1998). Nahrungscholesterol wirkt über die Aktivität des LDL-Rezeptors auf die Cholesterolsynthese der Hepatozyten und die Konzentration von Cholesterol im Plasma (Dawson et al. 1988). Ein Anstieg des Cholesterolgehalts der Hepatozyten bewirkt über den Anstieg von Oxisterolen eine Hemmung der LDL-Rezeptorsynthese. Dadurch wird die Aufnahme von LDL in die Zelle verlangsamt und die Konzentration von LDL-Cholesterol im Plasma steigt an. Eine individuell unterschiedliche Reaktion des Menschen auf Nahrungscholesterol wird unter anderem vom Apolipoprotein-E-Polymorphismus bestimmt (Miettinen & Kesäniemi 1989; Schaefer et al. 1997).

HDL-Cholesterol wird im Vergleich zu SFA durch MUFA gering angehoben und durch PUFA gering gesenkt. Die Wirkmechanismen sind noch nicht eindeutig geklärt. Dabei sagt die HDL-Cholesterolkonzentration wenig über die Wirksamkeit des reversen Cholesteroltransports aus (von Eckardstein et al. 2001). Darüberhinaus hat HDL-Cholesterol aber noch viele andere günstige biologische Wirkungen in der Atherogenese (Nofer et al. 2002). Ein Anstieg des Anteils von Fett in der Nahrung senkt die Triglyceride im Nüchternplasma, da die gleichzeitige Senkung der Kohlenhydratzufuhr die Triglyceridsynthese in der Leber senkt (Howell et al. 1997). Nahrungsfettsäuren begünstigen eine positive Energiebilanz und die Entstehung von Übergewicht, das zu einem Anstieg der Triglyceride und des LDL-Cholesterols sowie einer Senkung des HDL-Cholesterols führen kann (Yu-Poth et al. 1999; s. auch Kapitel „Adipositas“).

Die primären Dyslipoproteinämien, phänotypisch am häufigsten sind Typ IIa, IIb, III und kohlenhydratinduzierte Typ IV Dyslipoproteinämien, sprechen je nach dem zugrunde liegenden genetischen Defekt auf Ernährungsmaßnahmen unterschiedlich gut an (Harris 1989; Kris-Etherton & Yu 1997; Parks & Hellerstein 2000; Wolfram 2006). Die einzelnen Fettsäuren wirken bei den Patienten mit primären Dyslipoproteinämien auf die Lipoproteinfraktionen im Plasma aber prinzipiell in die gleiche Richtung wie bei den gesunden Personen.

6.3.2 Nahrungsfett und -fettsäuren und primäre Prävention der Dyslipoproteinämie

Ziel der primären Prävention bei den erblichen Dyslipoproteinämien kann nur das Hinauszögern und/oder die Abschwächung der Manifestation sein. Für gesunde Personen gilt das Ziel, das Entstehen einer umweltbedingten Dyslipoproteinämie zu vermeiden.

Einzelne Interventionsstudien oder prospektive Kohortenstudien zur langfristigen primären Prävention der primären Dyslipoproteinämien in Abhängigkeit von der Zufuhr isolierter Nahrungsfaktoren wie **Gesamtfett, gesättigte Fettsäuren, trans-Fettsäuren, einfach ungesätt-**

tigte Fettsäuren, mehrfach ungesättigte Fettsäuren, n-3 Fettsäuren und Nahrungscholesterol konnten nicht identifiziert werden. Den Einzelbetrachtungen werden Studien vorangestellt, die in einem multifaktoriellen Ansatz mit Änderungen der Fettzufuhr die primäre Prävention einer Dyslipoproteinämie zum Gegenstand haben. Diese Studienbeschreibungen sollen deutlich machen, dass letztlich die Auswirkung einer Veränderung in der Fettaufnahme auf das Lipoproteinmuster im Plasma von vielen weiteren Faktoren abhängt, die gleichzeitig mittel- oder unmittelbar Gegenstand der Intervention sein können, wie Körpergewicht, Energie- oder Ballaststoffzufuhr.

In einer Interventionsstudie mit 1 182 Schulkindern war nach Senkung der Anteile von Gesamtfett und gesättigtem Fett in der Nahrung im Verlauf von 2 Jahren in der Interventionsgruppe im Vergleich zu einer Kontrollgruppe eine signifikante positive Assoziation dieser Nahrungsfette mit Gesamt- und HDL-Cholesterol im Plasma festzustellen (Nicklas et al. 2002 EK Ib). In einer Interventionsstudie über 4,5 Jahre mit 260 Frauen im Alter von durchschnittlich 47 Jahren wurde versucht, den Anstieg des Körpergewichts und die Entwicklung einer Dyslipoproteinämie im Klimakterium zu verhindern. Die Intervention bestand in einer Reduktion des Gesamtfettanteils in der Nahrung auf 25 % und der SFA auf 7 % der Energie sowie zum Abbau von Übergewicht in einer Reduktion der Energiezufuhr und einer Erhöhung der körperlichen Aktivität. Im Vergleich zu der Kontrollgruppe mit 275 Frauen gelang es in der Interventionsgruppe, durch diese Maßnahmen den Anstieg von LDL-Cholesterol und Triglyceriden signifikant geringer zu halten und auch den Anstieg des Körpergewichts zu vermeiden (Kuller et al. 2001, EK Ib). Die Women's Health Initiative (WHI)-Studie zeigte an 19 541 postmenopausalen Frauen im Vergleich zu einer randomisierten Kontrollgruppe durch einen geringeren Fettanteil in der Nahrung (29,8 im Vergleich zu 38 % der Energie und P:S-Quotient 0,7 im Vergleich zu 0,6) nach 3 Jahren signifikant niedrigere Konzentrationen von Gesamtcholesterol (-3,26 mg/dl) und LDL-Cholesterol (-3,55 mg/dl), während HDL-Cholesterol und Triglyceride nicht signifikant beeinflusst wurden (Howard et al. 2006, EK Ib).

*Die Evidenz für eine primäre Prävention (im Sinne einer Verzögerung oder Abschwächung der Manifestation) der primären Dyslipoproteinämie (speziell Hyperbetalipoproteinämie) durch die Reduktion von Gesamt- und insbesondere von gesättigtem Fett wird als **überzeugend** eingestuft.*

6.3.3 Nahrungsfett und -fettsäuren und sekundäre Prävention (Ernährungstherapie) der Dyslipoproteinämie

Die quantitativ wichtigsten Einflüsse auf die Lipoproteine im Plasma gehen von der Menge und der Art der Fettsäuren in der Nahrung aus. Darüber hinaus verstärkt eine positive Ener-

giebilanz die Dyslipoproteinämie. Bei Übergewicht vermindert eine negative Energiebilanz mit Gewichtsreduktion die Dyslipoproteinämie und hebt z. B. die HDL-Cholesterolkonzentration im Plasma wieder an (Dattilo & Kris-Etherton 1992, EK Ia). Aussagen über die Wirkungen bestimmter Fettsäuren sind deshalb nur bei konstantem Körpergewicht möglich. Einzelne Fettsäuren können auf die Plasmakonzentrationen von LDL- und HDL-Cholesterol sowie von Triglyceriden unterschiedliche Wirkungen haben, die deshalb im Folgenden von Fall zu Fall getrennt dargestellt werden. Bei Patienten mit genetisch bedingten primären Dyslipoproteinämien können die Reaktionen der Lipoproteine im Plasma im Vergleich zu Gesunden stärker oder auch schwächer ausfallen, sie gehen aber immer in die gleiche Richtung.

6.3.3.1 Gesamtfett

Nach Auswertung von 37 Ernährungsinterventionsstudien steht das Gesamtfett in der Nahrung in einer signifikant positiven Beziehung zum Gesamtcholesterol, LDL-Cholesterol und HDL-Cholesterol, aber nicht zu den Triglyceriden (Yu-Poth et al. 1999, EK Ia). Eine starke Senkung der Fettzufuhr geht außer mit einer Senkung der Lipoproteinkonzentrationen auch mit dem Auftreten von kleinen, dichten LDL-Partikeln einher (Dreon et al. 1998, EK Ic). Diese haben wahrscheinlich keine anderen atherogenen Eigenschaften als die großen, weniger dichten LDL-Partikel (Sacks & Campos 2003, EK IV). Wichtig ist die LDL-Konzentration insgesamt. Ein Gewichtsanstieg um 1 kg führt zu einem Triglyceridanstieg um 1,1 % und einem HDL-Cholesterolabfall um 0,8 % (Yu-Poth et al. 1999, EK Ia). Eine Gewichtsreduktion begünstigt die Normalisierung aller Lipoproteinfraktionen des Plasmas (Dattilo & Kris-Etherton 1992, EK Ia).

*Die Evidenz ist **überzeugend**, dass eine Reduktion des Anteils von Fett an der Energiezufuhr im Rahmen einer fettmoderaten Ernährung LDL- und HDL-Cholesterol absenkt und die Triglyceridkonzentration anhebt.*

6.3.3.2 Fettsäuren

Gesättigte Fettsäuren

Gesättigte Fettsäuren und LDL-Cholesterol

Langkettige SFA (C 12:0, C 14:0, C 16:0) heben im Vergleich zur Stärke die LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma etwa doppelt so stark an wie die gleiche Menge PUFA (C 18:2 n-6) die LDL-Cholesterolkonzentration senkt (Keys et al. 1965c, Katan et al. 1994, EK IV; Mensink & Katan 1992, Hegsted et al. 1993, Yu-Poth et al. 1999, EK Ia). Ausnahmen davon bilden die gesättigten MCT und die langkettige gesättigte Stearinsäure (C 18:0), welche im Vergleich zur Stärke die Cholesterolkonzentration im Plasma nicht ändern (Bonamonte & Grundy 1988, Keys et al 1988, EK Ib). Stearinsäure kann durch die Verdrängung an-

derer langkettiger SFA sogar senkend auf die Cholesterolkonzentration im Plasma wirken (Katan et al. 1994, Kris-Etherton & Yu, 1997, EK IV). Die anderen langkettigen SFA beeinflussen die Plasmalipoproteine ebenfalls unterschiedlich. Myristin- (C 14:0) und Palmitinsäure (C 16:0) erhöhen am stärksten das LDL-Cholesterol (Mensink et al. 2003, EK Ia). Eine Änderung des Anteils der SFA in der Nahrung um 1 % der Energie führt zu einer Änderung der Konzentration des LDL-Cholesterols um 1,8 mg/dl (Howell et al. 1997, EK Ia).

Gesättigte Fettsäuren und HDL-Cholesterol

Langkettige SFA erhöhen im Vergleich zu ungesättigten Fettsäuren oder Kohlenhydraten die HDL-Cholesterolkonzentration im Plasma (Mensink & Katan 1992, EK Ia), Laurinsäure wirkt hier am stärksten (Mensink et al. 2003, EK Ia).

Die Reduktion von SFA in der Nahrung kann durch den Verzehr von magerem roten Fleisch mit günstiger Wirkung auf die Plasmalipide (LDL-Cholesterol -2 %, $p < 0,01$; HDL-Cholesterol +2 %, $p < 0,001$) erreicht werden. Im Vergleich zu magerem weißen Fleisch wurden keine Unterschiede in den Plasmawerten von LDL- und HDL-Cholesterol festgestellt (Hunninghake et al. 2000, EK Ib).

Gesättigte Fettsäuren und Triglyceride

Alle langkettigen SFA senken bei kohlenhydratinduzierter Hypertriglyceridämie die endogenen Triglyceride im Nüchternplasma (Mensink & Katan 1992, Howell et al. 1997, EK Ia).

Nach den Ergebnissen einer Untersuchung könnte bei stark erhöhten Triglyceridkonzentrationen eine fettmoderate Diät geeigneter sein als eine fettarme (Jacobs et al. 2004, EK Ib).

*Die Evidenz ist **überzeugend**, dass eine Reduktion in der Zufuhr von SFA (außer Stearinsäure und MCT) zu einer Absenkung der LDL- und HDL-Konzentration im Plasma führt.*

*Die Evidenz für eine Senkung der endogenen Triglyceride im Plasma bei kohlenhydratinduzierter Hypertriglyceridämie durch die Aufnahme von SFA ist **überzeugend**.*

Einfach ungesättigte Fettsäuren

Einfach ungesättigte Fettsäuren und LDL-Cholesterol

MUFA (C 18:1) verändern im Vergleich zur Stärke die Konzentration des LDL-Cholesterols im Plasma nicht. Bei einem Ersatz von langkettigen SFA durch MUFA (8 % der Energie) kommt es zu einem Abfall der LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma um durchschnittlich 19 %, da die cholesterolanhebende Wirkung der langkettigen SFA entfällt (Kris-Etherton & Yu, 1997, EK IV). Diese LDL-Cholesterol senkende Wirkung der MUFA ist schwächer als die der n-6 PUFA. So senkt der Austausch von 18:2 n-6 gegen 18:1 n-9 in Höhe von 15 % der Energie das LDL-Cholesterol im Plasma um 3 bis 10 % (Keys et al. 1965a, Katan et al. 1994,

Kris-Etherton & Yu 1997, EK IV). In einer Meta-Analyse wurde allerdings zwischen der Wirkung der MUFA und der PUFA auf das LDL-Cholesterol kein signifikanter Unterschied festgestellt (Gardner & Kraemer 1995, EK Ia).

Einfach ungesättigte Fettsäuren und HDL-Cholesterol

HDL-Cholesterol im Plasma wird im Vergleich zu SFA durch MUFA gering angehoben und durch PUFA gering gesenkt (Mensink & Katan 1987, EK Ib; Kris-Etherton & Yu 1997, EK IV). MUFA verhindern im Vergleich zu einer fettarmen, an komplexen Kohlenhydraten reichen Ernährung einen Abfall des HDL-Cholesterols (Mensink & Katan 1987, EK Ib).

Einfach ungesättigte Fettsäuren und Triglyceride

Die Triglyceride im Plasma werden durch erhöhte Mengen (7 bis 12 % der Energie) von MUFA um 2 bis 24 % gesenkt (Kris-Etherton et al. 2000, EK IV). Im Vergleich zu PUFA heben MUFA (+ 4 bis 8 % der Energie) die Triglyceride im Plasma gering (+2 bis 6 %) an (Gardner und Kraemer 1995, EK Ia; Kris-Etherton und Yu 1997, EK IV). Die postprandialen Triglyceride im Plasma werden durch MUFA stärker angehoben als durch SFA und PUFA (Nielsen et al. 2002, Tholstrup et al. 2001, Koutsari et al. 2004, EK Ib).

Die verschiedenen Öle mit einem hohen Gehalt an MUFA können in Abhängigkeit von ihrem Gehalt an anderen Fettsäuren unterschiedliche Wirkungen auf die Plasmalipoproteine haben (Truswell & Choudhury 1998, EK Ib). Durch den vermehrten Verzehr von Nüssen wie Mandeln oder Pistazien wurde in drei Studien von maximal vier Wochen Dauer eine erhöhte Zufuhr von MUFA erreicht und dadurch eine signifikante Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterol bzw. ein signifikanter Anstieg von HDL-Cholesterol bewirkt (Edwards et al. 1999, Jenkins et al. 2002, Sabaté et al. 2003, EK Ib). Nach den Ergebnissen eines systematischen Reviews senkt der Verzehr von 50 bis 100 g Nüssen (z. B. Mandeln, Walnüsse, Erdnüsse) pro Tag an 5 Tagen der Woche bei einem Fettanteil in der Nahrung von etwa 35 % der Energie signifikant das Gesamt- und LDL-Cholesterol im Plasma von Gesunden und Patienten mit Dyslipoproteinämie (Mukuddem-Petersen et al. 2005, EK Ia).

*Die Evidenz ist **überzeugend**, dass MUFA im Vergleich zu langkettigen SFA die LDL-Cholesterolkonzentration senken. Die Evidenz ist **überzeugend**, dass MUFA im Vergleich zu Stärke die LDL-Cholesterolkonzentration nicht beeinflussen. Die Evidenz ist **überzeugend**, dass MUFA im Vergleich zu Stärke einen Abfall der HDL-Cholesterolkonzentration verhindern.*

Mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren

Mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren und LDL-Cholesterol

n-6 PUFA (C 18:2) senken die Konzentration von LDL-Cholesterol im Plasma halb so stark ab wie die gleiche Menge SFA sie anhebt (Keys et al. 1965c, Mensink & Katan 1992, EK Ia; Katan et al. 1994, EK IV). Ein Anstieg des Anteils der n-6 PUFA in der Nahrung um 1 % der Energie führt zu einer Senkung der Konzentration des LDL-Cholesterols im Plasma um 0,5 mg/dl (Howell et al. 1997, EK Ia).

Mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren und HDL-Cholesterol

HDL-Cholesterol im Plasma wird durch n-6 PUFA (n-6 PUFA 12,5 % und SFA 9,9 % der Energie) im Vergleich zu SFA (SFA 18 % und n-6 PUFA 3,2 % der Energie) um 5,6 % abgesenkt (Katan et al. 1994, Kris-Etherton & Yu 1997, EK IV). Ein erhöhtes LDL-Cholesterol und/oder erhöhte VLDL-Triglyceride werden meist von einem erniedrigten HDL-Cholesterol begleitet. Eine Senkung von LDL-Cholesterol durch den Ersatz von SFA durch n-6 PUFA kann auch zu einer Absenkung des HDL-Cholesterols führen (Mensink & Katan 1992, EK Ia).

Mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren und Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol

Epidemiologische Untersuchungen zeigen, dass ein Anstieg des HDL-Cholesterols das Herzinfarktrisiko senkt (Gordon et al. 1989, EK IV). Dem Verhältnis von Gesamtcholesterol zu HDL-Cholesterol wird deshalb zur Beurteilung des Koronarrisikos eine größere Bedeutung zugesprochen als dem Gesamtcholesterol im Plasma allein. Das Verhältnis von Gesamtcholesterol zu HDL-Cholesterol sinkt am stärksten ab, wenn trans-Fettsäuren und SFA durch cis-ungesättigte Fettsäuren ersetzt werden (Mensink et al. 2003, EK Ia). Vergleichbares gilt für das Verhältnis von LDL- zu HDL-Cholesterol im Plasma (Müller et al. 2003, EK Ib). Allerdings ist der kausale Zusammenhang zwischen diesem Verhältnis und der Häufigkeit eines Herzinfarkts bisher durch keine kontrollierte Interventionsstudie bewiesen.

Durch den Verzehr von mit n-6 PUFA angereichertem Schweinefleisch wurde bei jungen Frauen im Verlauf von 8 Wochen eine signifikante Senkung von Gesamt- ($p < 0,0076$) und LDL-Cholesterol ($p < 0,038$) im Plasma erreicht (Stewart et al. 2001, EK Ib).

Mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren und Triglyceride

Bei Ersatz von SFA durch MUFA oder n-6 PUFA konnte kein signifikanter Abfall der Triglyceride im Plasma beobachtet werden (Gardner & Kraemer 1995, EK Ia).

Die Evidenz ist überzeugend, dass eine Erhöhung des Anteils von n-6 PUFA in der Nahrung die LDL-Cholesterolkonzentration absenkt, die HDL-Cholesterolkonzentration nur gering

absenkt oder unverändert lässt und im Hinblick auf die Triglyceridkonzentration keinen Vorteil im Vergleich zu anderen Fetten bietet.

Langkettige n-3 Fettsäuren

Langkettige n-3 Fettsäuren und LDL-Cholesterol

LDL-Cholesterol im Plasma wird durch langkettige n-3 PUFA bei Gesunden um 4,5 % angehoben, bei Patienten mit einer Hypertriglyceridämie um 11 % (Harris 1997, EK IV). Dieser Anstieg von LDL-Cholesterol nach Aufnahme von langkettigen n-3 Fettsäuren wird mit einem rascheren Abbau von VLDL in Verbindung gebracht (Harris 1989, EK IV). Außerdem wurde ein deutlicher Anstieg von LDL-Cholesterol nach Aufnahme langkettiger n-3 Fettsäuren bei Patienten mit einem Apo-E4-Genotyp beobachtet (Minihane et al. 2000, EK Ib). Die Datenlage zum Anstieg des LDL-Cholesterols ist insgesamt nicht einheitlich.

Langkettige n-3 Fettsäuren und HDL-Cholesterol

HDL-Cholesterol im Plasma wird durch langkettige n-3 PUFA nicht signifikant beeinflusst (Harris 1989, Harris 1997, EK IV).

Langkettige n-3 Fettsäuren und Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol

Es konnte keine Studie identifiziert werden.

Langkettige n-3 Fettsäuren und Triglyceride

Langkettige n-3 PUFA senken die Triglyceride im Plasma von Gesunden um 25 %, im Plasma von Patienten mit Hypertriglyceridämie um 34 % (Harris 1989, Harris 1997, EK IV). Ein erhöhter Verzehr von Fisch führte zu einer signifikanten Reduktion von Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterol im Plasma (Schaefer et al. 1996, EK Ib); dabei wird auch der Einfluss einer Verdrängung von SFA wirksam.

*Die Evidenz ist **überzeugend**, dass langkettige n-3 Fettsäuren in der Nahrung die Triglyceridkonzentration im Plasma absenken, die LDL-Cholesterolkonzentration gelegentlich gering anheben und keinen signifikanten Einfluss auf die HDL-Cholesterolkonzentration haben.*

α -Linolensäure

ALA beeinflusst in ernährungsphysiologisch relevanten Mengen die Lipoproteine im Plasma in gleicher Weise wie LA (Harris 1997, EK IV, Wilkinson et al. 2005, EK Ib).

α -Linolensäure und LDL-Cholesterol

LDL-Cholesterol im Plasma wird durch ALA in der Nahrung gesenkt (Harris 1997, EK IV).

α -Linolensäure und HDL-Cholesterol

HDL-Cholesterol im Plasma wird durch übliche Mengen ALA in der Nahrung nicht beeinflusst (Sanderson et al. 2002, EK Ib).

α -Linolensäure und Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol

Dieses Verhältnis liegt bei einer Zufuhr von 6,3 g ALA pro Tag im Vergleich zur gleichen Menge LA höher (Bemelmans et al. 2002, EK Ib).

α -Linolensäure und Triglyceride

ALA senkt in sehr hoher Dosis (38 g pro Tag) im Vergleich zu LA (45 g pro Tag) die Triglyceride im Plasma (Singer et al. 1986, EK Ib). ALA in Form von 20 ml Leinöl pro Tag senkt die Triglyceride im Plasma im Gegensatz zu 20 ml Fischöl pro Tag nicht (Sanders & Roshana 1983, EK Ib). Auch im Vergleich zu LA senkt ALA in üblichen Dosen die Triglyceride im Plasma nicht (Pang et al. 1998, EK Ib). Im Vergleich zu Fischöl (1,7 g EPA und DHA pro Tag) führt ALA (9,5 g pro Tag) zu einem Anstieg (+10,9 %) der Triglyceride im Plasma (Sanderson et al. 2002, EK Ib). Dieser Befund wurde von anderen bestätigt (Finnegan et al. 2003, EK Ib).

Durch vermehrten Verzehr von mit ALA angereicherten Lebensmitteln konnten in Ernährungsinterventionen von 4 bzw. 6 Wochen Dauer signifikante Senkungen des Gesamtcholesterols und LDL-Cholesterols erzielt werden (Almerio et al. 2001, Karvonen et al. 2002, EK Ib).

*Die Evidenz ist **überzeugend**, dass ALA die Lipoproteine im Plasma wie LA beeinflusst und in üblicher Dosierung im Vergleich zu langkettigen n-3 Fettsäuren die Triglyceridkonzentrationen im Plasma nicht senkt.*

trans-Fettsäuren

trans-Fettsäuren verursachen im Vergleich zu ungesättigten Fettsäuren einen Anstieg des LDL-Cholesterols und der Triglyceride sowie gleichzeitig einen Abfall des HDL-Cholesterols (Katan et al. 1994, Zock & Katan 1991, Kris-Etherton & Yu 1997, EK IV; Mensink et al. 2003, EK Ia). trans- α -Linolensäure beeinflusst das Verhältnis von Gesamtcholesterol (bzw. LDL-Cholesterol) zu HDL-Cholesterol im Plasma signifikant ungünstig (Sebedio et al. 2000, EK Ib). Außerdem erhöhen trans-Fettsäuren das Lp (a) (Mensink et al. 1992, EK Ib). Sie wirken also insgesamt ungünstiger als langkettige SFA.

*Die Evidenz ist **überzeugend**, dass eine Senkung des Anteils von trans-Fettsäuren in der Nahrung die LDL-Cholesterolkonzentration absenkt und die HDL-Cholesterolkonzentration anhebt.*

Konjugierte Linolsäuren

CLA haben keine signifikanten Wirkungen auf die Lipoproteine im Plasma (Terpstra 2004, Mensink 2005, EK IV).

Die Evidenz für die Wirkungen von konjugierten Linolsäuren auf die Lipoproteine im Plasma ist unzureichend.

6.3.3.3 Sonstiges

Cholesterol in der Nahrung hat nur bei etwa der Hälfte der Menschen einen deutlichen Einfluss auf das LDL-Cholesterol. Man spricht von „Respondern“ und „Nonrespondern“ (Mistry et al. 1981, Katan & Beynen 1983, Beynen et al. 1985, EK Ib). Im Vergleich zu den langkettigen SFA erhöht Cholesterol in der Nahrung die LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma nur gering (Keys et al. 1965b, Hegsted et al. 1965, EK IV; Howell et al. 1997, EK Ia). Die Reduktion von 100 mg Nahrungscholesterol pro Tag bewirkt eine Senkung des Gesamtcholesterols im Plasma von etwa 0,056 mmol/l (ca. 2 mg/dl) (Clarke et al. 1997, Howell et al. 1997, Weggemans et al. 2001, EK Ia). Nach anderen Angaben bewirkt die Begrenzung der Cholesterolzufuhr mit der Nahrung auf 300 mg pro Tag eine Absenkung des LDL-Cholesterols im Plasma um etwa 8 mg/dl (Lewis 1979, EK IV). Bei einer Zulage von Nahrungscholesterol zur aktuellen Ernährung ist der größte Anstieg des Plasmacholesterols zu erwarten, wenn die Cholesterolzufuhr vorher nahe Null liegt. Nur ein geringer Anstieg ist zu beobachten, wenn diese bereits bei > 500 mg pro Tag liegt (Hopkins 1992, EK Ia). Eine erhöhte Zufuhr von Cholesterol mit der Nahrung kann die anhebende Wirkung von langkettigen SFA auf die LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma verstärken (Fielding et al. 1995, EK Ib). Darüber hinaus bewirkt eine höhere Cholesterolzufuhr mit der Nahrung einen signifikanten Anstieg des Verhältnisses von Gesamtcholesterol zu HDL-Cholesterol im Plasma und erhöht das Koronarrisiko (Weggemans et al. 2001, EK Ia).

*Die Evidenz ist **überzeugend**, dass Nahrungscholesterol bei den Respondern die LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma anhebt.*

6.4 Unterscheiden sich Strategien zur Primärprävention der Dyslipoproteinämie von solchen zur Sekundärprävention (Ernährungstherapie)?

Die Strategien zur Prävention und zur Ernährungstherapie der Dyslipoproteinämien unterscheiden sich nicht in der Qualität, sondern nur in der Intensität der Maßnahmen.

In der Prävention der Dyslipoproteinämien sind wahrscheinlich bereits moderate Änderungen der Zufuhr von Nahrungsfetten wirksam. Für die Ernährungstherapie der Dyslipoproteinämie

wird von dem National Cholesterol Education Program der USA ein Schema vorgeschlagen, das nur noch hinsichtlich der Zufuhr von SFA (< 10 Energie% bei Normcholesterolemie und < 7 Energie% bei Hypercholesterolemie) einen Unterschied vorsieht (Cleeman et al. 2001). Auch für die Ernährungstherapie der Hypertriglyceridämie wurden Maßnahmen zur Optimierung (Gewichtsreduktion, Fischöl, weniger Alkohol) vorgelegt (Kris-Etherton et al. 2000, EK IV).

Die Therapie der Dyslipoproteinämien muss nicht nur die Veränderung der Lipoproteine im Plasma, sondern vor allem die Senkung des KHK-Risikos durch erfolgreiche Interventionen zum Ziel haben. In der erfolgreichen primären Prävention der KHK bei Männern ging einer signifikanten Senkung der KHK eine signifikante Senkung des Cholesterols im Plasma voraus (Christakis et al. 1966, Dayton et al. 1969, Leren 1970, EK Ib). Für Frauen gibt es bisher diesen Nachweis einer erfolgreichen primären Prävention der KHK mit Senkung der Cholesterolvere im Plasma nicht (Miettinen et al. 1983, EK Ib) (s. Kapitel 8).

Es gibt keine Art der Ernährung, die die Konzentrationen und Zusammensetzungen von LDL, HDL und VLDL gleichzeitig in jeder Hinsicht günstig beeinflusst. Die Ernährungsmaßnahmen müssen sich deshalb auf bestimmte Zielgrößen konzentrieren. Anerkannte primäre Zielgrößen einer lipidsenkenden Therapie, sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit einer erhöhten Konzentration des LDL-Cholesterols, sind auf Grund der Ergebnisse von Interventionsstudien bei Patienten mit mäßig erhöhtem KHK-Risiko eine Senkung des Plasma-LDL-Cholesterols auf < 130 mg/dl und bei Hochrisikopatienten auf < 100 mg/dl (Grundy et al. 2004, EK IV). Ergebnisse von Interventionsstudien zur Festlegung einer entsprechenden Zielgröße für HDL-Cholesterol fehlen (Grundy et al. 2004, EK IV). Auch für das Verhältnis von Gesamt- bzw. LDL-Cholesterol zu HDL-Cholesterol und für die Triglyceride im Plasma gibt es keine durch erfolgreiche Interventionsstudien belegten Zielgrößen (Mensink et al. 2003, Miller 2000, EK IV). Dennoch müssen für die Versorgung der Patienten Zielwerte der Plasmalipoproteine festgelegt werden, die aber vom globalen Risiko des einzelnen Patienten abhängig sind (DGFF Lipid-Liga e. V. 2005, EK IV).

6.5 Bewertung der Evidenz zum Fettkonsum zur Prävention der Dyslipoproteinämie

Bei der Bewertung der Evidenz ist zu berücksichtigen, dass das Gesamtfett und viele der einzelnen Fettsäuren die Lipoproteinkonzentrationen im Hinblick auf das Herz-Kreislaufisiko sowohl positiv als auch negativ beeinflussen. Die günstigsten Wirkungen auf das LDL-Cholesterol weisen dabei die mehrfach ungesättigten Fettsäuren auf, die entweder Kohlenhydrate oder andere Fettsäuregruppen (SFA oder trans-FA) ersetzen können. Erstere Option

führt zu einer Erhöhung des Fettanteils an der Energiezufuhr (mit möglichen Konsequenzen für das Körpergewicht, s. Kapitel 4, und dadurch auch der Lipoproteine), letztere Option zu einem gleichbleibenden Fettanteil. Das ist bei der Bewertung von entsprechenden Ernährungsmaßnahmen zu berücksichtigen. Wegen der möglicherweise sowohl positiven als auch negativen Veränderungen des Lipoproteinmusters im Plasma muss eine Beurteilung der Fettzufuhr in ihrer tatsächlichen primärpräventiven Wirkung auf chronische ernährungsmitbedingte Krankheiten über die Beeinflussung des Lipoproteinstoffwechsels sehr sorgfältig erfolgen.

*Die Evidenz für eine primäre Prävention (im Sinne einer Verzögerung oder Abschwächung der Manifestation) der Dyslipoproteinämie (Hyperbetalipoproteinämie) durch Reduktion von Gesamt- und insbesondere von gesättigtem Fett wird als **überzeugend** eingestuft (s. 6.3.2).*

*Die Evidenz ist **überzeugend**, dass eine Reduktion des Anteils von Fett an der Energiezufuhr im Rahmen einer fettmoderaten Ernährung das LDL- und HDL-Cholesterol absenkt und die Triglyceridkonzentration anhebt (s. 6.3.3.1).*

*Die Evidenz ist **überzeugend**, dass eine Reduktion in der Zufuhr von SFA (außer Stearinsäure und MCT) zu einer Absenkung der LDL- und HDL-Konzentration im Plasma führt (s. 6.3.3.2).*

*Die Evidenz für eine Senkung der endogenen Triglyceride im Plasma bei kohlenhydrat-induzierter Hypertriglyceridämie durch die Aufnahme von SFA ist **überzeugend** (s. 6.3.3.2).*

*Die Evidenz ist **überzeugend**, dass MUFA im Vergleich zu langkettigen SFA die LDL-Cholesterolkonzentration senken. Die Evidenz ist **überzeugend**, dass MUFA im Vergleich zu Stärke die LDL-Cholesterolkonzentration nicht beeinflussen. Die Evidenz ist **überzeugend**, dass MUFA im Vergleich zu Stärke einen Abfall der HDL-Cholesterolkonzentration verhindern (s. 6.3.3.2).*

*Die Evidenz ist **überzeugend**, dass eine Erhöhung des Anteils von n-6 PUFA in der Nahrung die LDL-Cholesterolkonzentration absenkt, die HDL-Cholesterolkonzentration nur gering absenkt oder unverändert lässt und im Hinblick auf die Triglyceridkonzentration keinen Vorteil im Vergleich zu anderen Fetten bietet (s. 6.3.3.2).*

*Die Evidenz ist **überzeugend**, dass langkettige n-3 Fettsäuren in der Nahrung die Triglyceridkonzentration im Plasma absenken, die LDL-Cholesterolkonzentration gelegentlich gering*

anheben und keinen signifikanten Einfluss auf die HDL-Cholesterolkonzentration haben (s. 6.3.3.2).

*Die Evidenz ist **überzeugend**, dass ALA die Lipoproteine im Plasma prinzipiell wie LA beeinflusst und in üblicher Dosierung im Vergleich zu langkettigen n-3 Fettsäuren die Triglyceridkonzentrationen im Plasma nicht senkt (s. 6.3.3.2).*

*Die Evidenz ist **überzeugend**, dass eine Senkung des Anteils von trans-Fettsäuren in der Nahrung die LDL-Cholesterolkonzentration absenkt und die HDL-Cholesterolkonzentration anhebt (s. 6.3.3.2).*

*Die Evidenz für die Wirkungen von konjugierten Linolsäuren auf die Lipoproteine im Plasma ist **unzureichend** (s. 6.3.3.2).*

*Die Evidenz ist **überzeugend**, dass Nahrungscholesterol bei den Respondern die LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma anhebt (s. 6.3.3.3).*

Für die **primäre** und **sekundäre Prävention** der **Dyslipoproteinämie** ist die Wirksamkeit einer **Senkung** der Anteile von **SFA, trans-Fettsäuren** und **Cholesterol** sowie einer **Anhebung** der Anteile von **PUFA** und **MUFA** in der Nahrung auf die Lipoproteine im Plasma **überzeugend**. **Langkettige n-3 Fettsäuren** senken erhöhte **Triglyceridkonzentrationen** im Plasma.

6.6 Forschungsbedarf

Im Gegensatz zu den zahlreichen Befunden zu den Wirkungen von Gesamtfett, von verschiedenen Fettsäuren und von Nahrungscholesterol auf die Konzentration und Zusammensetzung der Lipoproteine im Plasma bei der Ernährungstherapie der Dyslipoproteinämien liegen zu deren Wirkungen in der primären Prävention der Dyslipoproteinämien kaum Untersuchungen vor. Hier besteht großer Forschungsbedarf.

Auf Grund der Ergebnisse zahlreicher Interventionsstudien mit klinischen Endpunkten sind bestimmte LDL-Cholesterolkonzentrationen als Zielgrößen therapeutischer Bemühungen zur Vermeidung einer KHK anerkannt. Für HDL-Cholesterol, für das Verhältnis Gesamt- bzw. LDL-Cholesterol zu HDL-Cholesterol und für die Triglyceride sind derartige Zielgrößen bisher nicht durch erfolgreiche Interventionsstudien definiert. Die klinische Bedeutung von Subklassen der Lipoproteinfraktionen in Hinsicht auf das KHK-Risiko ist bisher ebenfalls nicht durch erfolgreiche Interventionsstudien definiert. Auch hier besteht Forschungsbedarf.

6.7 Literatur

- Almerio RU, Vonghavaravat V, Wong R et al. Effects of walnut consumption on plasma fatty acids and lipoproteins in combined hyperlipidemia *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 72-9
- Bemelmans WJE, Broer J, Feskens EJM et al. Effect of an increased intake of α -linolenic acid and group nutritional education on cardiovascular risk factors: the Mediterranean Alpha-linolenic Enriched Groningen Dietary Intervention (MARGARIN) study. *AM J Clin Nutr* 2002; 75: 221-7
- Beynen AC, Katan MB, van Zutphen B FM. Individuelle Unterschiede der Serumcholesterinreaktion auf Änderungen der Ernährungsform. *Ernährungs-Umschau* 1985; 32: 356-60
- Bonanome A, Grundy SM. Effect of dietary stearic acid on plasma cholesterol and lipoprotein levels. *New Engl J Med* 1988; 3128: 1244-8
- Christakis G, Rinzler SH, Archer M et al. The anti-coronary club. A dietary approach to the prevention of coronary heart disease--a seven-year report. *Am J Public Health Nations Health* 1966; 56: 299-314
- Clarke SD. Polyunsaturated Fatty Acid Regulation of Gene Transcription: A Molecular Mechanism to Improve the Metabolic Syndrome. *J Nutr* 2001; 131: 1129-32
- Clarke R, Frost C, Collins R et al. Dietary lipids and blood cholesterol: quantitative meta-analysis of metabolic ward studies. *BMJ* 1997; 314: 112-7
- Cleeman JI et al. (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults). 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* 2001; 285: 2486-97
- Dattilo AM und Kris-Etherton PM Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 320-8
- Dayton S, Pearce ML, Hashimoto S, Dixon WJ: A controlled clinical trial of a diet high in unsaturated fat. *Circulation* 1969; 40, Suppl. II: II1-II63
- Dawson PA, Hofmann SL, Van der Westhuysen DR et al. Sterol dependent repression of low density lipoprotein receptor promoter mediated by 16-base pair sequence adjacent to binding site for transcription factor Ps1. *J Biol Chem* 1988; 263: 3372-9
- DGFF Lipid-Liga e.V.: Empfehlungen zur „Vereinheitlichung von Referenzwerten für das Lipidprofil auf Laborberichten“. März 2005. <http://www.lipid-liga.de/inhalt/empfehlungen.htm#index6>
- Dietschy JM. Dietary fatty acids and the regulation of plasma low density lipoprotein cholesterol concentrations. *J Nutr* 1998; 128 (2 Suppl): 444S-8S
- Dreon DM, Fernstrom HA, Campos H et al. Change in dietary saturated fat intake is correlated with change in mass of large low-density-lipoprotein particles in men. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 828-36
- von Eckardstein A, Nofer JR, Assmann G. High density lipoproteins and arteriosclerosis. Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 13-27
- Edwards K, Kwaw I, Matud J et al. Effect of Pistachio nuts on serum lipid levels in patients with moderate hypercholesterolemia *J Am Coll Nutr* 1999; 18: 229-32
- Fielding CJ, Havel RJ, Tadd KM, Yeo KE, Schlaetter MC, Weinberg V, Frost PH. Effects of dietary cholesterol and fat saturation on plasma lipoproteins in an ethnically diverse population of healthy young men. *J Clin Invest* 1995; 95: 611-8
- Finnegan YE, Minihane AM, Leigh-Firbank EC et al. 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* 2003; 77: 783-95
- Gardner CD und Kraemer HC Monounsaturated versus polyunsaturated dietary fat and serum lipids – a Meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1917-27
- Ginsberg HN, Barr SL, Gilbert A et al. Reduction of plasma cholesterol levels in normal men on an American Heart Association Step 1 diet with added monounsaturated fat. *New Engl J Med* 1990; 322: 574-9

6 Fettkonsum und Prävention der Dyslipoproteinämie

- Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8-15
- Grundey SM, Cleeman JI, Merz CNB et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program adult treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-39
- Harris WS. Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans: a critical review *J Lipid Res* 1989; 30: 785-807
- Harris WS n-3 Fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1645S-54S
- Hegsted DM, McGandy RB, Myers ML et al. Quantitative effects of dietary fat on serum cholesterol in man. *Amer J Clin Nutr* 1965; 17: 281-95
- Hegsted DM, Ausman LM, Johnson JA, Dallal GE. Dietary fat and serum lipids: an evaluation of the experimental data. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 875-83
- Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies *J of Cardiovascular Risk* 1996; 3: 213-9
- Hopkins PN Effects of dietary cholesterol on serum cholesterol: a meta-analysis and review *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 1060-70
- Howard BV, Van Horn L, Hsia J et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006; 295: 655-66
- Howell WH, McNamara DJ Tosca MA et al. Plasma lipid and lipoprotein responses to dietary fat and cholesterol: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1747-64
- Hunninghake DB, Maki KC, Kwiterowich PO et al. Incorporation of lean red meat into a National Cholesterol Education Program Step I diet: a long-term, randomized clinical trial in free-living persons with hypercholesterolemia *J Am Coll Nutr* 2000; 19: 351-60
- Jacobs B, De Angelis-Schierbaum G, Egert S et al. Individual serum triglyceride response to high-fat and low-fat diets differ in men with modest and severe hypertriglyceridemia *J Nutr* 2004; 134: 1400-5
- Jenkins DJA, Kendall CWC, Marchie A et al. Dose response of almonds on coronary heart disease risk factors: blood lipids, oxidized low-density lipoproteins, lipoprotein (a), homocysteine, and pulmonary nitric oxide. A randomized, controlled, crossover trial. *Circulation* 2002; 106: 1327-32
- Karvonen HM, Tapola NS, Uusitupa MI et al. The effect of vegetable oil-based cheese on serum total and lipoprotein lipids. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 1094-101
- Katan MB, Zock PL, Mensink RP. Effects of fats and fatty acids on blood lipids in humans: an overview. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 1017S-22S
- Katan MB, Beynen AC. Hyperresponse to dietary cholesterol in man. *The Lancet* 1983; 28: 1213
- Keys AJ, Anderson JT, Grande F. Serum cholesterol responses to changes in the diet. I. Iodine value of dietary fat versus 2 S-P. *Metabolism* 1965a; 14: 747-58
- Keys AJ, Anderson JT, Grande F. Serum cholesterol responses to changes in the diet. II. The effect of cholesterol in the diet. *Metabolism* 1965b; 14: 759-65
- Keys AJ, Anderson JT, Grande F. Serum cholesterol responses to changes in the diet. IV. Particular saturated fatty acids in the diet. *Metabolism* 1965c; 14: 776-86
- Keys A, Blackburn H, Sacks FM et al. Effect of dietary stearic acid on plasma cholesterol level. *New Engl J Med* 1988; 319: 1089-91
- Koutsari C, Zagana A, Tzoras I et al. Gender influence on plasma triacylglycerol response to meals with different monounsaturated and saturated fatty acid content. *Eur J Clin Nutr* 2004; 56: 495-502
- Kratz M, Cullen P, Wahrburg U. The impact of dietary mono- and polyunsaturated fatty acids on risk factors for atherosclerosis in humans. *Eur J Lipid Sci Technol* 2002a; 104: 300-11
- Kratz M, Cullen P, Kannenberg F et al. Effects of dietary fatty acids on the composition and oxidizability of low-density lipoprotein *Eur J Clin Nutr* 2002b; 56: 72-81
- Kratz M, Gülbahce E, von Eckardstein A et al. Dietary mono- and polyunsaturated fatty acids similarly affect LDL size in healthy men and women. *J Nutr* 2002c; 132: 715-8

6 Fettkonsum und Prävention der Dyslipoproteinämie

- Kris-Etherton PM und Yu S. Individual fatty acid effects on plasma lipids and lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1628S-44S
- Kris-Etherton PM, Taylor DS, Zhao G Is there an optimal diet for the hypertriglyceridemic patient? *J Cardiovasc Risk* 2000; 7: 333-7
- Kuller LH, Simkin-Silverman LR, Wing RR et al. Women`s healthy lifestyle project: a randomized clinical trial. Results of 54 months. *Circulation* 2001; 103: 32-7
- Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994; 308: 367-73
- Leren P: The Oslo diet-heart study. Eleven-year report. *Circulation* 1970; 42: 935-42
- Lewis B. Conference: Health effects of blood lipids - IX. Diet: Lipoprotein and lipid responses to unifactorial and multifactorial dietary change. *Prev Med* 1979; 8: 695-703
- Lin J, Yang R, Tarr PT et al. Hyperlipidemic effects of dietary saturated fats mediated through PGC-1beta coactivation of SREBP. *Cell* 2005; 120: 261-73
- Loscalzo JJ, Fredman EM, Rud I et al. Unsaturated fatty acids enhance low density lipoprotein uptake and degradation by peripheral blood mononuclear cells. *Arteriosclerosis* 1987; 7: 450-5
- Masson LF, McNeill G. The effect of genetic variation on the lipid response to dietary change: recent findings. *Current Opinion in Lipidology* 2005; 16: 61-7
- Mensink RP. Metabolic and health effects of isomeric fatty acids. *Curr Opinion in Lipidology* 2005; 16: 27-30
- Mensink RP, Katan MB. Effect of monounsaturated fatty acids versus complex carbohydrates on high-density lipoproteins in healthy men and women. *Lancet* 1987; 1: 122-5
- Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1992; 12: 911-9
- Mensink RP, Zock PL, Katan MB et al. Effect of dietary cis and trans fatty acids on serum lipoprotein (a) levels in humans *J Lipid Res* 1992; 33: 1493-1501
- Mensink RP, Zock PI, Kester DEM et al. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDLcholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1146-55
- Miettinen M, Turpeinen O, Karvonen MJ et al. Dietary prevention of coronary heart disease in women: the Finnish Mental Hospital Study. *Int J Epidemiol* 1983; 12: 17-25
- Miettinen TA, Kesäniemi YA. Cholesterol absorption: regulation of cholesterol synthesis and elimination and within-population variations of serum Cholesterol levels. *Amer J Clin Nutr* 1989; 49: 629-35
- Miller M Current perspectives on the management of hypertriglyceridemia. *Am Heart J* 2000; 140: 232-40
- Miller NE. Why does plasma low density lipoprotein concentration in adults increase with age? *Lancet* II 1984; 263-4
- Minihane AM, Khan S, Leigh-Firbank EC et al. ApoE polymorphism and fish oil supplementation in subjects with an atherogenic lipoprotein phenotype. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2000; 20: 1990-7
- Mistry P, Miller NE, Laker M, Turner PR, Lewis B. Individual variation in the effects of dietary cholesterol on plasma lipoproteins and cellular cholesterol homeostasis in man. *J Clin Invest* 1981; 67: 493-9
- Müller H, Lindman AS, Brantsaeter AL et al. The serum LDL/HDL cholesterol ratio is influenced more favorably by exchanging saturated with unsaturated fat than by reducing saturated fat in the diet of women. *J Nutr* 2003; 133: 78-83
- Mukuddem-Petersen J, Oosthuizen W, Jerling JC. A systematic review of the effect of nuts on blood lipid profiles in humans. *J Nutr* 2005; 135: 2082-9
- Nicklas TA, Dwyer J, Feldman HA et al. Serum cholesterol levels in children are associated with dietary fat and fatty acid intake. *J Am Diet Assoc* 2002; 102: 511-7

6 Fettkonsum und Prävention der Dyslipoproteinämie

Nielsen NS, Pederson A, Sandstrom B et al. Different effects of diets rich in olive oil, rapeseed oil and sunflower-seed oil on postprandial lipid and lipoprotein concentrations and on lipoprotein oxidation susceptibility. *Br J Nutr* 2002; 87: 489-99

Nofer JR, Kehrel B, Fobker M, Levkau B, Assmann G, von Eckardstein A. HDL and arteriosclerosis: beyond reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 2002; 161: 1-16

Pang D, Allman-Farinelli MA, Wong T et al. Replacement of linoleic acid with alpha-linolenic acid does not alter blood lipids in normolipidaemic men. *Brit J Nutr* 1998; 80: 163-7

Parks EJ, Hellerstein MK. Carbohydrate-induced hypertriglycerolemia: historical perspective and review of biological mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 412-33

Sabaté J, Haddad E, Tanzman JS et al. Serum lipid response to the graduated enrichment of a Step I diet with almonds: a randomized feeding trial. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1379-84

Sacks FM, Campos H. Low-density lipoprotein size and cardiovascular disease: a reappraisal. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4525-32

Sanders TAB, Roshana F. The influence of different types of n-3 polyunsaturated fatty acids on blood lipids and platelet function in healthy volunteers. *Clin Sci* 1983; 64: 91-9

Sanderson P, Finnegan YE, Williams CM et al. UK Food Standards Agency alpha-linolenic acid workshop report. *Brit J Nutr* 2002; 88: 573-9

Schaefer EJ, Lichtenstein AH, Lamon-Fava S et al. Effects of National Cholesterol Education Program Step 2 diets relatively high or relatively low in fish-derived fatty acids on plasma lipoproteins in middle-aged and elderly subjects. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 234-41

Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Ausman LM et al. Individual variability in lipoprotein cholesterol response to National Cholesterol Education Program Step 2 diets. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 823-30

Schlierf G, Reinheimer W, Stossberg V. Diurnal patterns of plasma triglycerides and free fatty acids in normal subjects and in patients with endogenous hyperlipoproteinemia. *Nutr Metab* 1971; 13: 80-91

Schwandt P, Parhofer K. *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen*. Schattauer Verlag, Stuttgart 2006

Sebedio JL, Vermunt SH, Chardigny JM et al. The effect of dietary trans alpha-linolenic acid on plasma lipids and platelet fatty acid composition: the *TransLinE* study. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 104-13

Singer P, Berger I, Wirth M, Godicke W, Jaeger W, Voigt S. Slow desaturation and elongation of linoleic and alpha-linolenic acid as a rationale of eicosapentaenoic acid-rich diet to lower blood pressure and serum lipids in normal, hypertensive and hyperlipemic subjects. *Prostaglandins Leukot Med* 1986; 24: 173-93

Stewart JW, Kaplan ML, Beitz DC. Pork with a high content of polyunsaturated fatty acids lowers LDL cholesterol in women. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 179-87

Schwandt P, Richter WO, Parhofer KG. *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen*. Schattauer Verlag, Stuttgart 2000

Terpstra AHM Effect of conjugated linoleic acid on body composition and plasma lipids in humans: an overview of the literature. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 352-61

Thefeld W. Verbreitung der Herz-Kreislauf-Risikofaktoren Hypercholesterinämie, Übergewicht, Hypertonie und Rauchen in der Bevölkerung. *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz* 2000; 43: 415-23

Tholstrup T, Sandstrom B, Bysted A et al. Effect of 6 dietary fatty acids on the postprandial lipid profile, plasma fatty acids, lipoprotein lipase, and cholesterol ester transfer activities in healthy young men. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 198-208

Thronburg JT, Rudel LL. How do polyunsaturated fatty acids lower lipids? *Curr Opin Lipidol* 1992; 23: 17-21

Truswell AS, Choudhury N. Monounsaturated oils do not all have the same effect on plasma cholesterol. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52: 312-5

Walsh JME, Grady D. Treatment of hyperlipidemia in Women. *JAMA* 1995; 274: 1152-8

6 Fettkonsum und Prävention der Dyslipoproteinämie

Weggemans RM, Zock PL, Katan MB. Dietary cholesterol from eggs increases the ratio of total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol in humans: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 885-91

Wilkinson P, Leach C, Ah-Sing EE et al. Influence of α -linolenic acid and fish-oil on markers of cardiovascular risk in subjects with an atherogenic lipoprotein phenotype. *Atherosclerosis* 2005; 181: 115-124

Wolfram G. Ernährungstherapie. In: Schwandt P und Parhofer KG (Hrsg): *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen*. Schattauer Verlag, Stuttgart 2006

Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T et al. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 632-46

Zock PL, Katan MB. Hydrogenation alternatives: effects of trans fatty acids and stearic acid versus linoleic acid on serum lipids and lipoproteins in humans. *J Lipid Res* 1991; 33: 399-410

6.8 Anlage: Studien zum Konsum von Fett bzw. Fettsäuren und Dyslipoproteinämie

Meta-Analysen von randomisierten klinischen Studien (EK Ia)

Autor, Jahr	Berücksichtigter Zeitraum und Art der Studien	Interventionsdauer, Alter, Stichprobe	Breite der Exposition	Ergebnis	Statistische Signifikanz	Anmerkungen
Keys et al. 1965c	63 Ernährungsstudien	Gruppenstärken zwischen 5 und 28 Personen	bis zu 35 Energie% Fett, mehrere Fette mit unterschiedlichen Fettsäuren miteinander verglichen	Δ Cholesterol im Plasma = $1,2 (2 \Delta S' - \Delta P) + 1,5 \Delta Z$ S' = langkettige SFA ohne Stearinsäure P = PUFA in der Nahrung Z = $\sqrt{\text{Cholesterol mg/ 1000 kal in der Nahrung}}$	r = 0,93	
Dattilo und Kris-Etherton 1992	1951-1989/ 70 Interventionsstudien zur Gewichtsreduktion durch diätetische Maßnahmen	Studiendauer im Durchschnitt 32,1+/- 22,7 Wochen (Spanne von 2 Wochen bis über 4 Jahre); mittleres Alter 38,2+/-4,9 Jahre (Spanne von 25,8 bis 53,4 Jahre)	Veränderung des Körpergewichts (im Durchschnitt 16,6+/-12,6 kg)	je 1 kg Körpergewichtsverlust: Δ Gesamtcholesterol -0,05 mmol/l Δ LDL-Cholesterol -0,02 mmol/l Δ HDL-Cholesterol -0,007 mmol/l bei aktivem Gewichtsverlust Δ HDL-Cholesterol +0,009 mmol/l bei stabilisiertem Gewichtsverlust Δ VLDL-Cholesterol +0,016 Δ Triglyceride -0,015	$P \leq 0,01$ $P \leq 0,001$ $P \leq 0,05$ $P \leq 0,05$ n.s. $P \leq 0,05$	
Hopkins 1992	1960-1990/ 27 Studien mit kontrollierter Diät	k. A.	Zugabe von Nahrungscholesterol bei kontrollierter Nahrungsaufnahme 76 Datenpunkte, jeweils gewichtet nach Anzahl der Teilnehmer in einer nichtlinearen Regressionsanalyse	$y = 1,22 (e^{-0.00384x}) (1 - e^{-0.00136x})$ y = Änderung Plasma-Cholesterol x = zugegebenes Nahrungscholesterol x0 = Cholesterol in der Basisnahrung Plasmacholesterol wird durch Zugabe von Nahrungscholesterol erhöht, aber in Abhängigkeit vom Cholesterol in der Basisnahrung	r = 0,617 p = 0,0005	

6 Fettkonsum und Prävention der Dyslipoproteinämie

Meta-Analysen von randomisierten klinischen Studien (EK Ia) - Fortsetzung

Autor, Jahr	Berücksichtigter Zeitraum und Art der Studien	Interventionsdauer, Alter, Stichprobe	Breite der Exposition	Ergebnis	Statistische Signifikanz	Anmerkungen
Mensink und Katan 1992	1970 bis 1991/ 27 kontrollierte Studien mit Nahrungsfettsäuren als einziger Variablen	Dauer 14 bis 91 d; 682 Teilnehmer ohne Fettstoffwechselstörungen (474 Männer und 208 Frauen); Alter 20 bis über 70 Jahre	65 Datenpunkte isokalorischer Austausch von Kohlenhydraten gegen SFA, MUFA und PUFA in Höhe von 1% der Gesamtenergizufuhr Kohlenhydrate → SFA Kohlenhydrate → MUFA Kohlenhydrate → PUFA	Blutparameter [mmol/l]: Δ HDL-Cholesterol: 0,012 (95 % CI = 0,007 – 0,017) Δ LDL-Cholesterol: 0,033 (95 % CI = 0,023 – 0,042) Δ Gesamtcholesterol: 0,039 (95 % CI = 0,031 – 0,047) Δ Triglyceride -0,025 (95 % CI = -0,033 bis -0,017) Δ HDL-Cholesterol: 0,009 (95 % CI = 0,005 – 0,012) Δ LDL-Cholesterol: -0,006 (95 % CI = -0,014 bis +0,002) Δ Gesamtcholesterol: -0,003 (95 % CI = -0,010 bis +0,004) Δ Triglyceride 0,022 (95 % CI = -0,029 bis -0,016) Δ HDL-Cholesterol: +0,007 (95 % CI = +0,003 – 0,012) Δ LDL-Cholesterol: -0,014 (95 % CI = -0,023 bis -0,006) Δ Gesamtcholesterol: -0,015 (95 % CI = -0,023 bis -0,008) Δ Triglyceride -0,028 (95 % CI = -0,035 bis -0,021)	<p><i>p</i> < 0,001</p> <p><i>p</i> < 0,001</p> <p><i>p</i> < 0,001</p> <p><i>p</i> < 0,001</p> <p><i>p</i> < 0,001</p> <p><i>p</i> = 0,114</p> <p><i>p</i> = 0,342</p> <p><i>p</i> < 0,001</p> <p><i>p</i> = 0,002</p> <p><i>p</i> = 0,002</p> <p><i>p</i> < 0,001</p> <p><i>p</i> < 0,001</p>	Multiple Regressionsanalyse

6 Fettkonsum und Prävention der Dyslipoproteinämie

Meta-Analysen von randomisierten klinischen Studien (EK Ia) - Fortsetzung

Autor, Jahr	Berücksichtigter Zeitraum und Art der Studien	Interventionsdauer, Alter, Stichprobe	Breite der Exposition	Ergebnis	Statistische Signifikanz	Anmerkungen
Hegsted et al. 1993	248 Ernährungsversuche zum Einfluss von Fettsäuren und Cholesterin auf Plasmacholesterin, davon 151 Versuche mit Einfluss auf LDL-Cholesterin	Studiendauer mindestens 10 Tage	Veränderung der Zufuhr von SFA, MUFA, PUFA, Cholesterin und Änderung des Plasmacholesterols, LDL Cholesterols und HDL Cholesterols Einfache und Multiple Regressionsgleichungen	Δ Plasma Cholesterin = 2,10 Δ SFA – 1,16 Δ PUFA + 0,0670 Δ Cholesterin Δ MUFA Δ LDL Cholesterin = 1,74 Δ SFA – 0,766 Δ PUFA + 0,0439 Δ Cholesterin Δ HDL Cholesterin	P = 0,001 n.s hoch signifikant n.s	
Gardner und Kraemer 1995	1983 – 1994/ 14 Interventionsstudien mit mind. 2 verschiedenen Interventionsdiäten, die in MUFA- und PUFA-Gehalt variieren und deren Gehalt an Gesamtfett, SFA, Ballaststoffen und Cholesterin konstant war	Dauer der Testperiode 21 bis 84 Tage; 273 Männer und 166 Frauen, Alter 18 bis 78 Jahre	7 Studien mit SFA-reicher Diät (6 bis 16 % höherer SFA-Gehalt als bei Diäten mit ungesättigten Fetten) MUFA-reiche Diäten: 19,4+/-6,1 kcal (14 bis 30 %) MUFA PUFA-reiche Diäten: 15,9+/-7,1% kcal (10 bis 30 %) Fettkomposition wurde durch Substitution von Ölen variiert	Gepoolte Effektgrößen Austausch von SFA gegen ungesättigte: Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin sinken; HDL-Cholesterin und Triglyceride: keine sig. Veränderung Austausch von MUFA und PUFA: keine sig. Veränderung von Gesamtcholesterin, LDL- oder HDL-Cholesterin; Triglycerid-Konzentrationen bei PUFA-reichen Diäten niedriger als bei MUFA-reichen	P<0,001 n.s grenzwertig signifikant	

6 Fettkonsum und Prävention der Dyslipoproteinämie

Meta-Analysen von randomisierten klinischen Studien (EK Ia) - Fortsetzung

Autor, Jahr	Berücksichtigter Zeitraum und Art der Studien	Interventionsdauer, Alter, Stichprobe	Breite der Exposition	Ergebnis	Statistische Signifikanz	Anmerkungen
Clarke et al. 1997	Kontrollierte Ernährungsinterventionsstudien (isokalorisch) von mind. 2 Wochen Dauer	Mittlere Dauer 1 Monat; 395 Experimente (<i>metabolic ward studies</i>), 129 Gruppen gesunder Teilnehmer	<p>Aufnahme von Energie und Cholesterol sowie Energie% Gesamtfett, PUFA und MUFA</p> <p>Reduktion der Cholesterolaufnahme um 200 mg/d</p> <p>Ersatz von SFA durch komplexe Kohlenhydrate (10% der Energie)</p> <p>Ersatz von komplexen Kohlenhydraten durch PUFA (5 % der Energie)</p> <p>Ersatz von komplexen Kohlenhydraten durch MUFA (5 % der Energie)</p>	<p>Veränderung der Blutparameter: Δ Gesamtcholest. = -0,13 (SE 0,02) mmol/l Δ LDL-Cholesterol = -0,10 (SE 0,02) mmol/l Δ HDL-Cholesterol = -0,02 (SE 0,01) mmol/l</p> <p>Δ Gesamtcholest. = -0,52 (SE 0,03) mmol/l Δ LDL-Cholesterol = -0,36 (SE 0,05) mmol/l Δ HDL-Cholesterol = -0,13 (SE 0,02) mmol/l</p> <p>Δ Gesamtcholest. = -0,13 (SE 0,02) mmol/l Δ LDL-Cholesterol = -0,11 (SE 0,03) mmol/l Δ HDL-Cholesterol = 0,03 (SE 0,01) mmol/l</p> <p>Δ Gesamtcholest. = 0,02 (SE 0,03) mmol/l Δ LDL-Cholesterol = -0,04 (SE 0,02) mmol/l Δ HDL-Cholesterol = 0,03 (SE 0,01) mmol/l</p>		

6 Fettkonsum und Prävention der Dyslipoproteinämie

Meta-Analysen von randomisierten klinischen Studien (EK Ia) - Fortsetzung

Autor, Jahr	Berücksichtigter Zeitraum und Art der Studien	Interventionsdauer, Alter, Stichprobe	Breite der Exposition	Ergebnis	Statistische Signifikanz	Anmerkungen
Howell et al. 1997	Januar 1966-Februar 1994/ 224 Interventionsstudien	8143 Teilnehmer (mittleres Alter 37 Jahre, 70 % Männer) in 366 unabhängigen Gruppen mit 878 Diät-Blutlipid-Vergleichen wurden in gewichtete Multiregressionsanalyse einbezogen.	Veränderung von einem oder mehreren der Nahrungsfaktoren Cholesterol (mg/d), Gesamtfett, SFA, PUFA, MUFA (Energie%) Δ SFA Δ PUFA Δ Cholesterol Δ SFA Δ PUFA Δ SFA Δ Gesamtfett Δ PUFA Δ Gesamtfett Δ Cholesterol	Serum Lipid (μmol/l): Δ Serum-Gesamtcholesterol 49,599 (SE 3,646; 95 % CI = 42,824, 56,892) -23,274 (SE 4,215; 95 % CI = -31,704, -14,844) 0,5741 (SE 0,0957; 95 % CI = 0,3776, 0,7603) Δ LDL-Cholesterol 46,755 (SE 4,034 95 % CI = 38,687, 54,823) -12,801 (SE 5,405; 95 % CI = -23,610, -1,991) Δ HDL-Cholesterol 7,422 (SE 1,681; 95 % CI = 4,060, 10,784) 4,965 (SE 1,396; 95 % CI = 2,172, 7,758) Δ Triglyceride -12,035 (SE 2,540; 95 % CI = -17,116, -6,955) -10,376 (SE 1,976; 95 % CI = -14,327, -6,424) 0,1626 (SE 0,0756; 95 % CI = 0,0113, 0,3139)	<0,00005 <0,00005 <0,00005 <0,00005 0,0197 <0,00005 0,0004 <0,00005 <0,00005 0,0340	

Meta-Analysen von randomisierten klinischen Studien (EK Ia) - Fortsetzung

Autor, Jahr	Berücksichtigter Zeitraum und Art der Studien	Interventionsdauer, Alter, Stichprobe	Breite der Exposition	Ergebnis	Statistische Signifikanz	Anmerkungen
Yu-Poth et al. 1999	1981-1997/ 37 randomisierte Ernährungsinterventionsstudien (Interventionsprogramme des National Cholesterol Education Program Step I und Step II)	Interventionsdauer 3 Wochen bis 4 Jahre, 9276 Teilnehmer in Interventionsgruppen/in 19 Studien Kontrollgruppen mit insgesamt 2310 Teilnehmern	Step-I-Diät: ≤ 30 Energie% Fett, ≤ 10 Energie% SFA, ≤ 300 mg Cholesterol/d; Step-II-Diät: ≤ 7 Energie% SFA und ≤ 200 mg Cholesterol/d oder Step-I- und Step-II-Diät in Kombination Δ SFA Δ Gesamtfett	Multiple Regressionsanalyse, Änderung des Körpergewichts als Kovariable: Gesamtfett und SFA haben signifikante Effekte auf Plasma-Gesamtcholesterol, LDL-Cholesterol und HDL-Cholesterol Δ Gesamtcholesterol 0,056 mmol/l (77 %) Δ LDL-Cholesterol 0,05 mmol/l (1,07 %) Δ HDL-Cholesterol 0,012 mmol/l (0,6 %) Δ Triglyceride 0,002 mmol/l (0,02 %) Δ Gesamtcholesterol 0,020 mmol/l (0,30 %) Δ LDL-Cholesterol 0,023 mmol/l (0,59 %) Δ HDL-Cholesterol 0,006 mmol/l (0,41 %) Δ Triglyceride -0,004 mmol/l (-0,48 %)	P = 0,004 (0,018) P = 0,002 (0,007) P = 0,11 (0,33) P = 0,87 (0,998) P = 0,037 (0,06) P = 0,003 (0,003) P = 0,02 (0,11) P = 0,64 (0,26)	
Weggemans et al. 2001	17 Interventionsstudien mit Kontrollgruppe; experimentelle Diät unterscheidet sich nur in der Menge des Nahrungscholesterols oder der Anzahl der Eier	Studiendauer ≥ 14 d; 556 Teilnehmer (422 Männer und 134 Frauen); Alter 18 bis 75 Jahre	Veränderung der Cholesterolaufnahme um 137 bis 897 mg/d Zulage von 100 mg Nahrungscholesterol pro Tag	Prädiktive Veränderung der Serum-Cholesterolkonz. [mmol/l (95 % CI)]: Δ Gesamt 0,056 ± 0,005 (0,046, 0,065) Δ HDL 0,008 ± 0,001 (0,005, 0,010) Δ LDL 0,050 ± 0,004 (0,042, 0,058) Δ Gesamt:HDL 0,020 ± 0,005 (0,010, 0,030) Δ HDL:LDL -0,006 ± 0,001 (-0,008, -0,004)		

Meta-Analysen von randomisierten klinischen Studien (EK Ia) - Fortsetzung

Autor, Jahr	Berücksichtigter Zeitraum und Art der Studien	Interventionsdauer, Alter, Stichprobe	Breite der Exposition	Ergebnis	Statistische Signifikanz	Anmerkungen
Mensink et al. 2003	1970-1998/ 60 kontrollierte Studien mit Nahrungsfettsäuren als alleiniger Variablen und konstanter Cholesterolaufnahme,	Dauer 13 bis 91 d, Alter > 17 Jahre, 1672 Teilnehmer (70 % Männer, 30 % Frauen) ohne Fettstoffwechselstörungen oder Diabetes	Isoenergetischer Austausch von 1 Energie% Kohlenhydrate gegen Laurin- (C 12:0), Myristin- (C 14:0), Palmitin- (C 16:0) oder Stearinsäure (C 18:0) Kohlenhydrate → C 12:0 Kohlenhydrate → C 14:0 Kohlenhydrate → C 16:0 Kohlenhydrate → C 18:0	Regressionskoeffizienten für mittlere Veränderung [mmol/l (95 % CI)] der Serumlipide und -Lipoproteine Δ Gesamtcholesterol 0,069 (0,040, 0,097) Δ LDL-Cholesterol 0,052 (0,026, 0,069) Δ HDL-Cholesterol 0,027 (0,021, 0,033) Δ Triglyceride -0,019 (-0,028, -0,011) Δ Gesamtcholesterol 0,059 (0,036, 0,082) Δ LDL-Cholesterol 0,048 (0,027, 0,069) Δ HDL-Cholesterol 0,018 (0,013, 0,023) Δ Triglyceride -0,017 (-0,027, -0,006) Δ Gesamtcholesterol 0,041 (0,028, 0,054) Δ LDL-Cholesterol 0,039 (0,027, 0,051) Δ HDL-Cholesterol 0,010 (0,007, 0,013) Δ Triglyceride -0,017 (-0,023, -0,011) Δ Gesamtcholesterol -0,010 (-0,026, 0,006) Δ LDL-Cholesterol -0,004 (-0,019, 0,011) Δ HDL-Cholesterol 0,002 (-0,001, 0,006) Δ Triglyceride -0,017 (-0,024, -0,010)	<i>P</i> < 0,001 <i>P</i> < 0,001 <i>P</i> < 0,001 <i>P</i> < 0,001 <i>P</i> < 0,001 <i>P</i> < 0,001 <i>P</i> = 0,841 <i>P</i> = 0,002 <i>P</i> < 0,001 <i>P</i> < 0,001 <i>P</i> = 0,418 <i>P</i> < 0,001 <i>P</i> = 0,227 <i>P</i> = 0,464 <i>P</i> = 0,390 <i>P</i> < 0,001	
Mukudem-Petersen et al. 2005	bis August 2004/ syst. Review mit 23 kontrollierten Interventionsstudien zur Untersuchung unabhängiger Effekte von Nussverzehr auf die Blutfettwerte	Dauer 4 Wochen bis 6 Monate, 593 gesunde oder kranke (Dyslipoproteinämie, Typ 2 Diabetes) Männer und Frauen	Interventionsdiät (20 bis 45 % Fett) mit täglich 50-100 g Mandeln (3 Studien) od. 35-68 g Erdnüssen (2 Studien) od. 72 g Pecannüssen (1 Studie) od. 40-84 g Walnüssen (4 Studien) i. Vgl. zu verschiedenen Kontrolldiäten 50-100 g Macadamianüsse pro Tag (2 Studien)	sig. Senkung von Gesamtcholesterol (2-16 %) und LDL-Cholesterol (2-19 %) kein überzeugender Effekt		Systematischer Review

7 Fettkonsum und Prävention der Hypertonie

M.B. Schulze und A. Schienkiewitz

7.1 Einleitung

Der systolische Blutdruck ist der aus der Herzsystole resultierende Höchstwert des Blutdrucks und beträgt normal etwa 120 mm Quecksilbersäule (mmHg). Der diastolische Blutdruck ist der minimale Blutdruck während der Herzdiastole. Er wird durch das Abströmen des endsystolischen Speichervolumens der Aorta aufrechterhalten und beträgt normal um 80 mmHg. Arterielle Hypertonie ist eine Erhöhung des arteriellen Blutdrucks über die Norm, nach WHO systolisch ≥ 140 oder diastolisch ≥ 90 mmHg (Whitworth 2003). Für die Diagnose müssen erhöhte Blutdruckwerte wiederholt zu verschiedenen Gelegenheiten gemessen werden. Nach der Krankheitsentstehung werden zwei grundsätzliche Formen unterschieden: Die essenzielle oder primäre Hypertonie hat keine nachweisbare Ursache (die Diagnose kann erst nach Ausschluss sekundärer Formen gestellt werden), wogegen die sekundäre oder symptomatische Hypertonie durch die Erkrankung eines Organs ausgelöst wird (z. B. als endokrine, renale, pulmonale, kardiovaskuläre Hypertonie).

Repräsentative Daten zur Häufigkeit der Hypertonie in Deutschland, die aus dem Bundesgesundheitsurvey 1998 stammen, zeigen sowohl bei Männern als auch bei Frauen einen altersabhängigen Anstieg des mittleren Blutdrucks (Thamm 1999). Während bei Männern und Frauen im Alter von 18 bis 19 Jahren der mittlere systolische Blutdruck bei 125 bzw. 117 mmHg lag, war dieser bei 40 bis 49-jährigen Männern und Frauen 135 bzw. 130 mmHg und bei 60 bis 69-jährigen Männern und Frauen 150 bzw. 153 mmHg. Ein ähnliches Bild ergibt sich für den diastolischen Blutdruck (Männer/Frauen: 18 bis 19 Jahre = 72/71; 40 bis 49 Jahre = 88/82; 60-69 Jahre = 88/86 mmHg). 16 % der Männer und 9 % der Frauen waren 1998 in Deutschland borderline hyperten (Systole ≥ 140 bis ≤ 149 mmHg und/oder Diastole ≥ 90 bis ≤ 94 mmHg), während 35 % der Männer und 33 % der Frauen hyperten (Systole > 149 mmHg und/oder Diastole > 94 mmHg) waren. Im Vergleich zum Bundesgesundheitsurvey 1990/91 zeichnet sich zudem der Trend einer zunehmenden Hypertonieprävalenz ab. Hypertonieerkrankungen haben auf Grund ihrer möglichen Sekundärkomplikationen wie Arteriosklerose, Herzinfarkt, Schlaganfall sowie Herz- und Niereninsuffizienz große klinische und epidemiologische Bedeutung. Diese Folgekrankheiten des kardiovaskulären Systems stellen die häufigste Todesursache in industrialisierten Ländern, so auch in Deutschland, dar (World Health Report 2004).

7.2 Personen mit einem erhöhten Risiko für Hypertonie

Die Genese der essenziellen arteriellen Hypertonie, die mit über 90 % die häufigste Hypertonieform darstellt, konnte bislang nicht vollständig aufgeklärt werden. Es wird jedoch von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen, bei dem neben genetischen Faktoren vor allem Übergewicht eine große Bedeutung besitzt (Krousel-Wood 2004). Daneben zählen die körperliche Aktivität, der Alkoholkonsum und die alimentäre Aufnahme von Natrium und Kalium zu den modifizierbaren Risikofaktoren mit quantitativer Bedeutung (Whelton et al. 2002), allerdings fehlt bisher eine Abschätzung der Gewichtung der einzelnen Faktoren.

7.3 Welche Bedeutung hat der Fettkonsum für das Hypertonierisiko?

Effekte der alimentären Fettaufnahme auf das Hypertonierisiko resultieren potenziell über zwei unterschiedliche Wirkungsweisen. Zum einen hat Fett als Energieträger das Potenzial, zu einer positiven Energiebilanz und damit zu einer Gewichtszunahme beizutragen. Zum anderen könnte der relative Anteil des Fettes bzw. verschiedener Fettsäuren, unabhängig von resultierenden Veränderungen des Körpergewichts, direkte Effekte aufweisen. Die letztgenannten vom Körpergewicht unabhängigen Wirkungen des Fettgehalts in der Nahrung sind Gegenstand dieses Kapitels.

7.3.1 Wirkungsmechanismen von Fettsäuren mit potenzieller Relevanz für eine Hypertonie

Mehrere biologische Mechanismen könnten einem Effekt von ungesättigten Fettsäuren auf den Blutdruck zugrunde liegen. Zum einen kann die Einlagerung ungesättigter Fettsäuren in Phospholipide die physikalisch-chemischen Eigenschaften von Epithelmembranen beeinflussen, wie in vitro (Hashimoto et al. 1999) und in vivo (Lund et al. 1999) gezeigt werden konnte. Dies könnte insbesondere eine verstärkte Membranpermeabilität und somit eine Stimulierung des Kationenaustausches bedingen. Zum anderen stellen langkettige n-6 und n-3 PUFA den Ausgangspunkt zur Synthese von Eicosanoiden, die Grundlage der beobachteten vasodilatatorischen Effekte von n-3 Fettsäuren sind (Johansen et al. 1999; Engler & Engler 2000), haben aber auch Effekte auf die Elektrolythomöostase und die renale Reninsynthese (Iacono & Dougherty 1993; Hermansen 2000). Spezifische Wirkmechanismen von Gesamtfett oder MUFA sind bisher nicht beschrieben.

7.3.2 Nahrungsfett und -fettsäuren und primäre Prävention der Hypertonie

7.3.2.1 Gesamtfett

Ob der Anteil von Fett an der Gesamtenergiezufuhr das Hypertonierisiko, unabhängig von Effekten auf die Energiebilanz und das Körpergewicht und ohne Änderung des Fettsäure-

spektrums, beeinflusst, wurde bisher nicht systematisch untersucht. Zwar weisen Ergebnisse von Interventionsstudien auf eine mögliche blutdrucksenkende Wirkung fettreduzierter Diäten hin (Brussaard et al. 1981, Puska et al. 1983, Appel et al. 1997, EK Ib), allerdings ist in diesen Studien der beobachtete Effekt nicht eindeutig auf den Fettgehalt zurückzuführen, da gleichzeitig weitere Änderungen der Diät vorgenommen wurden. So wies die Interventionsdiät in der DASH-Studie (Appel et al. 1997, EK Ib) einen niedrigeren Gesamtfettgehalt von 27 % auf, aber auch einen niedrigeren Anteil an gesättigten Fettsäuren von 7 %, und war im Vergleich zur Kontrolldiät, welche die mittlere Zufuhr von Fett in der US Amerikanischen Bevölkerung (37 %) widerspiegelte, reich an Obst, Gemüse und Milchprodukten. Obwohl der mittlere Blutdruck mit der Intervention beim Teilkollektiv ohne Hypertonie über 8 Wochen signifikant stärker fiel (3,5 mmHg systolisch und 1,5 mmHg diastolisch) als im Vergleich zur Kontrollgruppe, bleibt unklar, welcher Anteil des Effekts durch die Senkung der Gesamtfettaufnahme hervorgerufen wurde. In einer Interventionsstudie in Finnland wurde zwar mit einer Verringerung der Gesamtfettaufnahme von 40 % auf 25 % der Energie eine signifikante Blutdruckreduktion um 8,9 mmHg systolisch und 7,6 mmHg diastolisch beobachtet, aber auch hier wurde gleichzeitig der Anteil von ungesättigten Fettsäuren und die Gemüseaufnahme erhöht (Puska et al. 1983, EK Ib). Zwischen Hypertonikern und Normotonikern wurde in dieser Studie nicht unterschieden, so dass außerdem unklar bleibt, ob dieser Effekt vom Blutdruckstatus der Teilnehmer abhing. Eine weitere Interventionsstudie, durchgeführt in einem Kollektiv gesunder und relativ junger (18 bis 30 Jahre) Frauen und Männer, konnte keinen Unterschied im Blutdruck durch Verringerung der Gesamtfettaufnahme (40 auf 22 %) feststellen (Brussaard et al. 1981, EK Ib). Auch hier wurde gleichzeitig der Anteil der PUFA erhöht.

*Zurzeit liegen keine Studien vor, die Schlussfolgerungen zur möglichen präventiven Wirkung einer reduzierten Gesamtfettzufuhr auf das Hypertonierisiko, unabhängig von Veränderungen der Energiebilanz oder des Körpergewichts erlauben. Deshalb ist die Evidenz für einen Zusammenhang als **unzureichend** einzustufen.*

7.3.2.2 Gesättigte Fettsäuren

Ergebnisse aus nicht-experimentellen Studien zur Aufnahme von SFA sind nicht konsistent. Während keine vom Gesamtfettgehalt der Diät und von Veränderungen im Körpergewicht unabhängigen Assoziationen zwischen SFA und PUFA und dem Hypertonierisiko in einer prospektiven Kohortenstudie an Männern beobachtet wurden (Ascherio et al. 1992, EK IIb), war der P:S-Quotient ein unabhängiger Prädiktor für die Änderung des Blutdrucks über einen Zeitraum von 9 Jahren in einer anderen prospektiven Studie an Männern (Stamler et al. 2002, EK IIb).

In Interventionsstudien mit Normotonikern konnten keine signifikanten Beziehungen zwischen der Aufnahme von SFA und dem Blutdruck, im Vergleich zu n-6 Fettsäuren, beobachtet werden (Aro et al. 1998, Brussaard et al. 1981, Margetts et al. 1985, Mensink et al. 1990, Sabate et al. 1993, Sacks et al. 1987a, Zock et al. 1993, EK Ib).

*Die Datenlage zu gesättigten Fettsäuren lässt den Schluss zu, dass eine Prävention der Hypertonie durch eine Reduktion des Anteils an gesättigten Fettsäuren nicht möglich ist. Die Vielzahl randomisierter Interventionsstudien zu dieser Fragestellung gibt eine **überzeugende Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang**.*

7.3.2.3 Einfach ungesättigte Fettsäuren

Bei Normotonikern wurden widersprüchliche Effekte von MUFA auf den Blutdruck beobachtet. In einer Studie (Mensink et al. 1990, EK Ib) wurden 58 Männer und Frauen nach einer 17-tägigen Kontrolldiät (19 % SFA) entweder einer MUFA-reichen oder PUFA-reichen Diätgruppe zugeordnet. Nach einer 5-wöchigen Intervention wurden keine Unterschiede zwischen den Gruppen für den systolischen Blutdruck beobachtet, allerdings war die Veränderung des diastolischen Blutdrucks von Frauen in der MUFA-Gruppe (-2,9 mmHg) signifikant unterschiedlich zu der von Frauen in der PUFA-Gruppe (+2,4 mmHg). Keine Unterschiede des Blutdrucks bei einer fettarmen MUFA-reichen Diät (26 % Gesamtfett, 14 % MUFA, 3 % PUFA) im Vergleich zu einer fettarmen PUFA-reichen (26 % Gesamtfett, 8 % MUFA, 8 % PUFA) und fettarmen SFA-reichen Diät (20 % Gesamtfett, 8 % MUFA, 3 % PUFA) konnten in einer finnischen Studie mit 87 Männern und Frauen über einen Interventionszeitraum von 8 Wochen beobachtet werden (Aro et al. 1998, EK Ib). Kontrollierte randomisierte Interventionsstudien ergaben mehrheitlich keine signifikanten Unterschiede des Blutdrucks bei einer Supplementierung mit Olivenöl (MUFA-reich) im Vergleich zu Fischöl (Appel et al. 1993, EK Ia). Außerdem zeigen diese Studien hier widersprüchliche Ergebnisse.

*Für einfach ungesättigte Fettsäuren existiert bisher nur eine **unzureichende Evidenz für eine präventive Wirkung bzw. für einen fehlenden Zusammenhang, wenn SFA durch MUFA ersetzt werden**.*

7.3.2.4 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren

Während keine vom Gesamtfettgehalt der Diät und von Veränderungen im Körpergewicht unabhängigen Assoziationen zwischen SFA und PUFA und dem Hypertonierisiko in einer prospektiven Kohortenstudie an Männern beobachtet wurden (Ascherio et al. 1992, EK IIb), war der P:S-Quotient ein unabhängiger Prädiktor für die Änderung des Blutdrucks über einen Zeitraum von 8 Jahren in einer anderen prospektiven Studie an Männern (Stamler et al.

2002, EK IIb). Hier war ein höherer P:S-Quotient (um eine Einheit) mit einer Erhöhung des diastolischen Blutdrucks um 0,9 mmHg pro Jahr assoziiert, aber nicht mit der Änderung des systolischen Blutdrucks. Allerdings ist die Aussagekraft der Ergebnisse für Normotoniker eingeschränkt, da der mittlere Blutdruck in der Studienpopulation mit 135 mmHg systolisch und 87 mmHg diastolisch auf einen beträchtlichen Anteil von Hypertonikern schließen lässt.

In Interventionsstudien mit Normotonikern konnten keine signifikanten Beziehungen zwischen der Aufnahme von **n-6 Fettsäuren** und SFA und dem Blutdruck beobachtet werden (Aro et al. 1998, Brussaard et al. 1981, Margetts et al. 1985, Mensink et al. 1990, Sabate et al. 1993, Sacks et al. 1987a, Zock et al. 1993, EK Ib). Demnach scheint eine Modifikation des Anteils an n-6 Fettsäuren keinen Einfluss auf den Blutdruck normotensiver Individuen zu haben.

*Derzeit existieren kaum Studien, die eine gerichtete Aussage über den Zusammenhang zwischen der Aufnahme von PUFA und dem Hypertonierisiko ermöglichen. Die Evidenz ist **unzureichend**. Eine Vielzahl an randomisierten Interventionsstudien gibt eine **überzeugende** Evidenz für einen **fehlenden Einfluss** des Austausches von SFA durch n-6 Fettsäuren auf den Blutdruck von Normotonikern.*

7.3.2.5 n-3 Fettsäuren

Meta-Analysen von randomisierten Interventionsstudien zeigen, dass die Supplementation mit **langkettigen n-3 Fettsäuren** den Blutdruck von Normotonikern senken kann (Appel et al. 1993, Morris et al. 1993, Geleijnse et al. 2002, EK Ia). Die jüngste dieser Meta-Analysen (Geleijnse et al. 2002, EK Ia) umfasste 36 Interventionsstudien zu Fischöl-Supplementation (2114 Studienteilnehmer), von denen 22 ein Doppelblindstudiendesign aufwiesen. Die Menge an Fischöl war in den meisten Studien relativ hoch (Median = 3,7 g/d). Alle Studien betrachtend, verringerte eine Fischöl-Supplementation den Blutdruck bei Normotonikern um 1,0 mmHg systolisch (95 % CI: -2,4; 0,1) und 1,2 mmHg diastolisch (95 % CI: -1,9; -0,4), wobei Ergebnisse aus den Doppelblindstudien einen abgeschwächten nicht-signifikanten Effekt aufzeigten (-0,3 mmHg systolisch; -0,7 mmHg diastolisch). Diese Beobachtung bestätigt Ergebnisse früherer Meta-Analysen (Appel et al. 1993, Morris et al. 1993, EK Ia). Eventuell kann von einer Unterschätzung des Effekts ausgegangen werden, da Kontrollgruppen in aller Regel Mixturen von pflanzlichen Ölen, zum Teil Olivenöl (reich an MUFA), bekamen, so dass ggf. von einem stärkeren Effekt beim Austausch mit gesättigten Fetten auszugehen ist. Interventionsstudien zur Wirkung des Fischverzehr auf den Blutdruck von Normotonikern konnten nicht identifiziert werden.

*Eine **überzeugende** Evidenz besteht in der Primärprävention der Hypertonie für eine blutdrucksenkenden Wirkung von höheren Dosen an langkettigen n-3 Fettsäuren.*

7.3.2.6 trans-Fettsäuren

Es konnten keine Studien identifiziert werden.

7.3.3 Nahrungsfett und -fettsäuren und sekundäre Prävention der Hypertonie

7.3.3.1 Gesamtfett

In der DASH-Study (Appel et al. 1997, EK Ib) konnte durch eine fettarme Diät (27 %) der Blutdruck von Hypertonikern um 11,4 mmHg systolisch und 5,5 mmHg diastolisch gesenkt werden. Allerdings war die Interventionsdiät auch arm an gesättigten Fettsäuren (7 %) und reich an Obst, Gemüse und Milchprodukten im Vergleich zur Kontrolldiät, so dass unklar bleibt, welcher Anteil des Effekts durch die Senkung der Gesamtfettaufnahme hervorgerufen wurde.

*Da die Zahl der Studien sehr begrenzt ist, muss die Evidenz für eine Sekundärprävention der Hypertonie durch Reduktion der Gesamtfettzufuhr als **unzureichend** bewertet werden.*

7.3.3.2 Fettsäuren

Gesättigte Fettsäuren

Studien zur Wirkung von SFA auf den Blutdruck von Hypertonikern wurden zumeist in Form eines Austauschs durch n-6 PUFA untersucht. Insgesamt ergibt sich kein eindeutiger Zusammenhang (Stamler et al. 1996, Kriketos et al. 2001, Puska et al. 1985, Sacks et al. 1987b, EK Ib).

*Die Evidenz für eine Sekundärprävention der Hypertonie durch Senkung der Zufuhr von SFA ist **unzureichend**.*

Einfach ungesättigte Fettsäuren

Eine randomisierte Interventionsstudie im Cross-over-Design mit Hypertonikern (Ferrara et al. 2000, EK Ib) zeigte bei Supplementation mit 30 bis 40 g Olivenöl (17 % MUFA) stärkere Blutdrucksenkungen als mit Sonnenblumenöl (11 % PUFA), wobei der Anteil an Kohlenhydraten (57 %), Protein (17 %), Gesamtfett (26 %) und SFA (6 %) in beiden Gruppen konstant gehalten wurde. Während keine Änderung über einen Zeitraum von 6 Monaten in der PUFA-Gruppe beobachtet wurde (135 und 90 mmHg systolisch und diastolisch nach Intervention), verringerte sich der systolische Blutdruck in der MUFA-Gruppe von 134 auf

127 mmHg ($p = 0,05$ im Vergleich zur PUFA-Gruppe) und der diastolische Blutdruck von 90 auf 84 mmHg ($p = 0,01$). In einer weiteren Studie (Dokholyn et al. 2004, EK Ib) wurden Personen mit einem diastolischen Blutdruck zwischen 85 und 94 mmHg nach einer 4-wöchigen Run-in-Phase (Supplementation mit < 1 Teelöffel Olivenöl) randomisiert und entweder einer Interventionsgruppe (Supplementation mit Fischöl, 480 mg Eicosapentaensäure + 120 mg γ -Linolensäure) oder einer Kontrollgruppe (weiterhin Supplementation mit Olivenöl) zugeordnet. Über einen Zeitraum von 12 Wochen konnte kein Unterschied des Blutdrucks zwischen beiden Gruppen beobachtet werden.

*Bisherige Studien zur Rolle von MUFA in der Sekundärprävention der Hypertonie sind widersprüchlich. Die Evidenz wird deshalb als **unzureichend** eingeschätzt.*

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren

Studien, die Auswirkungen der Aufnahme von PUFA allgemein auf den Blutdruck von Hypertonikern untersucht haben, konnten nicht identifiziert werden. Wirkungen von n-6 oder n-3 Fettsäuren im Speziellen werden im Folgenden dargestellt.

*Die Evidenz für eine Sekundärprävention der Hypertonie durch PUFA ist **unzureichend**.*

n-6 und n-3 Fettsäuren

Blutdrucksenkende Effekte einer Diät, die relativ reich an **n-6 Fettsäuren** und relativ arm an SFA ist, wurden in einer randomisierten Interventionsstudie an Männern beobachtet, die auf Grund ihres Rauchverhaltens, ihrer Serumcholesterolwerte und ihres Blutdrucks als Hochrisikogruppe in Bezug auf Herzinfarkt identifiziert wurden (Stamler et al. 1996, EK Ib). Im Gegensatz dazu konnten andere Studien mit Hypertonikern keine Beziehungen zwischen n-6 und SFA und dem Blutdruck identifizieren (Kriketos et al. 2001, Puska et al. 1985, Sacks et al. 1987b, EK Ib).

Fischöl-Supplementation (**langkettige n-3 Fettsäuren**) verringert laut einer Meta-Analyse von randomisierten Interventionsstudien den Blutdruck von Hypertonikern systolisch um 2,1 mmHg (95 % CI: 1,0-3,2; $p < 0,01$) und diastolisch um 1,6 mmHg (95 % CI: 1,0-2,2; $p < 0,01$) (Geleijnse et al. 2002, EK Ia). Nur die Doppelblindstudien betrachtend, sind die Blutdruckveränderungen geringer (systolisch: -1,7 mmHg; diastolisch: -1,5 mmHg).

Interventionsstudien zur Wirkung von Fischverzehr (als Quelle von **langkettigen n-3 Fettsäuren**) auf den Blutdruck ergeben bisher kein einheitliches Bild (Ness et al. 1999, Bao et al. 1998, EK Ib). Im „Diet and Reinfarction Trial“ (Ness et al. 1999, EK Ib) konnte keine Wirkung von Fischverzehr (2-mal pro Woche) auf den Blutdruck von 2033 Infarktpatienten beobachtet werden. Weder nach 6 Monaten noch nach 2 Jahren Intervention unterschied sich der systo-

lische und diastolische Blutdruck signifikant zwischen der Interventionsgruppe (Aufnahme von 0,33 g Eicosapentaensäure pro Tag) und der Kontrollgruppe (Aufnahme von 0,10 g Eicosapentaensäure pro Tag). Im Gegensatz dazu konnte eine signifikante Senkung des 24h-Blutdrucks durch erhöhten Fischverzehr (ca. 3,6 g n-3 Fettsäuren pro Tag) bei übergewichtigen Hypertonikern erreicht werden (Bao et al. 1998, EK Ib). Der diastolische Blutdruck sank um 3,2 mmHg ($p = 0.011$) und der systolische Blutdruck um 3,5 mmHg (n. s.) im Vergleich zur Kontrollgruppe.

*Studien zum Effekt einer höheren Aufnahme von n-6 Fettsäuren zu Lasten von SFA auf den Blutdruck in Hypertonikern ergeben kein eindeutiges Bild. Die Evidenz für eine Sekundärprävention der Hypertonie durch Erhöhung der Zufuhr von n-6 Fettsäuren ist **unzureichend**. In der Sekundärprävention der Hypertonie gibt es **überzeugende** Evidenz dafür, dass die Zufuhr langkettiger n-3 Fettsäuren den Blutdruck von Hypertonikern **senken** kann.*

trans-Fettsäuren

Es konnten keine Studien zur Sekundärprävention und der Zufuhr von trans-Fettsäuren identifiziert werden.

*Die Evidenz für eine Sekundärprävention der Hypertonie durch eine geringere Zufuhr von trans-Fettsäuren ist **unzureichend**.*

7.4 Unterscheiden sich Strategien zur Primärprävention der Hypertonie von solchen zur Sekundärprävention (Ernährungstherapie)?

Grundsätzlich erscheinen Effekte von MUFA und n-3 Fettsäuren auf den Blutdruck stärker bei Hypertonikern als bei Normotonikern ausgeprägt zu sein. Dementsprechend hat die Ernährungstherapie über die Veränderung der Fettzufuhr vorrangige Bedeutung bei der Behandlung der Hypertonie.

7.5 Bewertung der Evidenz zum Fettkonsum zur Prävention der Hypertonie

*Die Evidenz für eine mögliche präventive Wirkung einer reduzierten Gesamtfettzufuhr auf das Hypertonierisiko ist als **unzureichend** einzustufen (s. 7.3.2.1).*

*Die Vielzahl randomisierter Interventionsstudien zur Primärprävention der Hypertonie durch eine Reduktion des Anteils an SFA gibt eine **überzeugende** Evidenz für einen **fehlenden Zusammenhang** (s. 7.3.2.2).*

Für MUFA existiert bisher nur eine **unzureichende** Evidenz für eine präventive Wirkung bzw. für einen fehlenden Zusammenhang, wenn SFA durch MUFA ersetzt werden (s. 7.3.2.3).

Derzeit existieren kaum Studien, die eine gerichtete Aussage über den Zusammenhang zwischen PUFA und dem Hypertonierisiko ermöglichen. Die Evidenz ist **unzureichend**. Eine **überzeugende** Evidenz besteht für einen **fehlenden Zusammenhang** zwischen der Aufnahme von n-6 Fettsäuren und dem Blutdruck, im Vergleich zu SFA (s. 7.3.2.4).

Eine **überzeugende** Evidenz besteht in der Primärprävention der Hypertonie für eine **blutdrucksenkende Wirkung** von langkettigen n-3 Fettsäuren (s. 7.3.2.5).

Da die Zahl der Studien sehr begrenzt ist, muss die Evidenz für eine Sekundärprävention der Hypertonie durch Reduktion der Gesamtfettzufuhr als **unzureichend** bewertet werden (s. 7.3.3.1).

Die Evidenz für eine Sekundärprävention der Hypertonie durch Senkung der Zufuhr von SFA ist **unzureichend** (s. 7.3.3.2).

Bisherige Studien zur Rolle von MUFA in der Sekundärprävention der Hypertonie sind widersprüchlich. Die Evidenz wird deshalb als **unzureichend** eingeschätzt (s. 7.3.3.2).

Die Evidenz für eine Sekundärprävention der Hypertonie durch PUFA ist **unzureichend** (s. 7.3.3.2).

Studien zum Effekt einer höheren Aufnahme von n-6 Fettsäuren zu Lasten von SFA auf den Blutdruck in Hypertonikern ergeben kein eindeutiges Bild. Die Evidenz für eine Sekundärprävention der Hypertonie durch Erhöhung der Zufuhr von n-6 Fettsäuren ist **unzureichend** (s. 7.3.3.2).

In der Sekundärprävention der Hypertonie gibt es **überzeugende** Evidenz dafür, dass die Zufuhr langkettiger n-3 Fettsäuren den Blutdruck von Hypertonikern **senken** kann (s. 7.3.3.2).

Die Evidenz für eine Sekundärprävention der Hypertonie durch eine geringere Zufuhr von trans-Fettsäuren ist **unzureichend**.

Die gegenwärtige Datenlage erlaubt es nicht, Schlussfolgerungen zur möglichen primärpräventiven Wirkung der Gesamtfettzufuhr auf das Hypertonierisiko, unabhängig von Veränderungen der Energiebilanz oder des Körpergewichts, zu ziehen. Die Evidenz sowohl für eine präventive oder risikoe erhöhende Wirkung als auch für einen fehlenden Zusammenhang ist ungenügend. Da Übergewicht einen Hauptrisikofaktor für Hypertonieerkrankungen darstellt, kommt der Gesamtfettaufnahme allerdings im Hinblick auf die Adipositasprävention und somit auch die Hypertonieprävention Bedeutung zu.

Bisherige Untersuchungen zu SFA und PUFA lassen die Aussage zu, dass eine Primärprävention der Hypertonie durch eine Reduktion des Anteils an gesättigten Fettsäuren und/oder durch eine Erhöhung des Anteils an n-6 Fettsäuren nicht möglich ist. Die zahlreichen, randomisierten Interventionsstudien zu dieser Fragestellung geben eine überzeugende Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang.

Studien zu MUFA und Hypertonierisiko liefern bisher nur eine ungenügende Evidenz für eine präventive Wirkung bzw. für einen fehlenden Zusammenhang, wenn SFA durch MUFA ersetzt werden. Demzufolge kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Empfehlung abgeleitet werden. Es gibt keine Hinweise auf eine Risikoerhöhung durch diese Fettsäurefraktion. Im Vergleich zu n-3 Fettsäuren ist es möglich, dass keine Unterschiede in der Wirkung auf den Blutdruck bestehen.

Eine überzeugende Evidenz besteht zur blutdrucksenkenden Wirkung von langkettigen n-3 Fettsäuren. Auf Grund der notwendigen Aufnahmemenge (nur durch täglichen Fischverzehr oder Supplementation erreichbar) und der marginalen Effekte bei Normotonikern ist eine Umsetzung in der Praxis schwierig.

Unzureichende Evidenz gibt es dagegen für die Wirkung von SFA, MUFA, PUFA und n-6 Fettsäuren sowie trans-Fettsäuren in der Sekundärprävention der Hypertonie.

7.6 Forschungsbedarf

Da die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Gesamtfett und dem Risiko für Hypertonie bisher als ungenügend einzuschätzen ist, fehlen Studien, die diese Fragestellung eindeutig beantworten. Wichtig dabei ist, dass eine Verringerung der Fettzufuhr nicht durch weitere diätetische Modifikationen begleitet wird. So sollte insbesondere der relative Anteil der einzelnen Fettsäurefraktion unverändert bleiben.

Die Wirkung von MUFA auf den Blutdruck von Normotonikern ist bisher nicht ausreichend dokumentiert. Zwar scheinen MUFA im Vergleich zu n-3 Fettsäuren einen ähnlichen blut-

drucksenkenden Effekt aufzuweisen, die Ergebnisse der bisherigen Studien ergeben aber ein uneinheitliches Bild. Zudem ist unklar, welche Wirkung ein Austausch von MUFA gegen SFA haben könnte; es fehlt die biologische Plausibilität.

Obwohl ein blutdrucksenkender Effekt von n-3 Fettsäuren mit überzeugender Evidenz besteht, sind Effekte bei Normotonikern bisher gering. Dies könnte u. a. dadurch bedingt sein, dass die meisten Interventionsstudien MUFA- oder PUFA-reiches Öl als Kontrolle verwendet haben. Im Vergleich zu gesättigten Fettsäuren könnte der Effekt von n-3 Fettsäuren demnach stärker ausfallen, was aber bisher ungeklärt ist. Weiterhin ist fraglich, welche Effekte durch Mengen von langkettigen n-3 Fettsäuren erreicht werden können, die durch eine alimentäre Zufuhr realisierbar sind, da bisher in der Mehrzahl der Interventionsstudien pharmakologische Dosen verwendet wurden. Hier wären insbesondere Studien zur Primärprävention wünschenswert.

Die Wirkung von SFA, MUFA, PUFA und n-6 Fettsäuren auf den Blutdruck bei Hypertonikern ist bisher unzureichend dokumentiert.

7.7 Literatur

- Appel LJ et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997; 336: 1117-24
- Appel LJ et al. Does supplementation of diet with „Fish Oil“ reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1429-38
- Aro A et al. Lack of effect on blood pressure by low fat diets with different fatty acid compositions. *J Hum Hypertens* 1998; 12: 383-9
- Ascherio A. et al. A prospective study of nutritional factors and hypertension among US men. *Circulation* 1992; 86: 1475-84
- Bao DQ et al. Effects of dietary fish and weight reduction on ambulatory blood pressure in overweight hypertensives. *Hypertens* 1998; 32: 710-7
- Brussaard JH et al. Blood pressure and diet in normotensive volunteers: absence of an effect of fiber, protein, or fat. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 2023-9
- Dokholyan RS et al. A trial of omega-3 fatty acids for prevention of hypertension. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1041-3
- Engler MB, Engler MM. Docosahexaenoic acid-induced vasorelaxation in hypertensive rats: mechanisms of action. *Biol Res Nurs* 2000; 2: 85-95
- Ferrara LA et al. Olive oil and reduced need for antihypertensive medications. *Arch Intern Med* 2000; 160: 837-42
- Geleijnse JM et al. Blood pressure response to fish oil supplementation: metaregression analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2002; 20: 1493-9
- Hashimoto M et al. Effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on plasma membrane fluidity of aortic endothelial cells. *Lipids* 1999; 34: 1297-304
- Hermansen K. Diet, blood pressure and hypertension. *Br J Nutr* 2000; 83 Suppl 1: S113-9
- Iacono JM, Dougherty RM. Effects of polyunsaturated fats on blood pressure. *Ann Rev Nutr* 1993; 13: 243-60

7 Fettkonsum und Prävention der Hypertonie

- Johansen O et al. The effect of supplementation with omega-3 fatty acids on soluble markers of endothelial function in patients with coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1681-6
- Kriketos AD et al. Role of weight loss and polyunsaturated fatty acids in improving metabolic fitness in moderately obese, moderately hypertensive subjects. *J Hypertens* 2001; 19: 1745-54
- Krousel-Wood MA et al. Primary prevention of essential hypertension. *Med Clin N Am* 2004; 88: 223-38
- Lund EK et al. Effects of dietary fish oil supplementation on the phospholipid composition and fluidity of cell membranes from human volunteers. *Ann Nutr Metab* 1999; 43: 290-300
- Margetts BM et al. Blood pressure and dietary polyunsaturated and saturated fats: a controlled trial. *Clin Sci* 1985; 69: 165-75
- Mensink RP et al. Effect of a monounsaturated diet vs. a polyunsaturated fatty acid-enriched diet on blood pressure in normotensive women and men. *Eur J Clin Invest*. 1990; 20: 463-9
- Morris MC et al. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation* 1993; 88: 523-33
- Ness AR et al. The long-term effect of advice to eat more fish on blood pressure in men with coronary disease: results from the DART. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 729-33
- Puska P et al. Controlled, randomised trial of the effect of dietary fat on blood pressure. *Lancet* 1983; 1(8314-5): 1-5
- Puska P et al. Dietary fat and blood pressure: an intervention study on the effects of low-fat diet with two levels of polyunsaturated fat. *Prev Med* 1985; 14: 573-84
- Sabate J et al. Effects of walnuts on serum lipid levels and blood pressure in normal men. *N Engl J Med* 1993; 328: 603-7
- Sacks FM et al. Effect of linoleic and oleic acids on blood pressure, blood viscosity, and erythrocyte action transport. *J Am Coll Nutr* 1987a; 6: 179-85
- Sacks FM et al. Effect of dietary fats and carbohydrate on blood pressure of mildly hypertensive patients. *Hypertension* 1987b; 10: 452-60
- Stamler J et al. Relationship to blood pressure of combinations of dietary macronutrients. *Circulation* 1996; 94: 2417-23
- Stamler J et al. Eight-year blood pressure change in middle-aged men: relationship to multiple nutrients. *Hypertension* 2002; 39: 1000-6
- Thamm M. Blutdruck in Deutschland - Zustand und Trends. *Gesundheitswesen* 1999; 61 Spec No 2: S90-3
- Whelton PK et al. Primary prevention of essential hypertension. *Jama* 2002; 288: 1882-8
- Whitworth JA; World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens*. 2003; 21: 1983-92
- The World Health Report: 2004: changing history. World Health Organization. Geneva, 2004
- Zock PL et al. Effects of stearic acid and trans fatty acids vs. linoleic acid on blood pressure in normotensive women and men. *Eur J Clin Nutr* 1993; 47: 437-44

7.8 Anlage: Studien zum Konsum von Fett bzw. Fettsäuren und Hypertonie

Meta-Analysen von randomisierten klinischen Studien (EK Ia)

Autor, Jahr, Land	Erfasster Veröffentlichungszeitraum/Suche in/ Berücksichtigte Studientypen	Modell	Geschlecht, Alter	Breite der Exposition/ Anzahl der untersuchten Kategorien	Mittlere Veränderung des gemessenen Blutdrucks (nach Riva-Rocci) (95% CI)	Anmerkungen
Appel et al. 1993; USA	keine Angabe/ Medline/ kontrollierte klinische Studien am Menschen zur Frage der Auswirkung von n-3-FA-Supplementation auf den Blutdruck 40 Studien zum Thema gefunden, davon 11 Studien mit Gesunden und 6 Studien mit Personen mit unbehandelter Hypertonie (Blutdruck dias > 90 mm Hg) berücksichtigt	Verfahren zur Meta-Analyse nach Greenland mit Test auf Homogenität	Überwiegend Männer, meist mittleren Alters (Spanne 18 bis 75 Jahre), meist Weiße	Dosis EPA + DHA in Studien: 1,07 g/d bis 15,0 g/d Zulage von n-3 FA in 14 Studien in Form von Fischöl(kapseln), in 2 Studien in Form einer Fischdiät, in 1 Studie mit Fischöl-angereicherten Eiern	Gesamte Auswertung: Blutdruck sys: -1,5 (-2,4;-0,6) Blutdruck dias: -1,0 (-1,6;-0,4), aber Test auf Homogenität signifikant Subgruppen-Analysen: Studien mit normotensiven Probanden: Blutdruck sys: -1,0 (-2,0; 0,0), p = 0,05 Blutdruck dias: -0,5 (-1,2;0,2), p = 0,15 Studien mit Personen mit unbehandelter Hypertonie: Blutdruck sys: -5,5 (-8,1; -2,9), p < 0,001 Blutdruck dias: -3,5 (-5,0; -2,1), p < 0,001 In beiden Subanalysen existiert kein Hinweis auf Heterogenität. Ausmaß der Senkung von sys. und dias. Blutdruck ist abhängig vom Ausgangsblutdruck (beide: p < 0,05).	14 der 17 Studien auch in Morris et al. 1993 berücksichtigt
Morris et al. 1993, USA	keine Angabe/ Index Medicus/ Placebo-kontrollierte klinische Studien am Menschen zur Frage der Auswirkung von Fischöl auf den Blutdruck 1 Studie berücksichtigt, die noch nicht veröffentlicht war 31 von 52 gefundenen Studien für Meta-Analyse berücksichtigt	Modell mit zufälligen Effekten	1356 Teilnehmer insgesamt	n-3 FA in den Studien: 1,7g/d bis 15,0 g/d 29 Studien zu Zufuhr von n-3 FA in Form von Fischölkapseln, 2 in Form einer Fischdiät	Gesamte Auswertung: -3,0/-1,5 (95% CI: sys: -4,5;-1,5 / dias. -2,2;-0,8), aber: hohe Varianz bzgl. sys. Blutdruck zwischen den Studien) Subgruppen-Analysen bzgl. - <u>Dosis</u> : Dosis-Wirkungsbeziehung existent - <u>Interventionsdauer</u> : Dauer bis zum Auftreten eines Effekts: 3-4 Wochen - <u>Gesundheittl. Status der Teilnehmer (gesund, Hypertoniker, KHK etc.)</u> : stärkerer Effekt in Studien mit Hypertonikern bzw. Hypercholesterolemikern i. Vgl. zu Gesunden - <u>Studiendesign (parallele Gruppen, Cross-over)</u> : kein Einfluss - <u>Art des Placebos</u> : stärkerer Effekt in Studien mit n-6-PUFA-haltigen Ölen als Placebo, unter Berücksichtigung der in Studien verwendeten Dosis	

7 Fettkonsum und Prävention der Hypertonie

Meta-Analysen von randomisierten klinischen Studien (EK Ia) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Erfasster Veröffentlichungszeitraum/Suche in/Berücksichtigte Studientypen	Modell	Geschlecht, Alter	Breite der Exposition/ Anzahl der untersuchten Kategorien	Mittlere Veränderung des gemessenen Blutdrucks (nach Riva-Rocci) (95% CI)	Anmerkungen
Geleijnse et al. 2002; Niederlande	1966 bis März 2001/ Literaturverzeichnisse von Meta-Analysen und Reviews, Medline/ Randomisierte Studien am erwachsenen Menschen zur Frage der Auswirkung einer Fischöl-Supplementation auf den Blutdruck 36 von 124 gefundenen Studien in Meta-Analyse	Metaregression, mit und ohne Adjustierung, gewichtet nach Studiengröße	2114 Teilnehmer, überwiegend Männer, 50% der Teilnehmer hypertensiv, 2/3 mit Übergewicht	Median Dosis Fischöl: 3,7 g/d, Bereich 0,2-15 g/d	Multivariate Analyse (Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Studiendesign, Dosis, Blutdruck zu Studienbeginn; 36 Studien): Blutdruck sys: -2,09 (-3,11; -1,06) Blutdruck dias: -1,63 (-2,24; -1,02) Größeres Ausmaß der Blutdrucksenkung im Alter und bei Vorliegen einer Hypertonie Keine Dosis-Wirkungsbeziehung beobachtet	

Interventionsstudien, randomisiert (EK Ib)

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Probanden	Geschlecht, Alter	Intervention	Ergebnis (Angabe Blutdruck nach Riva-Rocci in mm Hg)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung an Confounder/Stratifizierung	Anmerkungen
Brussaard et al. 1981, Niederlande	Interventionsstudie, randomisiert, Dauer der Intervention 4 bis 12 Wochen	60 Normotoniker	Frauen und Männer, 18 bis 30 Jahre	1) Kontrolle: 30% Fett, 11% PUFA 2) 22% Fett, 3% PUFA 3) 40% Fett, 19% PUFA 4) 39% Fett, 3% PUFA	Blutdruck-Veränderung Baseline vs. Woche 4 1) systolisch: -4,8 diastolisch: -3,4 2) systolisch: -5,0 diastolisch: -4,4 3) systolisch: -5,1 diastolisch: -2,7 4) systolisch: -3,3 diastolisch: -3,1	Vergleich zu Kontrolldiät n. s.		
Puska et al. 1983, Finnland	Interventionsstudie, randomisiert, Dauer der Intervention 6 Wochen	114 gesunde Personen, keine medikamentöse Behandlung einer Hypertonie	Frauen und Männer, 30 bis 50 Jahre alt	1) gewöhnliche Diät (40 En% Fett, P:S-Quotient < 0,2) 2) 25 En% Fett, P:S-Quotient = 1	1) Anfang: 138 sys., 89 dias.; Ende: 136 sys., 87 dias. 2) Anfang: 138 sys., 89 dias.; Ende: 130 sys., 81 dias.	p < 0,001 für Änderung in Interventionsgruppe; n. s. in Kontrollgruppe		

7 Fettkonsum und Prävention der Hypertonie

Interventionsstudien, randomisiert (EK Ib) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Probanden	Geschlecht, Alter	Intervention	Ergebnis (Angabe Blutdruck nach Riva-Rocci in mm Hg)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung an Confounder/Stratifizierung	Anmerkungen
Margetts et al. 1985, Großbritannien	Interventionsstudie, randomisiert, Dauer der Intervention 5 Wochen	54 Normotoniker	Frauen und Männer, 20-59 Jahre	1) P:S-Quotient = 0,3 2) P:S-Quotient = 1.0		Vgl. zwischen den Gruppen n. s.		
Puska et al. 1985, Finnland	Interventionsstudie, randomisiert, Dauer der Intervention 12 Wochen	84 Normo- und Hypertoniker	Frauen und Männer, 35 bis 49 Jahre	1) 24% Gesamtfett; P:S-Quotient = 0,9 2) 24% Gesamtfett; P:S-Quotient = 0,4	1) systolisch: -4 diastolisch: -5 2) systolisch: -3 diastolisch: -4	n. s.		Weitere Darstellung der Ergebnisse getrennt für Normo- und Hypertoniker
Sacks et al. 1987a, USA	Interventionsstudie, randomisiert, Dauer der Intervention 4 Wochen	17 Personen, davon 15 Normotoniker und 2 mit milder Hypertonie	Frauen und Männer, 21 bis 56 Jahre	1) 23g/d Linolsäure 2) 23 g/d Ölsäure	Differenz 2) – 1): systolisch: -2,5 diastolisch: -2,2	p = 0,09 p = 0,12		> 75% statistische Power um Unterschied von 4 mmHg sys. oder dias. zu identifizieren
Sacks et al. 1987b, USA	Interventionsstudie, randomisiert, Dauer der Intervention 6 Wochen	21 Patienten mit milder Hypertonie, keine medikamentöse Behandlung	Frauen und Männer, 26 bis 63 Jahre	1) 37-38% Gesamtfett; 13% PUFA, 10% SFA 2) 37-38% Gesamtfett; 4,6% PUFA, 16% SFA 3) 28% Gesamtfett	Keine signifikante Blutdruckänderungen beobachtet	n. s.		> 80% statistische Power um Unterschied von 3 mmHg sys. oder 2 mmHg dias. zu identifizieren

7 Fettkonsum und Prävention der Hypertonie

Interventionsstudien, randomisiert (EK Ib) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Probanden	Geschlecht, Alter	Intervention	Ergebnis (Angabe Blutdruck nach Riva-Rocci in mm Hg)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung an Confounder /Stratifizierung	Anmerkungen
Mensink et al. 1990, Niederlande	Interventionsstudie, randomisiert, Dauer der Intervention 5 Wochen	58 Normotoniker	31 Frauen, 27 Männer, mittleres Alter 22 bis 26 Jahre	1) 15,1% MUFA, 7,9% PUFA, 12,8% SFA 2) 10,8% MUFA, 12,7% PUFA, 12,8% SFA	Alle: Gruppe 1): Blutdruck-Veränderung: Baseline vs. Woche 5 systolisch: 116 - 115 diastolisch: 69 - 67 Gruppe 2): Blutdruck-Veränderung: Baseline vs. Woche 5 systolisch: 117 - 117 diastolisch: 73 - 72 <u>Nur Frauen:</u> Blutdruck-Veränderung: Baseline vs. Woche 5 Gruppe 1: -1,2 systolisch -2,9 diastolisch Gruppe 2: +2.0 systolisch, +2.4 diastolisch	Vgl. zwischen den Gruppen n. s. p < 0,05 für Vergleich zw. Gruppen diastolisch		
Sabate et al. 1993, USA	Interventionsstudie, randomisiert, Cross-over, Dauer der Intervention pro Diätform 4 Wochen	18 Teilnehmer, gesund, ohne Hypertonie	Männer, 21 bis 43 Jahre	Referenzdiät nach US-Empfehlungen (National Cholesterol Education Program Step 1: Fett 30 En%, 10/10/10) Testdiät: gleiche Lebensmittel + Kaloriengehalt wie oben, aber 20 En% aus Walnüssen, dafür Einsparung von Fett aus anderen Lebensmitteln	Mittlerer Blutdruck an Baseline: 109/72, jeweils nach 1) Referenzdiät: 108/71 2) Testdiät: 110/71	0,2 (Blutdruck sys.) 0,6 (Blutdruck dias.)		

7 Fettkonsum und Prävention der Hypertonie

Interventionsstudien, randomisiert (EK Ib) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Probanden	Geschlecht, Alter	Intervention	Ergebnis (Angabe Blutdruck nach Riva-Rocci in mm Hg)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung an Confounder /Stratifizierung	Anmerkungen
Zock et al. 1993, Niederlande	Interventionsstudie, 3 Gruppen, multiples Cross-over, randomisiert	59 Teilnehmer zu Beginn, normotensiv	Männer und Frauen, 19 bis 49 Jahre	Diät mit hohem Anteil an 1) Linolsäure 2) Stearinsäure 3) trans-FA, ca. 40 En% aus Fett	Absolut-Werte für Blutdruck sys. und dias. nach 3 Wochen jeder Diät dargestellt; keine Veränderung in Abhängigkeit von der Diät			
Stamler et al. 1996, USA	Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), Interventionsstudie, randomisiert, multizentrisch	11342 Teilnehmer, Subpopulation der Studie, die nach 6 Jahren noch teilnahmen	Männer, 35 bis 57 Jahre	2 Gruppen: 1) allgemeine Beratung, jährl. Untersuchung 2) Gruppen- und Einzelberatung zur Fettmodifikation + medikamentöse Behandlung falls erforderlich	- Lineare Regression einzelner Nährstoffe zu Blutdruck dias.: SFA (En%): 0,0882 PUFA (En%): -0,0655 - Keine signifikante Beziehung zu Blutdruck sys. 3 verschiedene Modelle mit Kombinationen von Nährstoffen: Regressionskoeffizient Blutdruck sys. und SFA bzw. P:S-Quotient signifikant Geschätzte Blutdruck-Senkung bei SFA-Reduktion von 17 auf 7 En%: Blutdruck dias.: -1,2 Blutdruck sys.: -0,5	< 0,001 < 0,01 < 0,01 < 0,001	Alter zu Beginn, ethn. Zugehörigkeit, Bildung, Rauchen, Serumcholesterol, Alkoholfuhr, Blutdruckmedikation, BMI, und andere	
Appel et al. 1997, USA	DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) trial, Interventionsstudie, randomisiert, multi-zentrisch, kontrolliert Dauer der Intervention 8 Wochen	459 Teilnehmer, Blutdruck systolisch <160 mmHg, Blutdruck diastolisch 80-95 mmHg	Männer und Frauen unter 21 Jahren	Kontrollgruppen-diät entsprechend typ. US-Diät (37 En% Fett) Kontrollgruppe + 10 Portionen Obst / Gemüse (37 En% Fett) DASH-Diät (fettmodifiziert, viel Obst/Gemüse, fettarme Milchprodukte) (27 En% Fett)	Blutdruck-Veränderung nach 8 Wochen; sys. Blutdruck DASH vs. Kontrolle (97,5 % CI): -5,5 (-7,4; -3,7); DASH vs. Kontrolle + Obst/Gemüse: -2,7 (-4,6; -0,9); dias. Blutdruck DASH vs. Kontrolle: -3,0 (-4,3; -1,6); DASH vs. Kontrolle + Obst/Gemüse: -1,9 (-3,3; -0,6)	<0,001 0,001 <0,001 0,002	Klinisches Zentrum	Weitere Darstellung der Ergebnisse für versch. Subgruppen (nach Alter, ethn. Zugehörigkeit, Hypertonie zu Beginn)

7 Fettkonsum und Prävention der Hypertonie

Interventionsstudien, randomisiert (EK Ib) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Probanden	Geschlecht, Alter	Intervention	Ergebnis (Angabe Blutdruck nach Riva-Rocci in mm Hg)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung an Confounder /Stratifizierung	Anmerkungen
Aro et al. 1998, Finnland	Interventionsstudie, randomisiert, 2 Wochen baseline, 8 Wochen Intervention, 8 Wochen „switchback“	3 Gruppen mit je 15 Ehepaaren, insgesamt 87 Personen bei Studienende, Personen ohne Blutdruckmedikation aber mit Blutdruck sys. > 80 bzw. dias. > 130	Männer und Frauen, 40 bis 65 Jahre	Low fat diet (LF) Low fat diet w/ high PUFA (LF-PUFA) Low fat diet w/ high MUFA (LF-MUFA), 20-26 En% aus Fett	Blutdruck-Veränderung letzte 2 Wochen Intervention vs. Baseline: Blutdruck sys.: +1,7 (LF) -0,4 (LF-PUFA) +1,9 (LF-MUFA) Blutdruck dias.: +0,1 (LF) +0,6 (LF-PUFA) -0,3 (LF-MUFA)	n. s.	Gewicht, Gewichtsveränderung während Studie	Keine Korrelation zwischen Linolsäure im Blut und Blutdruck
Bao et al. 1998, Australien	Interventionsstudie, randomisiert Dauer der Intervention 16 Wochen	69 Teilnehmer, BMI > 25, mit Blutdruckmedikation	Männer und Frauen, 40 bis 70 Jahre	4 Gruppen: 1) Reduktionsdiät R, 2) R + tägliche Fischmahlzeit, 3) nicht Energie-modifizierte Kost N, 4) N + tägliche Fischmahlzeit	Fisch: 24h-Blutdruck sys. (Veränderung, Mittelwert, SEM), -3,5 ± 2,5 24h-Blutdruck dias., -3,2 ± 1,5 Gewichtsreduktion: 24h-Blutdruck sys., -6,1 ± 2,6 24h-Blutdruck dias., -4,6 ± 1,5	n. s. 0,011 0,012 0,001	Alter, BMI, Blutdruck an Baseline, und weitere (Harn-Elektrolyte, Makronährstoffe)	weitere Ergebnisse für - Herzfrequenz - systolischer bzw. diastolischer Blutdruck am Tag und in der Nacht
Ness et al. 1999, Großbritannien	Diet and reinfarction trial (DART), randomisiert, kontrolliert Interventionsphase 2 Jahre, Sekundärprävention	Kohorte 2033 Männer mit vorangegangenem Herzinfarkt	Männer, über 70 Jahre	Diätberatung zur Steigerung der Zufuhr von (fettem) Fisch (2 x pro Woche) vs. keine Beratung	Blutdruck-Veränderung nach 2 Jahren vs. Baseline (95% CI): Blutdruck sys.: 0,40 (-1,33;2,13) Blutdruck dias.: 0,19 (-0,88;1,26) Auch kein Effekt nach 6 Monaten		Alter, Baseline-Blutdruck	Weitere Gruppen mit Diätberatung bzgl. - Ballaststoff-Zufuhr - Senkung der Fettzufuhr/Steigerung der n-3 FA-Zufuhr (hier keine Daten gezeigt)

7 Fettkonsum und Prävention der Hypertonie

Interventionsstudien, randomisiert (EK Ib) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Probanden	Geschlecht, Alter	Intervention	Ergebnis (Angabe Blutdruck nach Riva-Rocci in mm Hg)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung an Confounder /Stratifizierung	Anmerkungen
Ferrara et al. 2000, Italien	Interventionsstudie, randomisiert, Cross-over, Dauer der Intervention pro Phase 6 Monate	23 Teilnehmer mit essenzieller arterieller Hypertonie (aber < 165/104) ohne Organschäden, mit Blutdruckmedikation	Männer und Frauen, 25 bis 70 Jahre	Definierte Kost, u. a. 57 En% KH, 17 En% Protein, 26 En% Fett, 5,6 En% SFA; Ölzusatz nur als 1) Olivenöl (MUFA-Gruppe) 2) Sonnenblumenöl (PUFA-Gruppe)	Blutdruck nach MUFA-Kost (Mittelwert (SD)): systolisch: 127 (14) diastolisch: 84 (8) Blutdruck nach PUFA-Kost: systolisch: 135 (13) diastolisch: 90 (8) % Veränderung im Gebrauch blutdrucksenkender Medikamente: MUFA: -48% (-25%; -71%) PUFA: -4% (-24%; 17%)	Vgl. zu PUFA-Kost: 0,05 0,01 Vgl. MUFA zu PUFA: 0,005		
Kriketos et al. 2001, USA	Interventionsstudie, randomisiert, Dauer der Intervention 10 Wochen, danach 4 Wochen Gewichtsstabilisierung	52 Teilnehmer mit Übergewicht, blutdruck sys. 140-180 mmHg, Blutdruck dias. 90-100 mmHg	Männer und Frauen, im Mittel ca. 46 Jahre	Reduktionskost mit 18 En% Protein, 50 En% KH, 32 En% Fett mit 1) P:S-Quotient 0,25 2) P:S-Quotient 1,0, Aufnahme von n-3 PUFA (Kapsel) 3) P:S-Quotient 1,0, 25% der FA als n-6 PUFA	Darstellung der absoluten Blutdruckwerte pro Gruppe am Ende von Run-in-Phase, Intervention und Stabilisierungsphase: kein Unterschied in Abhängigkeit vom aufgenommenen Fettmuster, Blutdruck-Senkung allein durch Gewichtsabnahme bedingt			z.T. fehlende Angabe von p-Werten Darstellung als Mittelwert ± SEM keine Korrektur für multiples Testen
Dokholyan et al. 2004, USA	Interventionsstudie, doppelblind, randomisiert, Placebo-kontrolliert, Dauer der Intervention 12 Wochen	103 Personen mit hochnormalem Blutdruck bzw. Hypertonie Grad 1 (dias. 85 bis 94) und Cholesteroll < 260 mg/l	Frauen und Männer, 30 bis 54 Jahre	1) Kapseln mit Olivenöl (tägliche Aufnahme <1 Teelöffel) 2) Kapseln mit Fettsäuren (tägliche Dosis 480 mg EPA, 120 mg γ-LA, 80 IU Vit E)	Blutdruck-Senkung nach 12 Wochen, Gruppe 2) minus Gruppe 1): Blutdruck dias.: 0,87 (-0,90; 2,65) Blutdruck sys.: 0,31 (-2,29; 2,91) (Positiver Wert heißt, dass Olivenöl den Blutdruck stärker senkte als Fischöl)	n. s. n. s.	Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Blutdruck dias. und Blutdruck sys. zu Beginn	

7 Fettkonsum und Prävention der Hypertonie

Kohortenstudien (EK IIb)

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Kohorte	Geschlecht, Alter	Abschätzung der Exposition/ Zahl der Items in Fragebogen	Relatives Risiko (95% CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung an Confounder/Stratifizierung	Anmerkungen
Ascherio et al. 1992, USA	Health Professionals Follow-up Study, Follow-up 4 Jahre	30681 Teilnehmer ohne diagnostizierte Hypertonie	Männer, 40 bis 75 Jahre	Semiquantitativer Verzehrshäufigkeitsfragebogen, 131 Items + Vitaminsupplemente	Kein signifikanter Zusammenhang zwischen Hypertonie und Gesamtfettzufuhr, SFA, trans-FA, PUFA (Daten nicht gezeigt)			
Stamler et al. 2002, USA	Chicago Western Electric Study, Follow-up 5 bis 9 Jahre	1714 Teilnehmer	Männer, 40 bis 55 Jahre	Diet History	Kein signifikanter Zusammenhang zwischen systolischem Blutdruckänderung und SFA oder PUFA; P:S-Quotient signifikant mit höherem diastolischen Blutdruck assoziiert			

8 Fettkonsum und Prävention der koronaren Herzkrankheit (KHK)

J. Linseisen und G. Wolfram

8.1 Einleitung

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist die wichtigste Manifestation der Arteriosklerose des Menschen und gehört zu der großen Gruppe der Herz-Kreislauf-Krankheiten, die in Deutschland in der Mortalitätsstatistik mit 41,8 % bei den Männern und 52,0 % bei den Frauen die wichtigsten Todesursachen darstellen. Zur KHK zählen insbesondere tödliche und nicht tödliche Herzinfarkte sowie der plötzliche Herztod (DGE 2004). Die KHK ist eine der wichtigsten ernährungsmitbedingten Krankheiten. Die Beziehung zwischen Ernährungsfaktoren und dem Auftreten eines Herzinfarkts wurde in zahlreichen epidemiologischen Studien belegt. Zwar handelt es sich bei der KHK auch um eine chronische Krankheit mit multifaktorieller Genese, aber dennoch gilt es als gesichert, dass der Einfluss der Ernährung von besonderer Bedeutung ist.

8.2 Personen mit einem erhöhten Risiko für eine KHK

Epidemiologische Untersuchungen haben in den letzten Jahrzehnten gesicherte Risikofaktoren für eine vorzeitige KHK charakterisiert. Im Rahmen dieser Studien wurden zahlreiche statistische Assoziationen von Merkmalen und Lebensumständen mit dem Ereignis Herzinfarkt dargestellt. Eine neuere Zusammenstellung kommt zu dem Ergebnis, dass wissenschaftliche Evidenz nur für einige wenige klassische Risikofaktoren besteht (Khot et al. 2003). Im Sinne der Präventivmedizin ist es angezeigt, unbeeinflussbare Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht und Vererbung von beeinflussbaren zu unterscheiden. Als letztere werden Adipositas, Dyslipoproteinämie, Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Bewegungsmangel und Rauchen wissenschaftlich anerkannt (Pearson et al. 2002; Mosca et al. 2004). Von diesen Faktoren sind die vier ersten eindeutig ernährungsmitbedingt und durch eine Umstellung der Ernährung beeinflussbar.

8.3 Welche Bedeutung hat der Fettkonsum für das KHK-Risiko?

8.3.1 Wirkungsmechanismen von Fettsäuren mit potenzieller Relevanz für eine KHK

Der Veränderung der Lipoproteine im Plasma im Sinne einer Dyslipoproteinämie kommt als Risikofaktor eine große Bedeutung für die Entwicklung einer vorzeitigen Arteriosklerose zu (Schwartz et al. 1991). Die Ernährung kann über den Energiegehalt, die Art und Menge der Nahrungsfettsäuren, das Nahrungscholesterol, den Alkohol- und Ballaststoffgehalt sowie den Saccharose- und Sojaproteinanteil abhängig vom Typ der Dyslipoproteinämie und dem Ausmaß der Fehlernährung die Konzentration und Zusammensetzung der Lipoproteine im Plas-

ma beeinflussen (Wolfram 2006). Den bei weitem wichtigsten Einfluss haben aber die Menge und Art der Nahrungsfettsäuren. Die Wirkungen und ihre Mechanismen sind sowohl für SFA, MUFA, n-6 und n-3 Fettsäuren als auch für trans-Fettsäuren und Cholesterin ausführlich beschrieben (Mensink & Katan 1992; Clarke et al. 1997; Harris 1997; Kris-Etherton 1999; Weggemans et al. 2001).

Zusätzlich verändern Fettsäuren durch ihre physikalischen Eigenschaften die Fluidität von Membranen der Blutzellen und damit die Viskosität des Blutes (Terano et al. 1983; Woodcock et al. 1984). Darüber hinaus beeinflussen bestimmte Nahrungsfettsäuren über ihre Wirkung auf die Faktor-VII- und die Plasminogenaktivatorinhibitor-1-Aktivität (Temme et al. 1999; Lefevre et al. 2004) sowie durch Senkung des Fibrinogens (Saynor & Gillott 1992) die Gerinnung und damit das Risiko einer Thrombusbildung.

Aus den essenziellen Fettsäuren Linolsäure (LA; C18:2 n-6) und α -Linolensäure (ALA; C18:3 n-3) werden im Organismus die entsprechenden langkettigen Fettsäuren und daraus die so genannten Eicosanoide gebildet. Bei diesen Umsetzungsprozessen machen sich n-6 und n-3 Fettsäuren an mehreren Stellen gegenseitig Konkurrenz (Wolfram 1997; Simopoulos et al. 2000; Wijendran & Hayes 2004; De Lorgeril & Salen 2003). Eicosanoide beeinflussen z. B. die Thrombozytenaggregation, den Gefäßtonus sowie Entzündungsreaktionen.

Neben Eicosanoiden greifen auch Cytokine, die durch n-3 Fettsäuren beeinflusst werden, in die Atherogenese ein. So wird z. B. die Synthese von Tumornekrosefaktor α und von Interleukin 1 durch langkettige n-3 Fettsäuren gehemmt (Endres et al. 1989) und der Gehalt von platelet-derived-growth-factor-mRNA in mononukleären Blutzellen gesenkt (Kaminski et al. 1993). n-3 Fettsäuren reduzieren die endotheliale Expression von Adhäsionsmolekülen (De Caterina et al. 2000), wirken gegen die endotheliale Dysfunktion (Nestel 2000; Brown & Hu 2001) und verbessern die arterielle Compliance (Nestel et al. 1997). Durch eine fettreduzierte und fettmodifizierte Ernährung wird die Endothelfunktion verbessert (Fuentes et al. 2001). Langkettige n-3 Fettsäuren werden auch von arteriosklerotischen Plaques aufgenommen und gehen dort mit einer stabileren Plaquekapsel, weniger Entzündungsreaktionen und weniger Makrophagen einher (Thies et al. 2003).

Für die n-3 Fettsäuren wurde auch eine antiarrhythmische Wirkung durch ihren Einfluss auf den Transport von Kalium- und Calciumionen in den Ionenkanälen von Herzmuskel-Zellmembranen nachgewiesen (Leaf et al. 2003).

Neuere Untersuchungen belegen die Wirkung von n-3 Fettsäuren auf Zellkernrezeptoren. So steigern n-3 Fettsäuren über den peroxisomen proliferator-activated rezeptor α (PPAR α) die Fettsäureoxidation und hemmen über das sterol regulator element binding protein-1 (SREBP-1) die Fettsäuresynthese (Clarke 2001). n-3 Fettsäuren bilden mit PPAR α einen Komplex, der im Zellkern die Transkription von Genen für die Synthese von mehreren Apolipoproteinen, Transportproteinen und Enzymen des Fettstoffwechsels steigern kann (Jump & Clarke 1999).

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Begünstigung der Atherogenese durch Lipidperoxide. Die erhöhte Zufuhr von PUFA erfordert einen Schutz vor Peroxidbildung durch eine ausreichende Zufuhr von Antioxidanzien mit der Nahrung. Prospektive Kohortenstudien haben eine Beziehung zwischen der Zufuhr von Vitamin E und C sowie β -Carotin mit der Nahrung oder als Supplement und dem KHK-Risiko gefunden (Rexrode & Manson 1996). Die bisherigen klinischen, randomisierten Interventionsstudien konnten aber keine antiatherogene Wirkung der antioxidativen Vitamine in Form von Supplementen nachweisen (Vivekananthan et al. 2003), auch nicht bei einer Kombination von Vitamin E, Vitamin C und β -Carotin (Heart Protection Study Collaborative Group 2002).

8.3.2 Nahrungsfett und -fettsäuren und primäre Prävention der KHK

Bereits aus frühen Beobachtungsstudien leitet sich die Annahme her, dass zwischen der Zufuhr von Fett (Fettmenge und Fettsäurezusammensetzung) und der KHK eine enge Beziehung besteht. Die Bemühungen um eine Senkung des Herzinfarkttrisikos durch Senkung der Plasmacholesterolkonzentration gehen noch auf entsprechende Beobachtungen in den 50er Jahren zurück (Ahrens et al. 1959). Die Seven Countries Study hat dann in den 60er Jahren wichtige Beziehungen zwischen Ernährung, speziell der Fettaufnahme, und der Häufigkeit des Herzinfarkts in verschiedenen Ländern Europas aufgezeigt (Keys 1970). Aus den frühen 70er Jahren stammen die ersten Beobachtungen über den Zusammenhang zwischen der Zufuhr von langkettigen n-3 Fischölfettsäuren und deren Konzentrationen in Plasmalipiden und einer geringeren KHK-Häufigkeit bei Grönland-Eskimos (Dyerberg et al. 1975).

Internationale Korrelationsstudien wie die Seven Countries Study haben methodische Schwächen, da Kontrollgruppen fehlen und Störfaktoren häufig nicht berücksichtigt werden. Für qualifizierte Aussagen sind deshalb prospektive Kohortenstudien und randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien notwendig. Von diesen Studien wurde in den Industrieländern eine große Zahl durchgeführt und diese wurden auch in den letzten Jahren in mehreren Übersichtsarbeiten dargestellt und diskutiert (Stamler & Shekelle 1988, EK IIa; Truswell 1994, Caggiula & Mustad 1997, Kwiterovich 1997, Bucher et al. 1999, Ravenskov 1998, Hu

et al. 2001, Gylling & Miettinen 2001, Wolfram & Fremann 2001, Sacks & Katan 2002, Ascherio 2002, Hu & Willett 2002, Schaefer 2002, Mozaffarian 2005, EK IV). Eine große Bedeutung wird dabei den langkettigen n-3 Fettsäuren eingeräumt (Bucher et al. 1999, Harper & Jacobson 2001, Kris-Etherton et al. 2002, Harris et al. 2003, Harris 2003, EK IV).

Im Folgenden wird die wissenschaftliche Evidenz zur Primärprävention von KHK durch Modifikation von Fettmenge und Fettsäurezusammensetzung beschrieben. Von den zahlreichen prospektiven Kohortenstudien erfüllt nur ein Teil die methodischen Voraussetzungen für gute Qualität. Insbesondere bei den älteren Studien wurden häufig vergleichbare Kontrollgruppen, Störfaktoren und eine genaue Erfassung der Ernährungsweise nicht angemessen berücksichtigt (Ascherio et al. 1996, Pietinen et al. 1997, EK IIb; Hu et al. 2001, EK IV). Systematische Informationen zu den im Folgenden besprochenen Studien sind in der Tabelle (s. 8.8 Anhang) zu finden.

8.3.2.1 Gesamtfett

Die Beziehung zwischen der Zufuhr üblicher Fette und der Plasmacholesterolkonzentration führte zu der Vorstellung, dass man durch eine Senkung des Fettgehalts der Nahrung auch das Risiko für eine KHK senken könnte. Da das Nahrungsfett immer aus gesättigten und ungesättigten Fettsäuren besteht, kommen die entgegengesetzten biologischen Wirkungen dieser beiden Fettsäuregruppen gleichzeitig zum Tragen. Der mögliche Effekt einer Senkung der Gesamtfettzufuhr wird deshalb auch vom Fettsäuremuster des Nahrungsfettes abhängen. So wurde der ungünstige Einfluss einer hohen Fettzufuhr auf die Entwicklung einer KHK bei einzelnen Studien bzw. Teilnehmergruppen mit signifikantem Ergebnis festgestellt (Posner et al. 1991, Esrey et al. 1996, Boniface & Tefft 2002, EK IIb). Bei einer größeren Zahl von Kohortenstudien wurde keine signifikante Beziehung zwischen Gesamtfettzufuhr und dem Risiko für Herzinfarkt- bzw. für kardiovaskuläre Mortalität gefunden (Paul et al. 1963, Morris et al. 1977, Yano et al. 1978, Kromhout & de Lezenne Coulander 1984, Kushi et al. 1985, Khaw et al. 1987, Farchi et al. 1989, Fehily et al. 1993, Gouldbourt et al. 1993, Ascherio et al. 1996, Hu et al. 1997, Pietinen et al. 1997, Laaksonen et al. 2005, Oh et al. 2005, EK IIb) (Übersicht bei Hu & Willett 2002 sowie Sacks & Katan 2002, EK IV).

In der Women`s Health Initiative Interventionsstudie wurde durch eine Fettreduktion um 8,2 % der Energie bei unwesentlicher Änderung des P:S-Quotienten (Intervention 0,7 und Kontrollen 0,6) bei 19 541 postmenopausalen Frauen über 6 Jahre kein signifikanter Einfluss auf die primäre Prävention der KHK erreicht (Howard et al. 2006, EK Ib).

*Für die Gesamtfettzufuhr (ohne Beachtung der Fettqualität) ergibt sich eine **wahrscheinliche** Evidenz für einen **fehlenden Zusammenhang** mit dem Auftreten von KHK (primäre Prävention).*

8.3.2.2 Fettmodifikation in Verbindung mit Fettreduktion

In einer frühen Interventionsstudie mit nur 814 Männern, die zu Beginn der Intervention keine KHK hatten, konnte durch eine Modifikation des P:S-Quotienten (von 0,4 auf 1,25) bei gleichzeitiger Senkung der Fettzufuhr auf 30 bis 33 Energie% und Beseitigung weiterer klassischer Risikofaktoren im Vergleich zu einer nicht randomisierten Kontrollgruppe im Verlauf von 4 Jahren eine signifikante Senkung der Zahl erstmalig auftretender Fälle von Herzinfarkt erreicht werden (Christakis et al. 1966, EK Ic).

Eine umfassende Meta-Analyse von 27 randomisierten kontrollierten Interventionsstudien (insgesamt 30 902 Personenjahre von Gesunden, deutlich mehr Männern als Frauen) kommt zu dem Ergebnis, dass durch eine Fettreduktion und Fettmodifikation die kardiovaskulären Ereignisse (inklusive peripherer Angiopathie und Schlaganfall) signifikant um 16 % (RR = 0,84) gesenkt werden. Nach Ausschluss des Oslo Diet-Heart Trial mit Fischöl war dieses Ergebnis nicht mehr signifikant. Die kardiovaskuläre Sterblichkeit wurde ebenfalls nicht signifikant beeinflusst. Bei Eingrenzung dieser Auswertung auf die Studien, die länger als 2 Jahre gedauert haben, waren die kardiovaskulären Ereignisse um 24 % (RR = 0,76) signifikant gesenkt worden (Hooper et al. 2001, EK Ia). Die Nichtberücksichtigung des Oslo Diet-Heart Trials ändert an diesem signifikanten Ergebnis nichts.

*Nach diesen Ergebnissen wird die Evidenz für die Wirkung einer Fettmodifikation in Verbindung mit Fettreduktion auf die Verringerung der kardiovaskulären Ereignisse (inklusive peripherer Angiopathie und Schlaganfall) in der primären Prävention als **wahrscheinlich** eingestuft.*

8.3.2.3 Gesättigte Fettsäuren

In mehreren prospektiven Kohortenstudien wurde eine signifikant positive Korrelation zwischen der Zufuhr von SFA und dem Herzinfarktrisiko gefunden, und zwar bei Männern japanischer Abstammung in Hawaii (McGee et al. 1984, EK IIb), bei nordamerikanischen Männern und Frauen im Alter von 30 bis 59 Jahren (Esrey et al. 1996, EK IIb) sowie bei Männern irischer Abstammung in Boston und Irland (Kushi et al. 1985, EK IIb). In einer erneuten Auswertung der Seven Countries Study war nach 25 Jahren das Risiko einer tödlichen KHK eng mit der Zufuhr von SFA assoziiert ($r > 0,8$, $p < 0,001$) (Kromhout et al. 1995b, EK IIb). In dem Health and Lifestyle Survey war bei den Frauen, aber nicht bei den Männern, das Risiko einer KHK signifikant positiv mit der Zufuhr von SFA assoziiert (RR = 1,40, 95 % CI: 1,09 -

1,79) (Boniface & Tefft 2002, EK IIb). In der Honolulu Heart Study hatten die Teilnehmer mit tödlichen und nicht tödlichen Herzinfarkten nicht mehr Energie in Form von SFA verzehrt als die Nicht-Erkrankten (Gordon et al. 1981, EK IIb). In 2 Kohorten der Seven Countries Study hatten die Personen mit tödlichem Herzinfarkt signifikant weniger SFA verzehrt als die Überlebenden (Farchi et al. 1989, EK IIb). In mehreren anderen, vorwiegend älteren Studien ließ sich keine signifikante Beziehung zwischen SFA und Herzinfarkt nachweisen (Medalie et al. 1973, Yano et al. 1978, Garcia-Palmieri et al. 1980, Shekelle et al. 1981, Kromhout & de Lezenne Coulander 1984, Posner et al. 1991, Goldbourt et al. 1993, Pietinen et al. 1997, EK IIb, sowie weitere Literatur bei Ravenskov 1998, EK IV).

In der Health Professionals Follow-up Study war bei multivariater Adjustierung das Risiko eines tödlichen Herzinfarkts bei Männern mit steigender Zufuhr von SFA nicht signifikant erhöht (RR = 1,72, $p = 0,09$) (Ascherio et al. 1996, EK IIb). In einer neueren Auswertung dieser Kohortenstudie wird jedoch darauf hingewiesen, dass in dieser Studie die geringe Zufuhr von SFA eine unabhängige signifikante Beziehung zu einem reduziertem Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten gehabt hat (McCullough et al. 2000, EK IIb). In der Nurses' Health Study war bei Frauen nach Korrektur für einige andere Nahrungsbestandteile die vermehrte Zufuhr von SFA (C12:0 bis C18:0) mit einem gering größeren Risiko (RR = 1,14, $p = 0,03$) verbunden (Hu et al. 1999b, EK IIb). Aber nur für die Stearinsäure als einzelner Fettsäure ließ sich ein signifikant erhöhtes KHK-Risiko (RR = 1,24, 95 % CI: 1,01 - 1,53) zeigen. Auch nach 20 Jahren Beobachtungszeit in der Nurses' Health Study hatten SFA keinen signifikanten Einfluss auf das KHK Risiko (Oh et al. 2005, EK IIb). Der Ersatz von 5 % der Energie aus SFA durch ungesättigte Fettsäuren führt in der Nurses' Health Study rechnerisch zu einer Verminderung des KHK-Risikos um 42 % (95 % CI: 23 - 56 %, $p < 0,001$; Hu et al. 1997, EK IIb). Nach multivariater Adjustierung war das Risiko für eine KHK bei diesen Frauen ebenso bei einem hohen Verhältnis von verzehrtem roten Fleisch zu Geflügel und Fisch bzw. von verzehrten fettreichen zu fettarmen Milchprodukten signifikant erhöht (RR = 1,32 bzw. 1,27; Hu et al. 1999b, EK IIb).

In 4 Interventionsstudien zur primären Prävention der KHK wurden tierische Fette gegen pflanzliche Fette/Öle ausgetauscht. In der Dayton Study konnte durch einen weitgehenden Ersatz des tierischen Fettes durch pflanzliche Öle eine signifikante Senkung des Auftretens von kardiovaskulären Ereignissen ($p < 0,02$) erreicht werden (Dayton et al. 1969, EK Ib). In einer finnischen Interventionsstudie führte der Austausch von Milchfett gegen pflanzliche Öle und daraus hergestellte Margarine bei Männern zu einer signifikanten Senkung der Häufigkeit der KHK (Turpeinen et al. 1979, EK Ic). Bei den Frauen war der Unterschied zur Kontrollgruppe nicht signifikant (Miettinen et al. 1983, EK Ic). In einer älteren Interventionsstudie

war eine signifikante ($p < 0,02$) Senkung des KHK-Risikos in der Interventionsgruppe (< 33 Energie% Fett, P:S-Quotient $> 1,25$) gefunden worden (Christakis et al. 1966, EK Ic). In einer weiteren Interventionsstudie (Gesamtfett 38 Energie%, SFA 9 Energie%, P:S-Quotient 1,6) konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe (die entsprechenden Werte lagen dort bei 39, 18 und 0,3) nach 2 Jahren keine signifikante Senkung der Häufigkeit von nicht tödlichem oder tödlichem Herzinfarkt erreicht werden (Frantz et al. 1989, EK Ib).

*Die Evidenz für eine primäre Prävention der KHK durch eine Senkung der Zufuhr von SFA wird unter Einbeziehung der Interventionsstudien als **möglich** bewertet.*

8.3.2.4 Einfach ungesättigte Fettsäuren

In 2 Kohorten der Seven Countries Study hatten die Koronartodesfälle eine signifikant niedrigere Zufuhr von MUFA als die Überlebenden (Farchi et al. 1989, EK IIb). In der Framingham-Studie wurde bei jüngeren Männern eine signifikante Beziehung zwischen der Zunahme des Verzehrs von MUFA und dem KHK-Risiko festgestellt (Posner et al. 1991, EK IIb). Bei älteren Männern war diese Beziehung allerdings nicht signifikant. In der Nurses' Health Study ging eine steigende MUFA-Zufuhr mit einem signifikant erhöhten KHK-Risiko ($RR = 1,30$, $p < 0,004$) einher, das nach Berücksichtigung von weiteren Einflussfaktoren nicht mehr bestand (Hu et al. 1997, EK IIb). Eine weitere Kohortenstudie fand bei 4 546 Männern und Frauen mittleren Alters im Verlauf von 12 Jahren mit steigender Zufuhr (Energie%) von MUFA einen geringen, aber signifikanten Anstieg ($RR = 1,08$, $p < 0,05$) der Mortalität an Herz-Kreislauf-Krankheiten, dies war bei den älteren Personen dieser Studie aber nicht der Fall (Esrey et al. 1996, EK IIb). In einer anderen Kohortenstudie mit 21 930 Rauchern war die MUFA-Zufuhr invers aber nicht signifikant mit dem KHK-Risiko assoziiert (Pietinen et al. 1997, EK IIb). Weitere Kohortenstudien fanden ebenfalls keine signifikant inverse Beziehung zwischen MUFA und KHK-Risiko (Yano et al. 1978, Garcia-Palmieri et al. 1980, Gordon et al. 1981, McGee et al. 1984, Kromhout & de Lezenne Coulander 1984, Kromhout et al. 1995b, Oh et al. 2005, EK IIb).

Die Wirkung der MUFA auf das KHK-Risiko stellt sich bei isolierter Betrachtung dieser Fettsäuren in den Ergebnissen der vorliegenden Studien zur Primärprävention von KHK nicht einheitlich dar. Studien ohne signifikante Senkung oder mit einer signifikanten Erhöhung des KHK-Risikos durch MUFA überwiegen.

*Für eine primäre Prävention der KHK durch MUFA besteht – bei isolierter Betrachtung dieser Fettsäuren – eine **mögliche** Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang.*

8.3.2.5 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren

PUFA aus der n-3 und der n-6 Reihe wird seit langem eine protektive Wirkung gegen die Entwicklung einer Arteriosklerose zugesprochen. In einer älteren prospektiven Kohortenstudie wurde nach 5 Jahren eine signifikante inverse Korrelation zwischen der Höhe des P:S-Quotienten in der Nahrung und der Zahl der KHK-Fälle festgestellt. In den folgenden 5 Jahren und später war diese Beziehung nicht mehr signifikant (Morris et al. 1977, EK IIb). In der Western Electric Study wurde bei Männern eine signifikant inverse Korrelation zwischen dem Verzehr von PUFA und der Häufigkeit eines tödlichen Herzinfarkts festgestellt (Shekelle et al. 1981, EK IIb). In 2 Kohorten der Seven Countries Study hatten die Überlebenden eine signifikant höhere Zufuhr von PUFA als die Koronartodesfälle (Farchi et al. 1989, EK IIb). In einer weiteren prospektiven Kohortenstudie bestand bei Männern eine inverse Beziehung zwischen PUFA in der Nahrung und kardiovaskulären Ereignissen (RR = 0,38, 95 % CI: 0,20 - 0,70; Laaksonen et al. 2005, EK IIb). In der Nurses' Health Study waren bei Frauen die Zufuhr von PUFA (Energie%) sowie das Verhältnis von PUFA zu SFA (P:S-Quotient) signifikant mit einem geringeren Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten assoziiert (Hu et al. 1997, Hu et al. 1999b, EK IIb). Dieses Ergebnis wurde neuerdings auch nach 20 Jahren Beobachtungszeit in dieser Studie bestätigt (Oh et al. 2005, EK IIb). Daraus wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass SFA in der Nahrung in nennenswertem Ausmaß durch PUFA ersetzt werden sollten (Hu et al. 2001, Hu & Willett 2002, Sacks & Katan 2002; EK IV).

Mehrere prospektive Kohortenstudien finden keine signifikant inverse Assoziation zwischen der PUFA-Zufuhr und dem Risiko für KHK (Kushi et al. 1985, Ascherio et al. 1996, Pietinen et al. 1997, Yano et al. 1978, McGee et al. 1984, Boniface & Tefft 2002, EK IIb).

In einzelnen Studien wurden sogar entgegengesetzte Wirkungen von PUFA beobachtet: Eine prospektive Studie zeigte in 2 von 3 Kohorten ein signifikant erhöhtes KHK-Risiko durch die erhöhte Gesamtfetzzufuhr, besonders durch die Zufuhr von PUFA (Gordon et al. 1981, EK IIb). Eine neuere prospektive Studie wies mittels Koronarangiographie bei 235 postmenopausalen Frauen mit sehr geringer Gesamtfetzzufuhr (durchschnittlich 25 Energie%) im Verlauf von 3 Jahren eine signifikant positive Beziehung zwischen der Progression von Koronarstenosen und dem Verzehr von PUFA nach, wenn diese andere Fettsäuren ersetzten (Mozaffarian et al. 2004a, EK IIb) (s. auch Blankenhorn et al. 1990, EK Ib, Kapitel 8.3.3.2).

4 prospektive Kohortenstudien, welche die Wirkung von **Linolsäure** separat betrachteten, fanden keine signifikante Assoziation mit dem KHK-Risiko (Medalie et al. 1973, Dolecek 1992, Ascherio et al. 1996, Pietinen et al. 1997, EK IIb). Ergebnisse einer neueren prospektiven Kohortenstudie zeigen eine signifikant inverse Beziehung des Gehalts von Linolsäure in der Nahrung und in den Serumlipiden zum kardiovaskulären Risiko (RR = 0,39, 95 % CI:

0,21 - 0,71) (Laaksonen et al. 2005, EK IIb). In der Nurses' Health Study wurde nach 20 Jahren eine signifikante inverse Beziehung zwischen der Linolsäurezufuhr und dem KHK-Risiko gefunden (RR = 0,77, 95 % CI: 0,62 - 0,95, p = 0,01) (Oh et al. 2005, EK IIb).

In 4 Interventionsstudien zur primären Prävention der KHK wurden tierische Fette gegen pflanzliche Fette/Öle ausgetauscht. Dadurch kam es zu einer verminderten Zufuhr von SFA und einer vermehrten Zufuhr von PUFA, insbesondere der n-6 Fettsäure Linolsäure, zu einem Anstieg des P:S-Quotienten in der Nahrung und zu einer signifikanten Senkung der Cholesterolkonzentration im Plasma. In 3 dieser Studien wurde eine signifikante Senkung des Risikos für KHK bzw. für kardiovaskuläre Ereignisse beobachtet (Dayton et al. 1969, EK Ib; Christakis et al. 1966, Turpeinen et al. 1979, EK Ic). Insbesondere in den beiden länger dauernden Studien war eine Senkung des Risikos zu beobachten (Dayton et al. 1969, EK Ib; Turpeinen et al. 1979, EK Ic). In der vierten Interventionsstudie war das Ergebnis nicht signifikant (Frantz et al. 1989, EK Ib).

*Die Evidenz für eine primäre Prävention der KHK bzw. kardiovaskulärer Ereignisse durch eine Erhöhung der Zufuhr von PUFA und damit des P:S-Quotienten in der Nahrung wird unter Einbeziehung der Interventionsstudien als **möglich** eingestuft.*

*Die Evidenz für eine primäre Prävention der KHK bzw. kardiovaskulärer Ereignisse durch Linolsäure wird unter Einbeziehung der Interventionsstudien als **möglich** bewertet.*

8.3.2.6 n-3 Fettsäuren

Die wichtigsten n-3 Fettsäuren sind EPA und DHA im Seefisch und ALA in Pflanzenölen. Biologisch wirksamer sind die ersten beiden, deren Synthese im Körper des Menschen aus ALA durch ein bestimmtes Verhältnis von LA zu ALA in der Nahrung erleichtert wird (Wolfram 1997, De Lorgeril & Salen 2003, EK IV).

Langkettige n-3 Fettsäuren

Langkettigen n-3 Fettsäuren im Seefisch werden protektive Wirkungen im Hinblick auf die Entstehung einer KHK zugeschrieben. In einer holländischen Population (852 Männer) der Seven Countries Study war im Verlauf von 20 Jahren das adjustierte Risiko der koronaren Mortalität bei den Personen, die 30 bis 44 g Seefisch pro Tag verzehrt hatten, im Vergleich zu Personen, die keinen Fisch aßen, signifikant niedriger (RR = 0,36; 95 % CI: 0,14 - 0,93) (Kromhout et al. 1985, EK IIb). In einer weiteren kleinen Beobachtungsstudie wurde bei älteren Personen nach 17 Jahren Fischkonsum eine signifikant niedrigere Rate (RR = 0,51, 95 % CI: 0,29 - 0,89) von KHK gefunden als bei Personen ohne Fischkonsum (Kromhout et

al. 1995b, EK IIb). In der Western Electric Study war nach 25 Jahren Beobachtung eine signifikant inverse Beziehung zwischen Fischverzehr und Koronarmortalität festzustellen (Shekelle et al. 1985, EK IIb). In Personengruppen der Seven Countries Study aus Finnland, Italien und Holland wurde zwar nicht in Abhängigkeit vom gesamten Fischverzehr oder Magerfischverzehr, wohl aber in Abhängigkeit vom Verzehr von fettem Fisch eine signifikante Senkung des Risikos für KHK (RR = 0,66, 95 % CI: 0,49 - 0,90) gefunden (Oomen et al. 2000, EK IIb).

In einer prospektiven Kohortenstudie mit über 10 000 Teilnehmern war nach 14 Jahren Beobachtungszeit bei Männern und Frauen mit hohem Konsum von Seefisch das Risiko eines tödlichen Herzinfarkts signifikant reduziert (RR = 0,70, 95 % CI: 0,50 - 0,98; Norell et al. 1986, EK IIb). In der Western Electric Study führte der Verzehr von mehr als 35 g Seefisch pro Tag zu einem signifikant herabgesetzten Risiko (RR = 0,62, 95 % CI: 0,40 - 0,94) für den tödlichen Herzinfarkt und (RR = 0,33, 95 % CI: 0,12 - 0,91) für den nicht tödlichen Herzinfarkt (Daviglus et al. 1997, EK IIb). In China fand man in einer prospektiven Kohortenstudie mit über 18 000 Männern im Alter von 45 bis 64 Jahren, dass ein Seefischverzehr von mehr als 200 g pro Woche das Risiko für einen tödlichen Herzinfarkt (RR = 0,41, 95 % CI: 0,22 - 0,78) signifikant senkt (Yuan et al. 2001, EK IIb). In der Physicians' Health Study konnte nach 4 Jahren Beobachtungszeit keine signifikante Beziehung zwischen Fischverzehr und KHK festgestellt werden (Morris et al. 1995, EK IIb), nach 11 Jahren Beobachtungszeit lag aber eine signifikante inverse Beziehung vor (Albert et al. 1998, EK IIb). In der Nurses' Health Study wurde bei Seefischverzehr mit mehreren Mahlzeiten pro Woche ebenfalls eine signifikante Senkung des Risikos eines tödlichen Herzinfarkts festgestellt (Hu et al. 2002, EK IIb). Der Verzehr von gekochtem und gebackenem Thunfisch häufiger als 3-mal pro Woche führte zu signifikant selteneren KHK-Fällen (RR = 0,51, 95 % CI: 0,31 - 0,83) (Mozaffarian et al. 2003, EK IIb). In einer prospektiven Kohortenstudie war erhöhter Fischverzehr (5-mal pro Woche) mit einem signifikant geringeren Risiko für Vorhofflimmern verbunden (HR = 0,69, 95% CI: 0,52 - 0,91) (Mozaffarian et al. 2004b). Eine weitere neuere Kohortenstudie an 41 578 japanischen Männern und Frauen über 10 Jahre zeigte, dass ein höherer Fischverzehr im Vergleich zu einem moderaten Fischverzehr von 1-mal pro Woche mit einem signifikant geringeren Risiko für den nicht tödlichen Herzinfarkt (HR = 0,43, 95 % CI: 0,23 - 0,83) verbunden ist (Iso et al. 2006, EK IIb). Aber nicht alle Kohortenstudien zeigten eine signifikant protektive Wirkung von langkettigen n-3 Fettsäuren (Ascherio et al. 1995, EK IIb; Kris-Etherton et al. 2002, EK IV). Bei Frauen in der Menopause erreichte eine inverse Beziehung von Fischverzehr und Herz-Kreislauf-Mortalität keine Signifikanz (RR 0,87, 95 % CI: 0,73 - 1,03, $p < 0,02$) (Folsom & Demissie 2004, EK IIb). In einer neueren, kleineren Kohortenstudie wurde bei Nicht-Diabetikerinnen keine Senkung, bei Diabetikerinnen bei > 1 See-

fischmahlzeit pro Woche aber eine signifikante ($p < 0,05$) Senkung der Progression koronarangiographisch nachgewiesener Koronarstenosen beobachtet (Erkkilä et al. 2004, EK IIb).

In einer systematischen Übersicht von 11 prospektiven Kohortenstudien zur KHK-Mortalität in Abhängigkeit vom Fischkonsum wurden deutliche qualitative Unterschiede in der Methodik dieser Studien festgestellt und drei Studien nicht in die weitere Auswertung einbezogen. Aus den Ergebnissen von 8 prospektiven Kohortenstudien wurde dann die Schlussfolgerung abgeleitet, dass bei hohem Risiko für eine KHK die KHK-Mortalität durch Fischkonsum von im Mittel 40 bis 60 g pro Tag signifikant gesenkt wird, bei niedrigem Risiko dagegen nicht (Marckmann & Gronbaek 1999, EK IV). Eine neue Meta-Analyse von 11 Kohortenstudien zeigt, dass im Vergleich zu einer Ernährung ohne Fisch der Verzehr von Fisch (≥ 1 -mal pro Woche) das Risiko für eine tödliche KHK signifikant senkt (RR = 0,85, 95 % CI: 0,76 - 0,96; He et al. 2004, EK IIa). Eine weitere Meta-Analyse von 14 Kohorten- und 5 Fall-Kontroll-Studien bestätigt, dass Fischverzehr im Vergleich zu einer Ernährung mit wenig oder keinem Fisch das Risiko für eine tödliche KHK (RR = 0,83, 95 % CI: 0,76 - 0,90), aber auch für die KHK insgesamt (RR = 0,86, 95 % CI: 0,81 - 0,92) signifikant senkt (Whelton et al. 2004, EK IIa).

Eine Übersichtsarbeit kommt zu dem Schluss, dass langkettige n-3 Fettsäuren in Fisch oder Fischöl, nicht aber ALA, die Gesamt- und die kardiale Mortalität senken, in der sekundären Prävention stärker als in der primären (Wang et al. 2006, EK IV). Auch der neueste Cochrane-Bericht, der eine Meta-Analyse von 41 Kohortenstudien einschließt, zeigt eine signifikante Reduktion der KHK durch langkettige n-3 Fettsäuren (Hooper et al. 2005, EK Ia; vgl. 8.3.3.1). Eine neue gepoolte Analyse der Ergebnisse von 20 prospektiven Kohortenstudien und Interventionsstudien ergab, dass eine Zufuhr von 250 mg EPA und DHA pro Tag in der primären Prävention das Risiko einer tödlichen KHK um 36 % (95 % CI: 20 % - 50 %) signifikant senkt (Mozaffarian & Rimm 2006, EK Ia). Höhere Zufuhrmengen gingen mit keiner zusätzlichen Risikosenkung einher.

Andere prospektive Studien benutzten Plasmafettsäuren als Biomarker für die Fettsäurezufuhr und stellten damit Beziehungen zum plötzlichen Herztod her. In zwei prospektiven Kohortenstudien in Finnland wurde so in der Quartile mit den höchsten Werten für DHA und DPA im Serum das signifikant geringste Risiko für ein akutes koronares Ereignis festgestellt (RR = 0,44, 95 % CI: 0,11 - 0,65; Rissanen et al. 2000, EK IIb), (RR = 0,33, 95 % CI: 0,12 - 0,93; Erkkilä et al. 2003, EK IIb). In der prospektiven Beobachtung einer weiteren Gruppe der Physicians' Health Study ging der höchste Gehalt an langkettigen n-3 Fettsäuren im Blut mit dem signifikant niedrigsten Risiko eines plötzlichen Herztods einher (RR = 0,10, 95 % CI:

0,02 - 0,48; Albert et al. 2002, EK IIb). Ebenso fand man in einer in die Cardiovascular Health Study eingebetteten Fall-Kontroll-Studie bei Personen mit höheren Werten von EPA und DHA in den Plasmaphospholipiden ein signifikant geringeres Risiko für eine tödliche KHK (RR = 0,32, 95 % CI: 0,13 - 0,78; Lemaitre et al. 2003, EK IIb).

Die einzige Interventionsstudie zur primären Prävention der KHK mit deutlicher Erhöhung der Anzahl von Fischmahlzeiten auf mindestens 4 pro Woche und allerdings auch weiteren Änderungen der Ernährung zeigte ebenfalls eine signifikante Reduktion des Risikos einer KHK durch die Gesamtinterventionsmaßnahmen (Christakis et al. 1996, EK Ic).

Die Evidenz für eine primäre Prävention der KHK-Mortalität durch langkettige n-3 Fettsäuren ist überzeugend.

α -Linolensäure

Auch die Beziehung zwischen dem ALA-Gehalt der Nahrung und dem KHK-Risiko wurde in prospektiven Kohortenstudien untersucht. In der Health Professionals Follow-up Study war ein Anstieg der ALA-Zufuhr um 1 Energie% mit einem signifikant verringerten Risiko (RR = 0,41, 95 % CI: 0,21 - 0,80) für den Herzinfarkt verbunden (Ascherio et al. 1996, EK IIb). In der Nurses' Health Study fand man ein um 54 % signifikant niedrigeres Risiko für den tödlichen Herzinfarkt bei Frauen, die ALA bzw. ALA-haltiges Öl und Salatdressing häufiger als 6-mal pro Woche verzehrt hatten (Hu et al. 1999a, EK IIb). Im Multiple Risk Factor Intervention Trial (Dolecek 1992, Dolecek & Grandits 1991, EK IIb) bestand eine signifikante Beziehung zwischen erhöhter ALA-Zufuhr und geringerer KHK-Mortalität, in der Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study in Finnland aber nur als Trend (Pietinen et al. 1997, EK IIb). In der EUROASPIRE Studie wurde bei Personen in der obersten Tertile der Anteile von ALA in den Cholesterolestern im Serum ein reduziertes Risiko für eine KHK festgestellt (RR = 0,33, 95 % CI: 0,11 - 0,96) (Erkkilä et al. 2003, EK IIb). In einer in die prospektive Cardiovascular Health Study eingebetteten Fall-Kontroll-Studie gingen höhere Konzentrationen von ALA in den Plasmaphospholipiden mit einem um 52 % geringeren Risiko einer tödlichen KHK einher (Lemaitre et al. 2003, EK IIb). Bei Frauen mittleren Alters war eine höhere ALA-Zufuhr mit einer signifikant geringeren Gesamtmortalität verbunden (Folsom & Demissie 2004, EK IIb). In der Health Professionals Follow-up Study war die Zufuhr von ALA signifikant invers mit dem Risiko einer KHK assoziiert (Mozaffarian et al. 2005, EK IIb). Ob die schützende Wirkung eines Verzehrs von Nüssen mehr als 4 mal pro Woche vor dem tödlichen (RR = 0,62, 95 % CI: 0,44 - 0,90) und dem nicht tödlichen Herzinfarkt (RR = 0,52, 95 % CI: 0,30 - 0,87) auf den Gehalt an ALA oder andere Bestandteile zurückzuführen ist, ist unklar (Fraser et al. 1992; Fraser et al. 1997, EK IIb). Die kleinere Zutphen Elderly Study

(Oomen et al. 2001a, EK IIb) und eine neue prospektive Kohortenstudie konnten keine signifikant inverse Beziehung zwischen der ALA in der Nahrung und in der letztgenannten Kohortenstudie zusätzlich in den Serumlipiden und dem kardiovaskulären Risiko zeigen (Laaksonen et al. 2005, EK IIb).

Eine Meta-Analyse von 5 prospektiven Kohortenstudien fand bei einer hohen ALA-Zufuhr eine Senkung der KHK-Mortalität um 21 %, die allerdings nicht signifikant war (Brouwer et al. 2004, EK IIa).

Die aus Norwegen vorliegende Interventionsstudie zur Primärprävention durch Zulage von 10 ml Leinöl, entsprechend 5,5 g ALA, pro Tag über 1 Jahr zeigte keine Reduktion des KHK-Risikos (Nativg et al. 1968, EK Ib). Als Erklärung dafür wird der hohe Seefischverzehr in Norwegen angeführt, der möglicherweise keine weitere Reduktion des KHK-Risikos zulässt (Mozaffarian & Rimm 2006, EK Ia). In einer finnischen Interventionsstudie zur primären Prävention wurde durch den Austausch von Milchfett gegen Sojaöl auch die Zufuhr von ALA auf 5,6 g pro Tag erhöht und bei den Männern die Häufigkeit der KHK signifikant gesenkt (Turpeinen et al. 1979, EK Ib), bei den Frauen nicht (Miettinen et al. 1983, EK Ib). Angaben zur Veränderung der Zufuhr von ALA durch den Ersatz tierischer Fette durch pflanzliche Fette in anderen Interventionsstudien (Christakis et al. 1966, Dayton et al. 1969, Frantz et al. 1989, EK Ib) fehlen.

In Tierexperimenten zeigte ALA vergleichbare antiarrhythmische Wirkungen wie EPA (Leaf et al. 2003). In der Family Heart Study des National Heart, Lung and Blood Institute wurde zwischen dem Konsum von ALA (im Durchschnitt 0,74 g pro Tag) (und gleichzeitig geringen Mengen γ -Linolensäure) und der Länge des QT- bzw. des JT- Intervalls im EKG eine signifikante inverse Beziehung festgestellt (RR = 0,59, 95 % CI: 0,44 - 0,77 bzw. RR = 0,59, 95 % CI: 0,40 - 0,87) (Djoussé et al. 2005, EK IIb). In der Nurses' Health Study war die Zufuhr von ALA signifikant invers mit der Häufigkeit der Fälle von plötzlichem Herztod ($p = 0,02$), nicht aber von tödlichem oder nicht tödlichem Herzinfarkt, assoziiert (Albert et al. 2005, EK IIb).

*Auf Grund dieser Ergebnisse und einer sehr guten biologischen Plausibilität für die Wirksamkeit der aus α -Linolensäure entstehenden langkettigen n-3 Fettsäuren wird die Evidenz für eine primäre Prävention der KHK durch α -Linolensäure als **möglich** angesehen.*

8.3.2.7 trans-Fettsäuren

In prospektiven Kohortenstudien wie der Seven Countries Study, der Nurses' Health Study, der Framingham Follow-Up Study, der Alpha-Tocopherol-Beta-Carotene-Cancer Prevention

Study und der Zutphen Elderly Study wurde gezeigt, dass eine hohe Zufuhr von trans-Fettsäuren insgesamt mit einem signifikanten Anstieg des Risikos für eine KHK einhergeht (Willett et al. 1993, Kromhout et al. 1995a, Hu et al. 1997, Pietinen et al. 1997, Oomen et al. 2001b, EK IIb). In der Nurses' Health Study wurde dieses Ergebnis auch nach 20 Jahren Beobachtungszeit bestätigt (Oh et al. 2005, EK IIb).

Bei der Mehrzahl der Fall-Kontroll-Studien, die trans-Fettsäuren im Fettgewebe als Biomarker verwendet haben, wurde mit ansteigendem Gehalt an trans-Fettsäuren ein höheres Risiko für eine KHK gefunden (Clifton et al. 2004, Baylin et al. 2003, Pedersen et al. 2000, EK IIIb). In der großen EURAMIC-Fall-Kontroll-Studie wurde allerdings auch nach Ausschluss von 2 Zentren mit extremen Ergebnissen keine statistische Signifikanz erreicht (Aro et al. 1995, EK IIIb). Eine weitere Fall-Kontroll-Studie in Europa fand ebenfalls keine signifikante Assoziation (Roberts et al. 1995, EK IIIb).

Bei getrennter Betrachtung der Isomere der trans-Fettsäuren aus bearbeiteten Pflanzenfetten und aus Fetten von Wiederkäuern war das KHK-Risiko in 2 prospektiven Kohortenstudien durch erstere signifikant erhöht, durch letztere nicht signifikant erniedrigt (Willett et al. 1993, Pietinen et al. 1997, EK IIb). In einer weiteren prospektiven Kohortenstudie erhöhten die trans-Fettsäuren insgesamt das KHK-Risiko signifikant, während die trans-Fettsäuren aus bearbeiteten Pflanzenfetten wie auch die aus Fetten von Wiederkäuern gleichermaßen das KHK-Risiko nicht signifikant erhöhten (Oomen et al. 2001, EK IIb).

Eine koronarangiographische Untersuchung an 191 Patienten mit KHK ergab eine signifikant positive Assoziation von Elaidin- und trans-10-Octadecaensäure in den Thrombozyten mit dem Ausmaß der Koronarsklerose, während andere trans-Fettsäuren, wie z. B. Vaccensäure, die aus tierischem Fett stammt, damit nicht signifikant assoziiert waren (Hodgson et al. 1996, EK IV). Eventuelle Unterschiede in den biologischen Wirkungen von trans-Fettsäuren aus bearbeiteten Pflanzenfetten und aus Fetten von Wiederkäuern müssen noch durch weitere Untersuchungen geklärt werden (Jakobsen et al. 2006, EK IV).

In 2 kürzlich erschienenen Reviews wird die Datenlage noch einmal zusammengefasst (Mozaffarian et al. 2006, Willett 2006, EK IV).

*Die Evidenz für eine Erhöhung des KHK-Risikos durch trans-Fettsäuren insgesamt wird in der primären Prävention als **überzeugend** bewertet.*

*Für eine unterschiedliche Wirkung von trans-Fettsäuren aus bearbeiteten Pflanzenfetten und aus Fetten von Wiederkäuern auf das KHK-Risiko ist die Evidenz **unzureichend**.*

8.3.2.8 Sonstiges

Eine erhöhte Zufuhr von **Cholesterol** mit der Nahrung stand in einigen Kohortenstudien in einer signifikanten Beziehung zu einem erhöhten Herzinfarkttrisiko (Shekelle et al. 1981, McGee et al. 1984, Shekelle & Stamler 1989, Kromhout et al. 1995a, EK IIb). Diese signifikante Beziehung wurde in einer gemeinsamen Nachauswertung von 4 Studien mit einer Dauer von 10 bis 20 Jahren mit einem signifikant erhöhten KHK-Risiko (RR = 1,3, 95 % CI: 1,1 - 1,5) bei einer um 200 mg pro 1000 kcal erhöhten Cholesterolzufuhr noch einmal bestätigt (Stamler & Shekelle 1988, EK IIa). In der Ireland-Boston Diet-Heart Study lag bei den Koronartodesfällen eine signifikant höhere Cholesterolzufuhr vor (Kushi et al. 1985 EK IIb).

In anderen Kohortenstudien (Morris et al. 1977, Kromhout & de Lezenne Coulander 1984, Posner et al. 1991, Esrey et al. 1996, Ascherio et al. 1996, Hu et al. 1997, Pietinen et al. 1997, EK IIb) war diese Beziehung nicht signifikant. Nur bei einem Teil der älteren Studien wurde eine ausreichende Korrektur für die Störfaktoren durchgeführt. Eine gemeinsame Auswertung der Health Professionals Follow-up und der Nurses' Health Study ergab für gesunde Männer und Frauen keine signifikant positive Beziehung zwischen dem Verzehr von einem Ei pro Tag und dem Risiko für eine KHK, jedoch war diese bei Diabetikern zu beobachten (Hu et al. 1999c, EK IIb).

In 4 Interventionsstudien zur primären Prävention führten die Ernährungsinterventionsmaßnahmen auch zu einer Verringerung der Cholesterolzufuhr (Christakis et al. 1966, Turpeinen et al. 1979, EK Ic; Dayton et al. 1969, Frantz et al. 1989, EK Ib). Wie bereits erwähnt wurde in den 3 erstgenannten Studien eine signifikante Senkung des KHK-Risikos durch die Gesamtintervention erreicht.

*Die Evidenz für die primäre Prävention der KHK durch eine geringere Zufuhr von Cholesterol mit der Nahrung wird unter Einbeziehung der Interventionsstudien als **möglich** eingestuft.*

8.3.3 Nahrungsfett und -fettsäuren und sekundäre Prävention der KHK

Zahlreiche klinische Interventionsstudien erfüllen nur die Voraussetzungen zur sekundären Prävention der KHK. Systematische Informationen dazu sind in der Tabelle (s. Anlage 8.8) aufgelistet. Wegen der großen Zahl der Interventionsstudien zur sekundären Prävention der KHK werden hier nur Ergebnisse dieses Studientyps angeführt und z. B. keine Fall-Kontroll-Studien. Die Studien sind nach den 4 verschiedenen klinischen Endpunkten geordnet.

8.3.3.1 Interventionsstudien mit dem klinischen Endpunkt Reinfarkt

Fettreduktion

Eine frühe Interventionsstudie führte durch eine Fettreduktion auf 20 Energie% im Vergleich zu 40 Energie% Fett in der Kontrollgruppe bei unveränderter Fettqualität im Verlauf von 3 Jahren zu keiner signifikanten Senkung der KHK-Häufigkeit (Research Committee 1965, EK Ib)

*Die Evidenz für eine sekundäre Prävention der KHK durch eine Senkung der Gesamtfettzufuhr ist **unzureichend**.*

Fettmodifikation in Verbindung mit Fettreduktion

Einige Interventionsstudien führten durch Fettmodifikation in Verbindung mit Fettreduktion zu signifikant positiven Ergebnissen (z. B. Bierenbaum et al. 1973, Arntzenius et al. 1985, EK Ic; Singh et al. 1992, EK Ib), in einer dieser Arbeiten (Singh et al. 1992) wurde zusätzlich auch die Zufuhr von n-3 Fettsäuren verändert. Andere Interventionsstudien konnten damit keine Senkung der Häufigkeit der KHK erreichen (Rose et al. 1965, Burr et al. 1989, EK Ib).

Ein systematischer Review von 5 Interventionsstudien zur primären und 9 Interventionsstudien zur sekundären Prävention konnte keinen signifikanten Einfluss (RR = 0,91, 95% CI: 0,82 - 1,02) von fettmodifizierter Diät auf die kardiale Mortalität nachweisen (Studer et al. 2005, EK Ia).

*Nach den Ergebnissen dieser Studien besteht eine **mögliche** Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang zwischen einer Fettmodifikation in Verbindung mit Fettreduktion und dem Auftreten einer KHK in der sekundären Prävention.*

Fettsäuren

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren, gesättigte Fettsäuren

Durch eine erhöhte Zufuhr von PUFA (21 Energie%) und eine verminderte Zufuhr von SFA (8,5 Energie%) mit einer insgesamt hohen Fettzufuhr (39 Energie%) konnte in einer Interventionsstudie von 11 Jahren Dauer eine signifikante Reduktion der tödlichen und nicht tödlichen KHK erreicht werden (Leren 1970, EK Ib). In zwei anderen Interventionsstudien führte eine hohe Gesamtfettzufuhr (38 bzw. 46 Energie%) mit einem P:S-Quotienten von 1,5 bzw. 2,0 zu keinen signifikanten Senkungen der KHK-Häufigkeit (Research Committee 1968, Woodhill et al. 1978, EK Ib).

*Die Evidenz für eine sekundäre Prävention der KHK durch eine Erhöhung der Zufuhr von PUFA und Senkung der SFA wird als **unzureichend** eingestuft.*

Langkettige n-3 Fettsäuren

5 Interventionsstudien zur sekundären Prävention des Herzinfarkts durch erhöhten Verzehr von Seefisch bzw. Fischöl-Supplementen sollen zunächst separat angeführt werden:

Im Diet and Reinfarction Trial (DART-1-Studie) bewirkte die wöchentliche Zufuhr von 200 bis 400 g fettem Seefisch im Verlauf von 2 Jahren eine nicht signifikante Senkung der Herzinfarkttrate um 16 % und eine signifikante Senkung der Gesamtmortalität um 29 % (Burr et al. 1989, EK Ib). Eine Auswertung 10 Jahre nach dem Ende dieser Studie ergab allerdings zwischen den Behandlungsgruppen keinen signifikanten Unterschied mehr (Ness et al. 2002, EK Ib). Als Erklärung dafür wird eine mangelhafte Compliance der Studienteilnehmer in der Nachbeobachtungszeit angeführt.

Im Indian Experiment of Infarction Survival erreichte eine Interventionsgruppe durch den Zusatz von EPA und DHA (1,08 bzw. 0,72 g pro Tag) im Vergleich zur Placebogruppe eine signifikante Senkung der Zahl kardialer Ereignisse (Singh et al. 1997, EK Ib).

In der GISSI-Präventionsstudie führte ein tägliches Supplement von knapp 900 mg langkettigen n-3 Fettsäuren zu einem signifikanten Abfall der tödlichen Reinfarkttrate um 17 % (GISSI-Prevenzione-Investigators 1999, EK Ib). In einer weiteren Auswertung der GISSI-Präventionsstudie wurde festgestellt, dass die Wirkung der langkettigen n-3 Fettsäuren in Form eines signifikanten Unterschieds der plötzlichen Todesfälle in Verum- und Placebogruppe (RR = 0,47, 95 % CI: 0,219 - 0,995) bereits nach 4 Monaten eintrat. Auf die Häufigkeit des nicht tödlichen Herzinfarkts hatten die langkettigen n-3 Fettsäuren keinen Einfluss. Es wird vermutet, dass die antiarrhythmische Wirkung der langkettigen n-3 Fettsäuren eine wichtige Rolle spielt (Marchioli et al. 2002, EK Ib).

In Norwegen erzielte eine kleinere Interventionsstudie zur sekundären Prävention der KHK durch Verwendung eines Supplements mit langkettigen n-3 Fettsäuren (1,8 g pro Tag) im Vergleich zu Maiskeimöl keinen signifikanten Unterschied in der KHK-Mortalität (Nilsen et al. 2001, EK Ib). Die Autoren nehmen an, dass auf Grund des hohen Fischverzehrs in Norwegen durch die Intervention mit langkettigen n-3 Fettsäuren in dieser Studie kein zusätzlich positiver Effekt erzielt werden konnte.

In der so genannten DART-2-Studie wurden 3 114 Männer unter 70 Jahren, die wegen einer Angina pectoris unter ärztlicher Behandlung standen, 3 bis 9 Jahre lang beobachtet. Als Interventionsmaßnahmen wurden eine erhöhte Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren (fetter Seefisch oder Fischölkapseln), vermehrter Verzehr von Gemüse und Obst, eine Kombination

beider Maßnahmen oder eine unspezifische Ernährungsberatung eingesetzt. Diese Studie musste für ein Jahr unterbrochen werden und nach dieser Unterbrechung erhielt ein Teil der Patienten statt fettem Fisch Fischölkapseln. Das Risiko eines plötzlichen Herztods war höher bei den Patienten mit erhöhter Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren (RR = 1,54, 95 % CI: 1,06 - 2,23, p = 0,025), dabei war dieses Risiko besonders hoch bei den Patienten mit Fischölkapseln (Burr et al. 2003, EK Ib).

In einer Meta-Analyse von drei prospektiven, kontrollierten Interventionsstudien, in denen langkettige n-3 Fettsäuren in Form von Fisch, Fischöl oder als Supplement eingesetzt worden waren, wurde eine signifikante Senkung der Gesamtmortalität um 17 % (RR = 0,83, p < 0,005) nachgewiesen. Zu kardialen Ereignissen werden keine Aussagen gemacht (Hooper et al. 1999, EK Ia). In einer weiteren Meta-Analyse von 11 randomisierten, kontrollierten, Interventionsstudien mit langkettigen n-3 Fettsäuren in Form von Fisch, Supplementen oder Öl wurde festgestellt, dass die Raten der tödlichen Herzinfarkte und der plötzlichen Herztodfälle signifikant gesenkt wurden, während die Häufigkeit des nicht tödlichen Infarkts nicht signifikant verändert war (Bucher et al. 2002, EK Ia).

Ein systematischer Review stützt sich auf 12 randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien und auf 22 prospektive Kohortenstudien zur Wirksamkeit von langkettigen n-3 Fettsäuren auf Herz-Kreislauf-Krankheiten (Wang et al. 2004, EK Ia). Dabei wurden Studien zur primären und zur sekundären Prävention erfasst. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Evidenz insgesamt die Hypothese stützt, dass der Verzehr von langkettigen n-3 Fettsäuren mit Fisch oder mit Fischöl-Supplementen das Auftreten verschiedener Herz-Kreislauf-Krankheiten reduziert. Ein weiterer systematischer Review erfasst 14 Interventionsstudien mit den Wirkungen von Fisch, Fischöl oder ALA auf verschiedene Herz-Kreislauf-Krankheiten. Für Fisch und Fischöl wird die Wirksamkeit in der sekundären Prävention der KHK festgestellt (Harper & Jacobson 2005, EK Ia). Ein weiterer systematischer Review bestätigt die signifikante Senkung der kardialen Mortalität durch n-3 Fettsäuren (Studer et al. 2005, EK Ia). Auch eine neue Übersichtsarbeit zeigt für langkettige n-3 Fettsäuren in Fisch oder Fischöl eine inverse Beziehung zur kardialen Mortalität (Wang et al. 2006, EK IV).

Ein neuerer großer Bericht der Cochrane Library zur Prävention und Therapie von Herz-Kreislauf-Krankheiten, der auf 48 randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien sowie auf 41 prospektiven Kohortenstudien beruht, konnte bei den Personen mit einer Intervention durch zusätzliche Zufuhr von n-3 Fettsäuren keine signifikante Senkung des Risikos für Herz-Kreislauf-Krankheiten insgesamt feststellen (RR = 1,09, 95 % CI: 0,87 - 1,37). Die Kohortenstudien ergaben demgegenüber eine signifikante Reduktion des KHK-Risikos

(RR = 0,65, 95 % CI: 0,48 - 0,88; Hooper et al. 2005, EK Ia). Auch die getrennte Analyse der Interventionsstudien mit langkettigen n-3 Fettsäuren oder mit ALA ergab keine signifikanten Effekte. Allerdings wurde nach Ausschluss der ohne positive Effekte durch fetten Fisch bzw. Fischölkapseln gebliebenen DART-2-Studie (Burr et al. 2003, EK Ib) auch im Cochrane-Bericht eine signifikante Reduktion des Risikos für eine tödliche KHK (RR = 0,70, 95 % CI: 0,54 - 0,91) festgestellt. Trotz intensiver Suche konnte keine überzeugende Erklärung dafür gefunden werden, warum die DART-2-Studie im Gegensatz zu früheren Interventionsstudien mit langkettigen n-3 Fettsäuren zu keinem signifikant positiven Ergebnis kam. Die Patienten dieser Studie wurden nach dem Kriterium Angina Pectoris ausgewählt und hatten zum Großteil vorher keinen Herzinfarkt erlitten. In diesem uneinheitlicheren Patientenkollektiv könnte die antiarrhythmische Wirkung der n-3 Fettsäuren nicht so erfolgreich gewesen sein wie in den anderen Interventionsstudien zur sekundären Prävention des Herzinfarkts. Die Qualitätsmängel der Studie, insbesondere die Unterbrechung und die Änderung des Studiendesigns ohne Überprüfung der Compliance, können das Ergebnis der Studie auch beeinflusst haben. Die Autoren dieses Berichts der Cochrane Library und einer kürzlichen Publikation dieses Berichts (Hooper et al. 2006, EK Ia) empfehlen abschließend für die Praxis, bei der sekundären Prävention der KHK die langkettigen n-3 Fettsäuren vorerst weiter zu verwenden.

Die Autoren einer gepoolten Analyse von 20 prospektiven Kohortenstudien und Interventionsstudien mit dem Ergebnis, dass für die primäre Prävention von KHK-Todesfällen 250 mg EPA und DHA pro Tag wirksam sind (s. 8.3.2.6), schlagen mit Bezug auf erfolgreiche Interventionsstudien wie GISSI (GISSI-Prevenzione-Investigators 1999, EK Ib) in der Sekundärprävention eine Zufuhr von 500 bis 1000 mg EPA und DHA pro Tag zur Senkung des Risikos für eine tödlichen KHK vor (Mozaffarian & Rimm 2006, EK Ia).

*Die Evidenz für die Senkung der KHK-Mortalität in der Sekundärprävention durch Fisch, Fischöl bzw. langkettige n-3 Fettsäuren ist insgesamt **überzeugend**.*

α -Linolensäure

In der Lyon Diet Heart Study bewirkte eine mit ALA angereicherte mediterrane Ernährung mit Bevorzugung von Oliven- und Rapsöl im Verlauf von mehr als 4 Jahren eine signifikante Senkung des nicht tödlichen und des tödlichen Herzinfarkts um 72 % (De Lorgeril et al. 1999, EK Ib). Im Indian Experiment of Infarct Survival erreichte die Interventionsgruppe durch eine mit ALA (2,9 g pro Tag) angereicherte, überwiegend vegetarische Ernährung im Vergleich zur Kontrollgruppe innerhalb eines Jahres eine nicht signifikante Senkung der Zahl kardialer Ereignisse, der nicht tödlichen und der tödlichen Herzinfarkte (Singh et al. 1997, EK Ib). Mit

einer so genannten Indo-Mediterranen Diät, die besonders reich an Obst, Gemüse, Vollkornprodukten, Nüssen und Sojaöl war (ALA 1,8 g pro Tag), wurde im Vergleich zu einer Prudent Diet (ALA 0,8 g pro Tag) während 2 Jahren bei Patienten mit KHK bzw. mit entsprechenden Risikofaktoren eine signifikant geringere Zahl von KHK-Fällen insgesamt beobachtet (RR = 0,48, 95 % CI: 0,33 - 0,71; Singh et al. 2002, EK Ib). In diesen Studien war ALA allerdings nicht der einzige Nährstoff, der geändert wurde. Kürzlich wurden an der Qualität der letzt genannten Arbeit von Singh et al. zusätzliche Zweifel geäußert (Mann 2005, EK IV).

In einem systematischen Review von 14 Interventionsstudien mit Fisch, Fischöl oder ALA wird die Wirkung von ALA in der sekundären Prävention der KHK als aussichtsreich bezeichnet (Harper & Jacobson 2005, EK Ia).

*Die Evidenz für die Senkung des KHK-Risikos in der Sekundärprävention durch die Aufnahme von α -Linolensäure als Vorläufer der langkettigen n-3 Fettsäuren wird als **wahrscheinlich** eingestuft.*

Verhältnis von Linolsäure zu α -Linolensäure

Theoretische Überlegungen und klinische Untersuchungen am Menschen sprechen dafür, dass durch die Einhaltung eines bestimmten Verhältnisses von LA zu ALA in der Nahrung eine Optimierung der Umsetzung von ALA in die langkettigen n-3 Fettsäuren mit einer besseren biologischen Wirksamkeit (z. B. Thrombozytenaggregation) erreicht wird (Chan et al. 1993, Wolfram 1997, EK IV). Eine Optimierung dieser Umsetzung ist besonders wichtig und wirksam bei Personen mit einer geringen Zufuhr langkettiger n-3 Fettsäuren (Valsta et al. 1996, EK Ib). Die Ergebnisse von Tier- und Humanuntersuchungen stützen die Plausibilität dieses Konzepts (De Lorgeril & Salen 2003, Wijendran & Hayes 2004, EK IV). In den D-A-CH-Referenzwerten wird ein Verhältnis von 5:1 vorgeschlagen (DGE 2000, EK IV). Bisher wurde dieses Verhältnis nur bei der Intervention zur sekundären Prävention der Lyon Diet Heart Study erfolgreich umgesetzt (De Lorgeril & Salen 2003, EK IV). In dem Multiple Risk Factor Intervention Trial zeigte das Verhältnis dieser Fettsäuren keine signifikante Beziehung zur KHK-Mortalität (Dolecek und Grandits 1991, EK IIb), ebenso nicht in der Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study (Laaksonen et al. 2005, EK IIb). In einer neueren Auswertung der Health Professionals Follow-up Study konnte ebenfalls keine signifikante Beziehung zwischen n-6 Fettsäuren und der das Koronarrisiko mindernden Wirkung von ALA festgestellt werden (Mozaffarian et al. 2005a, EK IIb).

*Die Evidenz für den Einfluss eines günstigen Verhältnisses von Linolsäure zu α -Linolensäure in der Nahrung in der Sekundärprävention der KHK wird als **unzureichend** eingestuft.*

8.3.3.2 Interventionsstudien mit angiographischem Befund als Endpunkt

Da klinische Studien mit dem Endpunkt Herzinfarkt sehr zeit- und kostenaufwändig sind, wurden auch einige Studien mit Kontrollen des koronarangiographischen Befundes als Endpunkt durchgeführt.

Fettreduktion und -modifikation

Im Lifestyle Heart Trial wurde bei 20 Patienten mit überstandem Herzinfarkt durch eine fettarme (10 Energie%, P:S-Quotient > 1), streng ovo-lacto-vegetabile (nur Ei-Protein und eine Tasse fettarme Milch) Ernährung und durch eine gesteigerte körperliche Aktivität bereits nach 1 Jahr eine signifikant höhere Rate von Regressionen und eine niedrigere Rate von Progressionen der Koronarstenosen im Vergleich zum Verlauf bei 15 Kontrollpersonen erreicht (Ornish et al. 1990, EK Ib). Nach fünf Jahren waren in der Kontrollgruppe kardiale Komplikationen wie Herzinfarkt oder Bypassoperationen signifikant häufiger als in der Interventionsgruppe (Ornish et al. 1998, EK Ib).

In der randomisierten, kontrollierten Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study, in der 80 Patienten als Interventionsgruppe im Vergleich zu 82 Patienten als Kontrollgruppe zu Beginn und nach 2 Jahren koronarangiographisch untersucht wurden, stand die Höhe der gesamten Fettzufuhr in einer signifikant positiven Beziehung zum Risiko des Auftretens neuer Läsionen in den Koronargefäßen (OR = 1,11; 95 % CI: 1,02 - 1,20). Eine geringere Zufuhr von Gesamtfett (27,5 Energie%) und damit von PUFA, MUFA und SFA ging im Vergleich zu einer Fettzufuhr von 34,1 % der Energie mit einer signifikant geringeren Zahl neuer kardialer Ereignisse einher (OR = 0,90; 95 % CI: 0,83 - 0,98) (Blankenhorn et al. 1990, EK Ib).

In der Heidelberg-Studie konnte, nachgewiesen durch Koronarangiographien vor und nach der Studie, im Verlauf eines Jahres in einer Gruppe mit Patienten nach Herzinfarkt (n = 56) durch Intervention mit einer fettreduzierten (-53 %), fettmodifizierten und cholesterollowerten (-62 %) Ernährung und mit erhöhter körperlicher Aktivität im Vergleich zu einer randomisierten Kontrollgruppe von Patienten (n = 57), eine signifikante ($p < 0,05$) Hemmung der Progression (nur bei 23 % der Patienten, aber bei 48 % der Kontrollen), zum Teil auch eine Regression der Koronarstenosen (bei 32 % der Patienten und bei 17 % der Kontrollen) erreicht werden (Schuler et al. 1992, EK Ib). Beim Versuchsansatz dieser Studie können die Wirkungen von Ernährung und körperlichem Training nicht klar voneinander getrennt werden.

In einer weiteren kontrollierten Interventionsstudie (mit einer Patientengruppe der St. Thomas Atherosclerosis Regression Study, Watts et al. 1992, EK Ib), bei der 26 Patienten als Interventionsgruppe mit einer fettreduzierten und -modifizierten Diät im Vergleich zu 24 Pa-

tienten als Kontrollen über 3 Jahre durch Koronarangiographie zu Beginn und am Ende der Studie untersucht wurden, korrelierte die Senkung der Zufuhr von gesamttem ($r = 0,55$) und von gesättigtem Fett ($r = 0,44$) signifikant mit einem größeren Durchmesser der Koronargefäße (Watts et al. 1994, EK Ib).

*Die Interventionen zur sekundären Prävention mit einer Fettreduktion und -modifikation zeigen auf Grund der koronarangiographischen Befunde eine Hemmung der Progression und zum Teil auch eine Regression der Koronarstenosen. Die Evidenz dafür wird als **wahrscheinlich** bewertet.*

Fettsäuren

Langkettige n-3 Fettsäuren

In einer kleinen randomisierten, kontrollierten Interventionsstudie an 31 Patienten mit angiographisch dokumentierten Koronarstenosen konnte mit 6 g langkettigen n-3 Fettsäuren pro Tag innerhalb von 28 Monaten keine Verbesserung der koronarangiographischen Befunde erreicht werden (Sacks et al. 1995, EK Ib). Als Kontrollen dienten 28 Patienten mit einem Olivenöl-Supplement in gleicher Menge.

In einer weiteren kontrollierten Interventionsstudie wurden 223 Patienten mit Koronarstenosen randomisiert einer Verumgruppe mit einem Supplement langkettiger n-3 Fettsäuren (für 3 Monate 4 g und dann für 21 Monate 2 g pro Tag) oder einer Placebogruppe zugeteilt und nach 2 Jahren erneut koronarangiographiert. Die Patienten mit dem Fischöl-Supplement zeigten eine signifikant ($p = 0,041$) geringere Progression und stärkere Regression der Stenosen (von Schacky et al. 1999, EK Ib).

Bei Patienten nach Bypass-Operationen mit Venentransplantaten konnte unter einer Basistherapie mit Antikoagulantien durch Zufuhr von 4 g Fischöl-Konzentrat pro Tag während eines Jahres bei 317 Patienten im Vergleich zu 293 Kontrollen die Rate von koronarangiographisch erfassten Verschlüssen signifikant verringert werden ($RR = 0,77$, 95 % CI: 0,60 - 0,99; Eritsland et al. 1996, EK Ib).

*Die Interventionen mit dem Ziel einer sekundären Prävention durch eine Zulage langkettiger n-3 Fettsäuren zeigen auf Grund der koronarangiographischen Befunde mit einer Ausnahme eine Hemmung der Progression, zum Teil auch eine Regression der Koronarstenosen. Die Evidenz dafür wird als **wahrscheinlich** eingestuft.*

8.3.3.3 Interventionsstudien zur Verhütung einer Restenose nach Angioplastie

Langkettige n-3 Fettsäuren

Als Kosten sparendes und in kürzerer Zeit zu interpretierbaren Ergebnissen führendes Verfahren zur Überprüfung einer antiatherogenen Wirkung wurde auch die Verhütung von Restenosen nach perkutaner transluminaler Koronarangioplastie durch Supplementierung von langkettigen n-3 Fettsäuren koronarangiographisch untersucht. Zunächst kamen 2 Meta-Analysen derartiger Untersuchungen zu dem Ergebnis, dass Evidenz für die Wirksamkeit gegeben sei (O'Connor et al. 1992, Gapinski et al. 1993, EK Ia). Auch wenn in einer weiteren Studie an 339 Patienten im Vergleich zur Placebogruppe mit Beginn der Supplementierung von langkettigen n-3 Fettsäuren (6 g pro Tag) bereits 4 Wochen vor der Angioplastie ein geringer, aber signifikanter ($p = 0,04$) Abfall der Restenoserate beobachtet werden konnte (Maresta et al. 2002, EK Ib), konnten andere große Untersuchungen, zum Teil trotz Vorbehandlung mit Fischölfettsäuren und Dosen von bis zu 8 g langkettigen n-3 Fettsäuren pro Tag, dieses Ergebnis nicht bestätigen (Leaf et al. 1994, Cairns et al. 1996, Johansen et al. 1999, EK Ib; alle wegen der inzwischen allgemein anerkannten Irrelevanz des Versuchsmodells nicht in der Tabelle). In der neueren Literatur wird die Wirksamkeit der langkettigen n-3 Fettsäuren auf die Häufigkeit von Restenosen nach Angioplastie als unwahrscheinlich eingestuft (Harper und Jacobson 2001, Kris-Etherton et al. 2002, EK IV).

*Die Evidenz für eine Wirksamkeit langkettiger n-3 Fettsäuren bei der Verhinderung einer Restenose nach Angioplastie wird auf Grund der vorliegenden Studienergebnisse als **unzureichend** eingestuft.*

8.3.3.4 Interventionsstudien zur Verhütung von Arrhythmien

Langkettige n-3 Fettsäuren

Eine erhöhte Herzfrequenz ist ein Risikofaktor für den plötzlichen Herztod. In einer Meta-Analyse von 30 kontrollierten Interventionsstudien wurde eine signifikante Senkung der Herzfrequenz um 1,6 Herzschläge pro Minute (95 % CI: 0,6 - 2,5, $p < 0,002$) durch langkettige n-3 Fettsäuren festgestellt. Diese Senkung war aber nur bei einer Ruhefrequenz > 69 Schlägen pro Minute und bei einer Behandlungsdauer von > 12 Wochen signifikant. In einem Bereich von 0,81 bis 15 g langkettigen n-3 Fettsäuren pro Tag war diese Wirkung unabhängig von der Dosis (Mozaffarian et al. 2005b, EK Ia). In einer Intervention von 3 Monaten Dauer wurde bei 18 Männern mit überstandem Herzinfarkt durch langkettige n-3 Fettsäuren eine Senkung der Ruhefrequenz, eine Verbesserung der Erholung nach körperlicher Belastung und ein Anstieg der Herzfrequenzvariabilität beobachtet. Diese Veränderungen wurden als Ausdruck eines Anstiegs der Aktivität des Nervus Vagus interpretiert (O Keefe et al. 2006, EK Ib).

In einer randomisierten, placebokontrollierten, doppel-blind durchgeführten Interventionsstudie wurde an 200 Patienten, die wegen chronisch aufgetretener Kammertachykardien bzw. Kammerflimmern mit einem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator ausgerüstet waren, die Wirkung von 1,8 g Fischöl mit der gleichen Menge Olivenöl über im Durchschnitt 718 Tage verglichen. Die Rhythmusstörungen traten in der Patientengruppe mit Fischöl signifikant häufiger auf als in der Kontrollgruppe mit Olivenöl ($p < 0,001$) (Raitt et al. 2005, EK Ib). Bei der Bewertung dieses Ergebnisses ist zu beachten, dass diese Patienten eine lange Vorgeschichte mit wiederholten Rhythmusstörungen auf Grund anderer Ursachen hatten. Deshalb spricht dieses Ergebnis nicht gegen die Wirksamkeit von langkettigen n-3 Fettsäuren gegen einen tödlichen Reinfarkt. In einer weiteren doppel-blind durchgeführten Interventionsstudie wurde an einem ähnlichen Kollektiv von 400 Patienten mit 2,6 g EPA/DHA pro Tag im Vergleich zur gleichen Menge Olivenöl während eines Jahres eine signifikante Zeitverzögerung bis zum Auftreten von Kammerflattern oder -flimmern erreicht (RR = 0,67, 95 % CI: 0,49 - 0,97, $p = 0,024$; Leaf et al. 2005, EK Ib). In einer weiteren randomisierten, placebokontrollierten, doppelblind geführten mulizentrischen Studie konnte bei insgesamt 546 Patienten mit einem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator durch 2 g Fischöl pro Tag kein signifikanter Schutz gegen ventrikuläre Arrhythmien erreicht werden (Brouwer et al. 2006, EK Ib).

*Die Evidenz für eine Senkung der Herzfrequenz bei erhöhter Ruhfrequenz durch langkettige n-3 Fettsäuren wird als **wahrscheinlich** eingestuft.*

*Die Evidenz für eine antiarrhythmische Wirkung von langkettigen n-3 Fettsäuren bei Patienten mit chronisch aufgetretenen Kammerarrhythmien wird als **unzureichend** bewertet.*

8.4 Unterscheiden sich Strategien zur Primärprävention der KHK von solchen zur Sekundärprävention (Ernährungstherapie)?

Strategien zur primären Prävention der KHK richten sich an die gesamte Bevölkerung und können deshalb nicht mit der gleichen Intensität umgesetzt werden wie eine gezielte Ernährungstherapie bei einzelnen Patienten mit KHK. Die Unterschiede zwischen primärer Prävention und Therapie durch Ernährung liegen deshalb in der Intensität der Maßnahmen, aber nicht in der Qualität der Fettsäurezusammensetzung der Nahrung.

8.5 Bewertung der Evidenz zum Fettkonsum zur Prävention der KHK

Die Ergebnisse der Kohortenstudien zur **primären Prävention** sprechen, unterstützt durch die in klinischen, tierexperimentellen, biochemischen und molekularbiologischen Untersuchungen abgesicherten Wirkungsmechanismen, dafür, dass durch eine Optimierung der Fettzufuhr mit einer erfolgreichen primären Prävention der KHK gerechnet werden kann.

Die Ergebnisse der Interventionsstudien zur **primären Prävention** der KHK sprechen für die Wirksamkeit einer Veränderung der Fettzufuhr. Die Misserfolge einzelner Studien lassen sich mit den für die primäre Prävention meist zu geringen Fallzahlen, eine zu kurze Dauer und die sehr unterschiedlichen Interventionsmaßnahmen plausibel erklären. Die Ergebnisse der klinischen Interventionsstudien zur **sekundären Prävention** der KHK sprechen insgesamt auch für die Wirksamkeit einer Veränderung der Fettzufuhr.

Das Argument, dass die bei Patienten mit sekundärer Prävention erreichten Erfolge nicht auf gesunde Menschen übertragbar sind, kann nur bedingt gelten, da auch die klinisch „noch gesunden“ Menschen im Alter von über 50 Jahren, die an den Studien zur primären Prävention der KHK teilnehmen, in einem nennenswerten Prozentsatz bereits kalzifizierte Atherome an den Koronararterien haben (Allison et al. 2004). Bei den betreffenden Personen ist also eine (primäre) Prävention streng betrachtet bereits eine sekundäre Prävention.

*Für die Gesamtfettzufuhr (ohne Beachtung der Fettqualität) ergibt sich eine **wahrscheinliche** Evidenz für einen **fehlenden Zusammenhang** mit der primären Prävention der KHK (s. 8.3.2.1). Dabei ist auch berücksichtigt, dass die Evidenz für eine sekundäre Prävention der KHK durch eine Senkung der Gesamtfettzufuhr **unzureichend** ist (s. 8.3.3.1).*

*Die Evidenz für die Wirksamkeit einer Modifikation in Verbindung mit einer Reduktion der Fettzufuhr in der Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse wird als **wahrscheinlich** bewertet (s. 8.3.2.2). Für eine Verbesserung koronarangiographischer Befunde von Koronarstenosen durch eine Fettreduktion und -modifikation besteht eine **wahrscheinliche** Evidenz (s.8.3.3.2).*

*Für die sekundäre Prävention der kardialen Mortalität durch eine Modifikation in Verbindung mit einer Reduktion der Fettzufuhr besteht die **mögliche** Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang (s. 8.3.3.1).*

*Die Ergebnisse aus Kohortenstudien und Interventionsstudien zeigen eine Erhöhung des KHK-Risikos durch SFA. Die Evidenz für eine Prävention der KHK durch Senkung der Zufuhr von SFA wird unter Berücksichtigung der Interventionsstudien zur primären und sekundären Prävention als **möglich** eingestuft (s. 8.3.2.3).*

*Für eine primäre Prävention der KHK durch MUFA besteht bei deren isolierter Betrachtung eine **mögliche** Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang (s. 8.3.2.4).*

Die Evidenz für eine primäre Prävention der KHK bzw. kardiovaskulärer Ereignisse durch eine Erhöhung der Zufuhr von PUFA und damit des P:S-Quotienten in der Nahrung wird unter Einbeziehung der Interventionsstudien als **möglich** eingestuft (s. 8.3.2.5). Die Evidenz für eine sekundäre Prävention der KHK durch eine Erhöhung der Zufuhr von PUFA wird als **unzureichend** eingestuft (s. 8.3.3.1).

Die Evidenz für eine primäre Prävention der KHK bzw. kardiovaskulärer Ereignisse durch Linolsäure wird unter Einbeziehung der Interventionsstudien als **möglich** bewertet (s. 8.3.2.5).

Die Evidenz für eine protektive Wirkung der langkettigen n-3 Fettsäuren in der primären Prävention der KHK-Mortalität ist **überzeugend** (s. 8.3.2.6). Die Evidenz zur sekundären Prävention wird ebenfalls als **überzeugend** bewertet (s. 8.3.3.1).

Die Evidenz für eine primäre Prävention der KHK durch α -Linolensäure wird als **möglich** bewertet (s.8.3.2.6) In der Sekundärprävention senkt α -Linolensäure das KHK-Risiko mit **wahrscheinlicher** Evidenz (s. 8.3.3.1).

Die Evidenz für einen Einfluss des Verhältnisses von Linolsäure zu α -Linolensäure in der Nahrung auf die Prävention der KHK wird als **unzureichend** eingestuft (s. 8.3.3.1).

Die Evidenz für eine Erhöhung des KHK-Risikos durch trans-Fettsäuren in der primären Prävention ist **überzeugend** (s. 8.3.2.7).

Für eine unterschiedliche Wirkung von trans-Fettsäuren aus bearbeiteten Pflanzenfetten und aus Fetten von Wiederkäuern auf das KHK-Risiko ist die Evidenz **unzureichend** (s. 8.3.2.7).

Die Evidenz für die primäre Prävention der KHK durch eine geringere Zufuhr von Cholesterol mit der Nahrung wird unter Einbeziehung der Interventionsstudien als **möglich** eingestuft (s. 8.3.2.8).

Die präventive Wirksamkeit einer **Reduktion** von **trans-FA** sowie einer **Anhebung** von **langkettigen n-3 PUFA** in der Nahrung ist insgesamt **überzeugend**. Für die **Senkung** von **SFA** und **Cholesterol**, und die **Anhebung** von **PUFA** bzw. **Linolsäure** und **α -Linolensäure** ist bei isolierter Betrachtung dieser Fettsäuren der Nachweis der Wirksamkeit **nicht** ganz **konsistent**, während die Wirksamkeit von **MUFA** bei deren isolierter Betrachtung **am wenigsten überzeugt**.

8.6 Forschungsbedarf

Wenngleich zur Bedeutung von bestimmten Fettsäuren in der Nahrung für die Entwicklung einer KHK wahrscheinliche bzw. überzeugende Evidenzen vorliegen, sind weitere Studien notwendig.

SFA haben einen negativen Einfluss auf das Lipoproteinprofil im Plasma und erhöhen das Koronarrisiko. Die Plausibilität dafür ist überzeugend. Der ungünstige Einfluss von SFA auf das Koronarrisiko ist jedoch in Kohorten- und Interventionsstudien nicht immer einheitlich signifikant. Studien an Frauen sind deutlich unterrepräsentiert. Anlässlich zukünftiger Studien sollte deshalb die Evidenz für die ungünstige Wirkung dieser Fettsäuren weiter erhärtet werden.

Für die atherogene Wirkung von trans-Fettsäuren als Fettsäuregruppe insgesamt besteht eine überzeugende Evidenz. Es muss jedoch noch geklärt werden, ob zwischen den einzelnen Isomeren der trans-Fettsäuren, z. B. trans-Fettsäuren aus Fetten von Wiederkäuern und solchen aus bearbeiteten Pflanzenfetten, Unterschiede in den biologischen Wirkungen bestehen.

Im Rahmen einer mediterranen Ernährung wird für die Ölsäure eine koronarprotektive Wirkung postuliert. Nach den Ergebnissen der Kohortenstudien besteht aber für eine präventive Wirkung von MUFA bei isolierter Betrachtung dieser Fettsäuren eine mögliche Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang. Hier sind weitere Untersuchungen notwendig.

n-6 Fettsäuren haben in einigen Kohorten- und Interventionsstudien koronarprotektive Wirkungen gezeigt, in anderen nicht. In zukünftigen Studien sollte die Wirkung einzelner Fettsäuren, z. B. von Linolsäure als isolierter Fettsäure, untersucht werden.

Es besteht überzeugende Evidenz, dass langkettige n-3 Fettsäuren (EPA und DHA) im Seefisch und als Supplement insbesondere in der sekundären Prävention die Koronar- und Gesamtmortalität senken. Es ist aber noch nicht geklärt, ob zwischen der Wirksamkeit von Seefisch und isolierten langkettigen n-3 Fettsäuren Unterschiede bestehen. In den vorliegenden Studien mit Seefisch findet man nur unzureichende Angaben über Art und Zubereitung der verwendeten Seefische und damit auch ungenaue Angaben zur präventiv wirksamen Menge der langkettigen n-3 Fettsäuren. Es ist ungeklärt, ob zwischen EPA und DHA Unterschiede in der präventiven Wirkung bestehen und ob ein bestimmtes Verhältnis zwischen diesen beiden Fettsäuren eingehalten werden sollte.

Die Evidenz für die koronarprotektive Wirkung von ALA ist in der primären Prävention nur als möglich einzustufen, deshalb sind weitere, insbesondere randomisierte und kontrollierte Interventionsstudien und ein Vergleich der Wirksamkeit mit der langkettigen n-3 Fettsäuren notwendig.

Der Konversionsfaktor von ALA zu den langkettigen n-3 Fettsäuren (EPA und DHA) ist nicht genau bekannt, insbesondere die Bedeutung des Verhältnisses von LA zu ALA in der Nahrung (bisher wird für das Verhältnis 5:1 eine unzureichende Evidenz angegeben) für diese Konversion und für das Koronarrisiko muss in klinischen und epidemiologischen Untersuchungen noch weiter geklärt werden.

8.7 Literatur

Ahrens EH Jr, Hirsch J, Peterson ML, Stoffel W, Farquhar JW. Symposium on significance of lowered cholesterol levels. *JAMA* 1959; 170: 2198-203

Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Ajani UA, Carey VJ, Willett WC, Ruskin JN, Manson JE. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998; 279: 23-8

Albert CM, Campos H, Stampfer MJ et al. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *New Engl J Med* 2002; 346: 1113-8

Albert CM, Oh K, Whang W et al. Dietary alpha-linolenic acid intake and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease. *Circulation* 2005; 112: 3232-8

Allison MA, Criqui MH, Wright CM. Patterns and risk factors for systemic calcified atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24: 331-6

Arntzenius AC, Kromhout D, Barth JD et al. Diet, lipoproteins, and the progression of coronary atherosclerosis – the Leiden intervention trial. *N Engl J Med* 1985; 312: 804-11

Aro A, Kardinaal AF, Salminen I et al. Adipose tissue isomeric trans fatty acids and risk of myocardial infarction in nine countries: the EURAMIC study. *Lancet* 1995; 345: 273-8

Ascherio A. Epidemiologic studies on dietary fats and coronary heart disease. *Am J Med.* 2002; 113 Suppl 9B: 9S-12S

Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Willett WC. Dietary intake of marine n-3 fatty acids, fish intake, and the risk of coronary disease among men. *N Engl J Med* 1995; 332: 977-82

Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, Spiegelman D, Stampfer M, Willett WC. Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: cohort follow up study in the United States. *BMJ* 1996; 313: 84-90

Baylin A, Kabagambe EK, Ascherio A, Spiegelman D, Campos H. High 18:2 trans-fatty acids in adipose tissue are associated with increased risk of nonfatal acute myocardial infarction in costarican adults. *J Nutr* 2003; 133: 1186-91

Bierenbaum ML, Fleischman AI, Raichelson RI, Hayton T, Watson PB. Ten-year experience of modified-fat diets on younger men with coronary heart-disease. *Lancet* 1973; June 23: 1404-7

Blankenhorn DH, Johnson RL, Mack WJ, El Zein JA, Vailas LI. The Influence of Diet on the Appearance of New Lesions in Human Coronary Arteries. *JAMA* 1990; 263: 1646-52

Boniface DR, Tefft ME. Dietary fats and 16-year coronary heart disease mortality in a cohort of men and women in Great Britain. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 786-92

Brouwer IA, Katan MB, Zock PL. Dietary alpha-linolenic acid is associated with reduced risk of fatal coronary heart disease, but increased prostate cancer risk: a meta-analysis. *J Nutr* 2004; 134: 919-22

8 Fettkonsum und Prävention der koronaren Herzkrankheit (KHK)

- Brouwer IA, Zock PL, Camm AJ et al. SOFA Study Group. Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia and death in patients with implantable cardioverter defibrillators: the Study on Omega-3 Fatty Acids and Ventricular Arrhythmia (SOFA) randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 2613-9
- Brown AA, Hu FB. Dietary modulation of endothelial function: implications for cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 673-86
- Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Systematic review on the risk and benefit of different cholesterol-lowering interventions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19: 187-95
- Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2002; 112: 298-304
- Burr ML, Ashfield-Watt PAL, Dunstan FDJ et al. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial *Europ J Clin Nutr* 2003; 57: 193-200
- Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, Elwood PC, Deadman NM. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; 2: 757-61
- Caggiula AW, Mustad VA. Effects of dietary fat and fatty acids on coronary artery disease risk and total and lipoprotein cholesterol concentrations: epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr.* 1997; 65 (5 Suppl): 1597S-1610S
- Chan JK, McDonald BE, Gerrard JM et al. Effect of dietary α linolenic acid and its ratio to linoleic acid on platelet and plasma fatty acids and thrombogenesis. *Lipids* 1993; 28: 811-7
- Christakis G, Rinzler SH, Archer M, Winslow G, Jampel S, Stephenson J, Friedman G, Fein H, Kraus A, James G. The anti-coronary club. A dietary approach to the prevention of coronary heart disease--a seven-year report. *Am J Public Health Nations Health* 1966; 56: 299-314.
- Cairns JA, Gill J, Morton B, Roberts R, Gent M, Hirsh J, Holder D, Finnie K, Marquis JF, Naqvi S, Cohen E. Fish oils and low-molecular-weight heparin for the reduction of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The EMPAR Study. *Circulation* 1996; 4: 1553-60
- Clarke R, Frost C, Collins R, Appleby P, Peto R. Dietary lipids and blood cholesterol: quantitative meta-analysis of metabolic ward studies. *BMJ* 1997 11; 314: 112-7
- Clarke SD. Polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription: a molecular mechanism to improve the metabolic syndrome. *J Nutr* 2001; 131: 1129-32
- Clifton PM, Keogh JB, Noakes M. Trans fatty acids in adipose tissue and the food supply are associated with myocardial infarction. *J Nutr* 2004; 134(4): 874-9
- Daviglus ML, Stamler J, Orenica AJ, Dyer AR, Liu K, Greenland P, Walsh MK, Morris D, Shekelle RB. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 1046-53
- Dayton S, Pearce ML, Hashimoto S, Dixon WJ. A controlled clinical trial of a diet high in unsaturated fat. *Circulation* 1969; 40, Suppl. II: II1-1163
- De Caterina R, Liao JK, Libby P. Fatty acid modulation of endothelial activation. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(1 Suppl): 213S-23S
- De Lorgeril M, Salen P. Dietary prevention of coronary heart disease: Focus on omega-6/omega-3 essential fatty acid balance. In: Simopoulos AP, Cleland LG (eds). *Omega-6/omega-3 essential fatty acid ratio: The scientific evidence* World Rev Nutr Diet. Basel, Karger 2003, Vol 92: 57-73
- De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N: Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99: 779-85
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung (Hrsg.): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Umschau/Braus, Frankfurt am Main, 2000
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung (Hrsg.): Ernährungsbericht 2004. Bonn, 2004
- Djoussé L, Rautaharju PM, Hopkins PN et al. Dietary linolenic acid and adjusted QT and JT intervals in the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart study. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 1716-22

8 Fettkonsum und Prävention der koronaren Herzkrankheit (KHK)

- Dolecek TA. Epidemiological evidence of relationships between dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992; 200: 177-82
- Dolecek TA, Grandits G. Dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the multiple risk factor intervention trial (MRFIT) in : Simopoulos et al. (eds.): *Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in Seafoods*. World Rev Nutr Diet. Basel, Karger 1991; 66: 205-16
- Dyerberg J, Bang HO, Hjorne N. Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am J Clin Nutr* 1975; 28: 958-66
- Endres S, Ghorbani R, Kelley VE et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med* 1989; 320: 265-71
- Eritsland J, Arnesen H, Gronseth K, Fjeld NB, Abdelnoor M. Effect of dietary supplementation with n-3 fatty acids on coronary artery bypass graft patency. *Am J Cardiol* 1996; 77: 31-6
- Erkkilä AT, Lehto S, Pyorala K, Uusitupa MI. n-3 Fatty acids and 5-y risks of death and cardiovascular disease events in patients with coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 65-71
- Erkkilä AT, Lichtenstein AH, Mozaffarian et al. Fish intake is associated with a reduced progression of coronary artery atherosclerosis in postmenopausal women with coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 626-32
- Esrey KL, Joseph L, Grover SA. Relationship between dietary intake and coronary heart disease mortality: lipid research clinics prevalence follow-up study. *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 211-16
- Farchi G, Mariotti S, Menotti A, Seccareccia F, Torsello S, Fidanza F. Diet and 20-y mortality in two rural population groups of middle-aged men in Italy. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 1095-103
- Fehily AM, Yarnell JW, Sweetnam PM, Elwood PC. Diet and incident ischaemic heart disease: the Caepherilly Study. *Br J Nutr* 1993; 69: 303-14
- Folsom AR, Demissie Z. Fish intake, Marine Omega-3 fatty acids and mortality in a cohort of postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 1005-10
- Frantz ID, Dawson EA, Ashman PL, Gatewood LC, Bartsch GE, Kuba K, Brewer ER. Test of Effect of Lipid Lowering by Diet on Cardiovascular Risk. The Minnesota Coronary Survey. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 129-35
- Fraser GE, Sabate J, Beeson WL, Strahan TM. A possible protective effect of nut consumption on risk of coronary heart disease. The Adventist Health Study. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1416-24
- Fraser GE, Shavlik DJ. Risk factors for all-cause and coronary heart disease mortality in the oldest-old. The Adventist Health Study. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2249-58
- Fuentes F, Lopez-Miranda J, Sanchez E, Sanchez F, Paez J, Paz-Rojas E, Marin C, Gomez P, Jimenez-Pereperez J, Ordovas JM, Perez-Jimenez F. Mediterranean and low-fat diets improve endothelial function in hypercholesterolemic men. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1115-9
- Gapinski JP, Van Ruiswyk JV, Heudebert GR, Schectman GS. Preventing restenosis with fish oils following coronary angioplasty. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1993; 153(13): 1595-601
- Garcia-Palmieri MR, Sorlie P, Tillotson J, Costas R jr, Cordero E, Rodriguez M. Relationship of dietary intake to subsequent coronary heart disease incidence: the Puerto Rico Heart Health Program. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 1818-27
- GISSI-Prevenzione Investigators: Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354: 447-55
- Goldbourt U, Yaari S, Medalie JH. Factors predictive of long-term coronary heart disease mortality among 10,059 male Israeli civil servants and municipal employees. A 23-year mortality follow-up in the Israeli ischemic heart disease study. *Cardiology* 1993; 82: 100-21
- Gordon T, Kagan A, Garcia-Palmieri M, et al. Diet and its relation to coronary heart disease and death in three populations. *Circulation* 1981; 63: 500-15
- Gylling H, Miettinen TA. A review of clinical trials in dietary interventions to decrease the incidence of coronary artery disease. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001; 2: 123-8

8 Fettkonsum und Prävention der koronaren Herzkrankheit (KHK)

Harper CR, Jacobson TA. The fats of life: the role of omega-3 fatty acids in the prevention of coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2185-92

Harper CR, Jacobson TA. Usefulness of Omega-3 Fatty Acids and the Prevention of Coronary Heart Disease. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1521-9

Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (5 Suppl): 1645S-1654S

Harris WS. n-3 Long-chain polyunsaturated fatty acids reduce risk of coronary heart disease death: extending the evidence to the elderly. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 279-80

Harris WS, Park Y, Isley WL. Cardiovascular disease and long-chain omega-3 fatty acids. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14: 9-14

He K, Song Y, Daviglius ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, Greenland P. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004; 109: 2705-11

Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 23-33

Hodgson JM, Wahlqvist ML, Boxall JA, Balazs ND. Platelet trans fatty acids in relation to angiographically assessed coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1996; 120: 147-54

Hooper L, Ness A, Higgins JPT, Moore T, Ebrahim S. (Letter, ohne Titel) *Lancet* 1999; 354: 1557

Hooper L, Summerbell CD, Higgins JP, Thompson RL, Capps NE, Smith GD, Riemersma RA, Ebrahim S. Dietary fat intake and prevention of cardiovascular disease: systematic review. *BMJ* 2001; 322: 757-63

Hooper L, Thompson RL, Harrison RA et al. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2005. Oxford: Update Software

Hooper L, Thompson RL, Harrison RA et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006; 332: 752-60

Howard BV, Van Horn L, Hsia J et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006; 295: 655-6

Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm E, Colditz GA, Rosner BA, Hennekens CH, Willett WC. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1491-99

Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm EB, Wolk A, Colditz GA, Hennekens CH, Willett WC. Dietary intake of alpha-linolenic acid and risk of fatal ischemic heart disease among women. *Am J Clin Nutr* 1999a; 69: 890-7

Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Ascherio A, Colditz GA, Speizer FE, Hennekens CH, Willett WC. Dietary saturated fats and their food sources in relation to the risk of coronary heart disease in women. *Am J Clin Nutr* 1999b; 70: 1001-8

Hu FB, Stampfer MJ, Rimm EB. A prospective study of egg consumption and risk of cardiovascular disease in men and women *JAMA* 1999c; 281: 1387-94

Hu FB, Manson JE, Willett WC. Types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a critical review. *J Am Coll Nutr* 2001; 20: 5-19

Hu FB, Bronner L, Willett WC, et al. Fish and omega-3 fatty acid and risk of coronary heart disease in women. *JAMA* 2002; 287: 1815-21

Hu FB, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA* 2002; 288: 2569-78

Iso H, Kobayashi M, Ishihara J et al. Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I. *Circulation* 2006; 113: 195-202

Jakobsen MU, Bysted A, Andersen NL et al. Intake of ruminant trans fatty acids and risk of coronary heart disease-an overview. *Atheroscler Suppl* 2006; 7: 9-11

8 Fettkonsum und Prävention der koronaren Herzkrankheit (KHK)

- Johansen O, Brekke M, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H. N-3 fatty acids do not prevent restenosis after coronary angioplasty: results from the CART study. *Coronary Angioplasty Restenosis Trial. J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1619-26
- Jump DB, Clarke SD. Regulation of gene expression by dietary fat. *Annu Rev Nutr.* 1999; 19: 63-90
- Kaminski WE, Jendraschak E, Kiefl R, von Schacky C. Dietary omega-3 fatty acids lower levels of platelet-derived growth factor mRNA in human mononuclear cells. *Blood* 1993; 81: 1871-9
- Keys A. Coronary heart disease in seven countries. 1970. *Nutrition* 1997; 13: 250-2
- Khaw K-T, Barrett-Connor E. Dietary fiber and reduced ischemic heart disease mortality rates in men and women: a 12-year prospective study. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 1093-102.
- Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, Ellis SG, Lincoff AM, Topol EJ. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003; 290: 898-904.
- Kris-Etherton PM, Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 1999; 100: 1253-8
- Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ; American Heart Association. Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 2747-57
- Kromhout D, de Lezenne Coulander C. Diet, prevalence and 10-year mortality from coronary heart disease in 871 middle-aged men: the Zutphen Study. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 733-41
- Kromhout D, Bosschieter EB, de Lezenne Coulander C. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 1205-9
- Kromhout D, Feskens EJM, Bowles CH. The protective effect of a small amount of fish on coronary heart disease mortality in an elderly population. *Int J Epidemiol* 1995b; 24: 340-5
- Kromhout D, Menotti A, Bloemberg B, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Dontas AS, Fidanza F, Giampaoli S, Jansen A, et al. Dietary saturated and trans fatty acids and cholesterol and 25-year mortality from coronary heart disease: the Seven Countries Study. *Prev Med* 1995a; 24: 308-15
- Kwiterovich PO Jr. The effect of dietary fat, antioxidants, and pro-oxidants on blood lipids, lipoproteins, and atherosclerosis. *J Am Diet Assoc.* 1997; 97 (7 Suppl): S31-41
- Kushi LH, Lew RA, Stare FJ et al. Diet and 20-year mortality from coronary heart disease: the Ireland-Boston Diet-Heart Study. *N Engl J Med* 1985; 312: 811-8
- Laaksonen DE, Nyssönen K, Niskanen L et al. Prediction of Cardiovascular Mortality in middle-aged men by dietary and serum linoleic and polyunsaturated fatty acids. *Arch Intern Med* 2005; 165: 193-9
- Leaf A, Jorgensen MB, Jacobs AK, Cote G, Schoenfeld DA, Scheer J, Weiner BH, Slack JD, Kellett MA, Raizner AE, et al. Do fish oils prevent restenosis after coronary angioplasty? *Circulation* 1994; 90: 2248-57
- Leaf A, Kang JX, Xiao YF, Billman GE. Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. *Circulation* 2003; 107: 2646-52
- Leaf A, Albert CM, Josephson M et al. Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation* 2005; 112: 2762-8
- Lefevre M, Kris-Etherton PM, Zhao G, Tracy RP. Dietary fatty acids, hemostasis, and cardiovascular disease risk. *J Am Diet Assoc* 2004; 104: 410-9
- Lemaitre RN, King IB, Mozaffarian D et al. N-3 Polyunsaturated fatty acids, fatal ischemic heart disease, and nonfatal myocardial infarction in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 319-25
- Leren P. The Oslo diet-heart study. Eleven-year report. *Circulation* 1970; 42: 935-42
- Mann J. The Indo-Mediterranean diet revisited. *Lancet* 2005; 366: 353-4
- Marchioli R, Barzi F, Bomba E et al. GISSI-Prevenzione Investigators: Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction. Time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002; 105: 1897-1903

8 Fettkonsum und Prävention der koronaren Herzkrankheit (KHK)

- Marckmann P, Gronbaek M. Fish consumption and coronary heart disease mortality. A systematic review of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 585-90
- Maresta A, Balduccelli M, Varani E, Marzilli M, Galli C, Heiman F, Lavezzari M, Stragliotto E, De Caterina R. ESPRIT Investigators. Prevention of postcoronary angioplasty restenosis by omega-3 fatty acids: Main results of the Esapent for Prevention of Restenosis Italian Study (ESPRIT). *Am Heart J* 2002; 143: e5,1-10
- McCullough ML, Feskanich D, Rimm EB et al. Adherence to the Dietary Guidelines for Americans and risk of major chronic disease in men. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1223-31
- McGee DL, Reed DM, Yano K, Kagan A, Tillotson J. Ten-year incidence of coronary heart disease in the Honolulu Heart Program: relationship to nutrient intake. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 667-76
- Medalie JH, Kahn HA, Neufeld HN, Riss E, Goldbourt U. Five-year myocardial infarction incidence. II. Association of single variables to age and birthplace. *J Chronic Dis* 1973; 26: 325-49
- Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 911-9
- Miettinen M, Turpeinen O, Karvonen MJ et al. Dietary prevention of coronary heart disease in women: The Finnish mental hospital study. *Int J Epidemiol* 1983; 12: 17-25
- Morris JN, Marr JW, Clayton DG. Diet and heart: a postscript. *BMJ* 1977; 2: 1307-14
- Morris MC, Manson JE, Rosner B, Buring JE, Willett WC, Hennekens CH. Fish consumption and cardiovascular disease in the physicians' health study: a prospective study. *Am J Epidemiol*. 1995; 142: 166-175
- Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 900-21
- Mozaffarian D. Effects of dietary fats versus carbohydrates on coronary heart disease: a review of the evidence. *Curr Atheroscler Rep* 2005; 7: 435-45
- Mozaffarian D, Ascherio A, Hu FB et al. Interplay between different polyunsaturated fatty acids and risk of coronary heart disease in men. *Circulation* 2005a; 111: 157-64
- Mozaffarian D, Geelen A, Brouwer IA, Geleijnse JM, Zock PL, Katan MB. Effect of fish oil on heart rate in humans A meta-analysis of randomized controlled trials. *Circulation* 2005b; 112: 1945-52
- Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1601-13
- Mozaffarian D, Lemaitre RN, Kuller LH et al. Cardiac benefits of fish consumption may depend on the type of fishmeal consumed. *Circulation* 2003; 107: 1372-77
- Mozaffarian D, Psaty BM, Rimm EB et al. Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. *Circulation* 2004b; 110: 368-73
- Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA* 2006 18; 296: 1885-99
- Mozaffarian D, Rimm EB, Herrington DM. Dietary fats, carbohydrates, and progression of coronary atherosclerosis in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2004a; 80: 1175-84
- Natvig H, Borchgrevink CF, Dedichen J, Owren PA, Schoitz EH, Westlund K. A controlled trial of the effect of linolenic acid on incidence of coronary heart disease. The Norwegian Vegetable Oil Experiment of 1965-66. *Scand J Clin Lab Invest* 1968; 105 (Suppl): 1-20
- Ness Ar, Huges J, Elwood PC, Whitley E, Smith GD, Burr ML. The long-term effect of dietary advice in men with coronary disease: follow-up of the Diet and Reinfarction trial (DART). *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 512-518
- Nestel PJ, Pomeroy SE, Sasahara T, Yamashita T, Liang YL, Dart AM, Jennings GL, Abbey M, Cameron JD. Arterial compliance in obese subjects is improved with dietary plant n-3 fatty acid from flaxseed oil despite increased LDL oxidizability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1163-70
- Nestel PJ. Fish oil and cardiovascular disease: lipids and arterial function. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (1 Suppl): 228S-31S

8 Fettkonsum und Prävention der koronaren Herzkrankheit (KHK)

Nilsen DWT, Albrektsen G, Landmark K, Moen S, Aarsland T, Woie L. Effects of a high-dose concentrate of n-3 fatty acids or corn oil introduced early after an acute myocardial infarction on serum triacylglycerol and HDL cholesterol. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 50-6

Norell SE, Ahlbom A, Feychting M. Fish consumption and mortality from coronary heart disease. *Br Med J* 1986; 293: 426

O'Connor GT, Malenka DJ, Olmstead EM, Johnson PS, Hennekens CH. A meta-analysis of randomized trials of fish oil in prevention of restenosis following coronary angioplasty. *Am J Prev Med* 1992; 8(3): 186-92

Oh K, Hu FB, Manson JE et al. Dietary fat intake and risk of coronary heart disease in women: 20 years of follow-up of the nurses' health study. *Am J Epidemiol.* 2005; 161: 672-9

Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, Billings JH, Armstrong WT, Ports TA, McLanahan SM, Kirkeeide RL, Brand RJ, Gould KL. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? *Lancet* 1990; 336: 129-33

Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, Gould KL, Merritt TA, Sparler S, Armstrong WT, Ports TA, Kirkeeide RL, Hogeboom C, Brand RJ. Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart diseases. *JAMA* 1998; 280: 2001-7

Oomen CM, Feskens EJ, Rasanen L et al. Fish consumption and coronary heart disease mortality in Finland, Italy, and the Netherlands. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 999-1006

Oomen CM, Ocke MC, Feskens EJ, Kok FJ, Kromhout D. α -Linolenic acid is not beneficially associated with 10-y risk of coronary artery disease incidence: the Zutphen Elderly Study. *Am J Clin Nutr* 2001a; 74: 457-63

Oomen CM, Ocke MC, Feskens EJ, van Erp-Barrt MJ, Kok FJ, Kromhout D. Association between trans fatty acid intake and 10-year risk of coronary heart disease in the Zutphen Elderly Study: a prospective population-based study. *Lancet* 2001b; 357: 746-51

Paul O, Lepper MH, Phelan WH et al. A longitudinal Study of Coronary Heart Disease. *Circulation* 1963; 28: 20-31

Pearson TA, Blair SN, Daniels SR et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* 2002; 106: 388-91

Pedersen JI, Ringstad J, Almendingen K, Haugen TS, Stensvold I, Thelle DS. Adipose tissue fatty acids and risk of myocardial infarction—a case-control study. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 618-25

Pietinen P, Ascherio A, Korhonen P, Hartman AM, Willett WC, Albanes D, Virtamo J. Intake of fatty acids and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish men. The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 876-87

Posner BM, Cobb JL, Belanger AJ, Cupples LA, D'Agostino RB, Stokes J. Dietary lipid predictors of coronary heart disease in men. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1181-7

Raitt MH, Connor WE, Morris C et al. Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators *JAMA* 2005; 293: 2884-91

Ravenskov U. The questionable role of saturated and polyunsaturated fatty acids in cardiovascular disease. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 443-60

Research Committee. Low-fat diet in myocardial infarction. A controlled trial. *Lancet* 1965; 2: 501-4

Research Committee to the Medical Research Council. Controlled trial of soya-bean oil in myocardial infarction. *Lancet* 1968; 2: 693-700

Rexrode KM, Manson JE. Antioxidants and coronary heart disease: observational studies. *J Cardio-vasc Risk* 1996; 3: 363-7

Rissanen T, Voutilainen S, Nyyssonen K, Lakka TA, Salonen JT. Fish oil-derived fatty acids, docosahexaenoic acid and docosapentaenoic acid, and the risk of acute coronary events: the Kuopio ischaemic heart disease risk factor study. *Circulation* 2000 28; 102: 2677-9

Roberts TL, Wood DA, Riemersma RA, Gallagher PJ, Lampe FC. Trans isomers of oleic and linoleic acids in adipose tissue and sudden cardiac death. *Lancet* 1995; 345: 278-82

8 Fettkonsum und Prävention der koronaren Herzkrankheit (KHK)

- Rose GA, Thomson WB, Williams RT. Corn oil in treatment of ischaemic heart disease. *BMJ* 1965; 1: 1531-3
- Sacks FM, Katan M. Randomized clinical trials on the effects of dietary fat and carbohydrate on plasma lipoproteins and cardiovascular disease. *Am J Med* 2002; 113 (Suppl 9B): 13S-24S
- Sacks FM, Stone PH, Gibson CM, Silverman DI, Rosner B, Pasternak RC. Controlled trial of fish oil for regression of human coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1492-8
- Saynor R, Gillott T. Changes in blood lipids and fibrinogen with a note on safety in a long term study on the effects of n-3 fatty acids in subjects receiving fish oil supplements and followed for seven years. *Lipids* 1992; 27: 533-8
- Schaefer EJ. Lipoproteins, nutrition, and heart disease. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 191-212
- Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G et al. Regular physical exercise and low-fat diet. Effects on progression of coronary artery disease. *Circulation* 1992; 86: 1-11
- Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA, Kelley JL, Nerem RM. The pathogenesis of atherosclerosis: an overview. *Clin Cardiol* 1991; 14(2 Suppl 1): 11-16.
- Shekelle RB, Shryock AM, Paul O et al. Diet, serum cholesterol, and death from coronary heart disease: the Western Electric Study. *N Engl J Med* 1981; 304: 65-70
- Shekelle RB, LaVon Missel RD. Fish consumption and mortality from coronary heart disease. *New Engl J Med* 1985; 313: 820
- Shekelle RB, Stamler J. Dietary cholesterol and ischaemic heart disease. *The Lancet* 1989; 27: 1177-79
- Simopoulos AP, Leaf A, Salem N jr. Workshop statement on the essentiality of and recommended dietary intakes for omega-6 and omega-3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2000; 63: 119-21
- Singh RB, Rastogi SS, Verma R, Laxmi B, Singh R, Ghosh S, Niaz MA. Randomised controlled trial of cardioprotective diet in patients with recent acute myocardial infarction: results of one year follow up. *BMJ* 1992; 304: 1015-9
- Singh RB, Niaz MA, Sharma JP, Kumar R, Rastogi V, Moshiri M. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fish oil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infarction: the Indian experiment of infarct survival-4. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997; 11: 485-91
- Singh RB, Dubnov G, Niaz MA et al. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial *Lancet* 2002; 360: 1455-61
- Stamler J, Shekelle R. Dietary cholesterol and human coronary heart disease. The epidemiologic evidence. *Arch Pathol Lab Med.* 1988;112: 1032-40
- Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 725-30
- Temme EH, Mensink RP, Hornstra G. Effects of diets enriched in lauric, palmitic or oleic acids on blood coagulation and fibrinolysis. *Thromb Haemost.* 1999; 81: 259-63
- Terano T, Hirai A, Hamazaki T, Kobayashi S, Fujita T, Tamura Y, Kumagai A. Effect of oral administration of highly purified eicosapentaenoic acid on platelet function, blood viscosity and red cell deformability in healthy human subjects. *Atherosclerosis.* 1983; 46: 321-31
- Thies F, Garry JMC, Yaqoob P et al. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 477-85
- Truswell AS. Review of dietary intervention studies: effect on coronary events and on total mortality. *Aust N Z J Med* 1994; 24: 98-106
- Turpeinen O. Effect of cholesterol-lowering diet on mortality from coronary heart disease and other causes. *Circulation* 1979; 59: 1-7
- Valsta LM, Salminen I, Aro A et al. α -Linolenic acid in rapeseed oil partly compensates for the effect of fish restriction on plasma long chain n-3 fatty acids. *Europ J Clin Nutr* 1996; 50: 229-35

8 Fettkonsum und Prävention der koronaren Herzkrankheit (KHK)

- Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 2017-23
- von Schacky C, Angerer P, Kothny W, Theisen K, Mudra H. The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 554-62
- Wang C, Chung M, Balk E et al. Effects of omega-3 fatty acids on cardiovascular disease. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2004 Mar;(94): 1-8
- Wang C, Harris WS, Chung M, Lichtenstein AH, Balk EM, Kupelnick B, Jordan HS, Lau J. 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*. 2006; 84: 5-17
- Watts GF, Jackson P, Mandalia S, Brunt JN, Lewis ES, Coltart DJ, Lewis B. Nutrient intake and progression of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994; 73: 328-32
- Watts GF, Lewis B, Brunt JN, Lewis ES, Coltart DJ, Smith LD, Mann JI, Swan AV. Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine, in the St Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS). *Lancet* 1992; 339: 563-69
- Weggemans RM, Zock PL, Katan MB. Dietary cholesterol from eggs increases the ratio of total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol in humans: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2001; 73: 885-91
- Whelton SP, He J, Whelton PK, Muntner P. Meta-analysis of observational studies on fish intake and coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1119-23
- Wijendran V, Hayes KC. Dietary n-6 and n-3 fatty acid balance and cardiovascular health. *Annu Rev Nutr* 2004; 24: 597-615
- Willett WC, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Rosner BA, Sampson LA, Hennekens CH. Intake of trans fatty acids and risk of coronary heart disease among women. *Lancet* 1993; 341: 581-5
- Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease-epidemiological data. *Atheroscler Suppl* 2006; 7: 5-8
- Wolfram G. Was sind und wie wirken ω -3-Fettsäuren? Struktur, Stoffwechsel und Wirkungsmechanismen von ω -3-Fettsäuren in der Prävention kardiovaskulärer Krankheiten. *Ernährungs-Umschau* 1997; 44: S36-S41
- Wolfram G, Fremann D: Referenzwerte mit Gewähr – Richtwerte für die Fettzufuhr. *Ernährungs-Umschau* 2001; 48: 274-83
- Wolfram G. Ernährungstherapie. In: Schwandt P und Parhofer KG (Hrsg.): *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen*. Stuttgart, Schattauer Verlag, 2006
- Woodcock BE, Smith E, Lambert WH, Jones WM, Galloway JH, Greaves M, Preston FE. Beneficial effect of fish oil on blood viscosity in peripheral vascular disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 288: 592-4
- Woodhill JM, Palmer AJ, Leelarthaeapin B, McGilchrist C, Blacket RB. Low fat, low cholesterol diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Adv Exp Med Biol* 1978; 109: 317-30
- Yano K, Rhoads GG, Kagan A, Tillotson J. Dietary intake and the risk of coronary heart disease in Japanese men living in Hawaii. *Am J Clin Nutr* 1978; 31: 1270-9
- Yuan JM, Ross RK, Gao YT, Yu MC. Fish and shellfish consumption in relation to death from myocardial infarction among men in Shanghai, China. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 809-16

8.8 Anlage: Studien zum Konsum von Fett bzw. Fettsäuren und KHK

Meta-Analysen (Systematische Reviews) von randomisierten Studien (EK Ia)

Autor, Jahr	Berücksichtigter Zeitraum und Art der Studien	Interventionsdauer, Alter, Stichprobe	Breite der Exposition	Ergebnis/RR (95 % CI)	Statistische Signifikanz
O'Connor et al. 1992	randomisierte Studien mit Restenose als klin. Endpunkt	Patienten 2 bis 12 Monate nach Koronarangioplastie	Fischöl	OR Intervention vs. Kontrolle: 0,71 (0,54, 0,94)	P = 0,016
Gapinski et al. 1993	Januar 1980 - Juli 1992; randomisierte Studien mit Restenose als klin. Endpunkt 7 klinische Studien identifiziert, davon 4 Studien mit angiographischer Bestimmung der Restenose	Pretreatment mit n-3 FA 0 bis 20 Tage; Follow-up 99-365 Tage; 886 Patienten mit Koronarangioplastie	3000 bis 6484 mg n-3 FA (Fischöl) als Supplement	Für die 4 koronarangiographischen Studien: absolute Differenz in Restenoseraten zwischen Interventions- und Kontrollgruppe = 13,9 % (3,2-24,5 %) Für alle 7 Studien: absolute Differenz in Restenoseraten zwischen Interventions- und Kontrollgruppe = 5,1 % (3,8-13,9 %) Regressionsanalyse: Positive lineare Beziehung zwischen n-3 FA und absoluter Differenz der Restenoseraten: r = 0,99	P < 0,03
Hooper et al. 1999	3 große Studien (DART, SHOT, GISSI) gepoolt		Fisch oder Fischöl über die Nahrung	GM 0,83 (0,73 bis 0,94)	keine sig. Heterogenität; starker sig. protektiver Effekt (p < 0,005)
Hooper et al. 2001	bis 1999; randomisierte, kontrollierte Studien mit reduzierter od. modifizierter Fett- oder Cholesterol-Nahrungszufuhr (außer ausschließlich n-3 FA) und Mortalität, KHK-Mortalität und KHK als klin. Endpunkt 27 Studien identifiziert	Gesunde Erwachsene; 30902 Personenjahre (15096 Kontrolle/15806 Intervention); Dauer mind. 6 Monate	Reduktion oder Modifikation von Fett und Cholesterol in der Nahrung	pooled rate ratio: GM 0,98 (0,86-1,12) tKHK 0,91 (0,77-1,07) komb. Herz-Kreislaufkrankheiten 0,84 (0,72-0,99) bei Dauer >2Jahre: komb. Herz-Kreislaufkrankheiten 0,76 (0,65-0,90)	

8 Fettkonsum und Prävention der koronaren Herzkrankheit (KHK)

Meta-Analysen (Systematische Reviews) von randomisierten Studien (EK Ia) - Fortsetzung

Autor, Jahr	Berücksichtigter Zeitraum und Art der Studien	Interventionsdauer, Alter, Stichprobe	Breite der Exposition	Ergebnis/RR (95 % CI)	Statistische Signifikanz
Bucher et al. 2002	1966 bis 1999 randomisierte, kontrollierte Studien mit Gabe von n-3 FA über Lebensmittel oder Supplemente im Vergleich zu Placebo oder Kontrolldiät und tHI oder ntHI bzw. angiographisch nachgewiesener KHK als klin. Endpunkt 11 Studien identifiziert	durchschnittliche Follow-up-Dauer 20 Monate (6 bis 46 Monate); Patienten mit KHK (7951 in Interventionsgruppen, 7855 Kontrollen); mittleres Alter 49 bis 66 Jahre	n-3 PUFA aus Nahrung und Supplementen: 0,3 bis 6,0 g EPA/d oder 0,6 bis 3,7 g DHA/d oder ca. 2g ALA/d oder 1,68 g γ-LA + 0,27 g EPA/d	risk ratio: Intervention vs. Kontrolle: ntHI 0,8 (0,5 bis 1,2) tHI 0,7 (0,6 bis 0,8) pT 0,7 (0,6 bis 0,9) GM 0,8 (0,7 bis 0,9)	$P = 0,16$ $P < 0,001$ $P < 0,01$ $P < 0,001$
Wang et al. 2004	Systematischer Review 39 Studien zu Mortalität oder KHK-Endpunkt und Fisch- oder n-3 FA-Konsum wurden identifiziert: 12 randomisierte, kontrollierte Studien (RCT), 22 prospektive Kohortenstudien, 4 Fall-Kontroll-Studien, 1 cross-sektionale Studie zur Primär- und Sekundärprävention	Dauer mind. 1 Jahr Sekundärpräventionsstudien (11 RCTs, 1 prospektive Kohortenstudie), Dauer 1,5 bis 5 Jahre, > 16000 Patienten (meist nicht USA) Primärpräventionsstudien (22 prospektive Kohortenstudien und 1 RCT); Dauer der Kohortenstudien 4 bis 30 Jahre, Teilnehmer jeweils 272 bis 223170	n-3 FA-Konsum in der US-Bevölkerung (NHANES III) Fischöl-Supplemente oder Fischkonsum Unerwünschte Wirkungen	Sehr gute Dokumentation der Studien und ihrer Ergebnisse, keine gemeinsame statistische Auswertung der Ergebnisse, sondern nur Erfassung in einem „Metrischen System der Gesamteffekte“ Fisch oder Fischöl Supplemente senken in der primären und der sekundären Prävention die Häufigkeit von GM und von verschiedenen Herz-Kreislaufkrankheiten Die Wirkungen von ALA sind inkonsistent Gastrointestinale Beschwerden, Blutungen	

8 Fettkonsum und Prävention der koronaren Herzkrankheit (KHK)

Meta-Analysen (Systematische Reviews) von randomisierten Studien (EK Ia) - Fortsetzung

Autor, Jahr	Berücksichtigter Zeitraum und Art der Studien	Interventionsdauer, Alter, Stichprobe	Breite der Exposition	Ergebnis/RR (95 % CI)	Statistische Signifikanz
Hooper et al. 2005	Systematischer Review bis Februar 2002 (nicht nur Interventionsstudien) Cochrane Bericht Studien zur Zufuhr von n-3 FA und Gesamt mortalität, KHK und Krebs als klin. Endpunkt Identifiziert wurden 48 randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) und 41 Kohorten-Analysen	Studiendauer bzw. Follow-up mind. 6 Monate 36913 Teilnehmer in RCTs, 563218 Teilnehmer in Kohortenstudien	Zusätzliche Zufuhr von n-3 FA aus Nahrung od. Supplementen vs. Kontrollen	Gepoolte Studienergebnisse insgesamt: GM: RCT: 0,87 (95% CI 0,73-1,03) Kohorten: 0,65 (95% CI 0,48-0,88) ohne DART 2 Studie: GM: 0,83 (95% CI 0,75-0,91) tHI: 0,70 (95% CI 0,54-0,91) pT: 0,68 (95% CI 0,42-1,10) nt HI: 1,03 (95% CI 0,70-1,50)	sig. stat. Heterogenität
Mozaffarian et al. 2005b	1966-Januar 2005 30 randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien zu Fischölaufuhr und Herzfrequenz (Risikofaktor für plötzlichen Herztod)	mittlere Interventionsdauer 8 Wochen (4-52 Wochen); 1678 Teilnehmer; 27615 Personenwochen; Alter 23-68 Jahre (Mittelwert 54 Jahre)	Fischölaufuhr; mittlere Dosis EPA und DHA 3,5 g/d (0,81-15 g/d)	Fischöl vs. Placebo: Veränderung der Herzfrequenz [bpm (95 % CI)]: gesamt -1,55 (-2,51,-0,59) bei hoher Basis-Herzfrequenz (≥ 69 bpm) -2,5 (-1,4 bis -3,5) bei niedriger Basis-Herzfrequenz (< 69 bpm) -0,04 bpm (-1,9 bis -1,0) bei Studiendauer ≥ 12 Wochen -2,5 (-3,5 bis -1,4) bei Studiendauer <12 Wochen -0,7 (-2,0 bis -0,6)	$P = 0,002$ $P < 0,001$ $P < 0,001$ $P < 0,001$ $P = 0,27$
Harper & Jacobson 2005	Systematischer Review bis 2003 14 Interventionsstudien zu Mortalität oder KHK-Endpunkten bei Konsum von Fischöl oder Fisch bzw. ALA-Supplementen oder ALA-Anreicherung	Dauer mind. 1 Jahr; Stichproben zwischen 59 und 11234 Personen	Fischöl 0,27-4,8 g/d Fisch 2,4-2,65 g/d ALA-Supplemente 1,0-6,3 g/d ALA-Anreicherung 1,0-1,9 g/d	Sehr gute Dokumentation der Studien, ihrer Qualität und ihrer Ergebnisse. Keine gemeinsame statistische Auswertung der Ergebnisse. Fischöl oder Fisch senken in der sekundären Prävention die Gesamt mortalität und die Häufigkeit verschiedener Herz-Kreislauf-Krankheiten. Die Wirkungen von ALA sind nicht so konsistent.	

8 Fettkonsum und Prävention der koronaren Herzkrankheit (KHK)

Meta-Analysen (Systematische Reviews) von randomisierten Studien (EK Ia) - Fortsetzung

Autor, Jahr	Berücksichtigter Zeitraum und Art der Studien	Interventionsdauer, Alter, Stichprobe	Breite der Exposition	Ergebnis/RR (95 % CI)	Statistische Signifikanz
Studer et al. 2005	Systematischer Review bis Juni 2003 97 Randomisierte, kontrollierte Studien zum Vergleich einer Lipid-senkende Therapie mit Placebo oder gewöhnlicher Ernährung mit Gesamtmortalität, KHK-Mortalität, andere Todesursachen	Dauer mind. 6 Monate; insgesamt 137140 Personen unter Intervention, 138976 Kontrollen; 14 Studien mit n-3 FS: 10122 Personen unter Intervention, 10138 Kontrollen, mittleres Follow-up 1,9±1,2 Jahre	n-3 FS	n-3 FS vs. Placebo bzw. gewöhnliche Ernährung: GM (14 Studien): 0,77 (0,63-0,94) KHK-Mortalität (12 Studien): 0,68 (0,52-0,90) andere Todesursachen (9 Studien): 0,97 (0,84-1,13)	$P = 0,01$ $P < 0,001$ $P = 0,95$
Hooper et al. 2006	Ergebnisse des Cochrane Berichts; s. Hooper et al. 2005				
Mozaffarian und Rimm 2006	20 randomisierte klinische Studien und prospektive Kohortenstudien bis April 2006		Fisch oder Fischöl: 0-250 mg/d EPA und DHA >250 mg/d EPA und DHA	Gepoolte Analyse: RR für tKHK sinkt um 14,6 % (8 bis 21 %) pro Erhöhung um 100 mg/d EPA und DHA; Risikosenkung tKHK gesamt: 36 % (20 bis 50 %). Risikosenkung tKHK: 0,0 % (-0,0 bis 0,8 %) pro 100 mg/d EPA und DHA	$P < 0,001$ $P < 0,001$ $P = 0,94$

Interventionsstudien (EK Ib und EK Ic)

Autor, Jahr Studienname	Studienform	Teilnehmer Männer/Frauen	Alter (Jahre)	Studien-dauer (Jahre)	Intervention	Klin. Endpunkt	Ergebnis: Zahl der Fälle oder RR (95% CI)	p-Wert
Primärprävention:								
Christakis et al. 1966 Anti-Coronary Club Programme	K	814/0 463/0	40-59	4	Fettsenkung auf 30-33 En%: P/S-Quotient 1,5; statt tierischer pflanzliche Fette; 4 Fischmahlzeiten pro Woche	t+nt KHK	Intervention: 8 neue Fälle Kontrollen 12 neue Fälle	$p < 0,02$
Natvig et al. 1968 The Norwegian Vegetable Oil Experiment 1965-66	R, K, DB	13000/0	50-59	1	10 ml/d Leinöl (5,3 g ALA pro Tag) vs. 10 ml Sonnenblumenöl	KHK	Intervention: 27 nt+t KHK Kontrolle: 27 nt+t KHK;	n. s.
Dayton et al. 1969 Los Angeles Veterans Administration Trial	R, K, DB	846/0	50-89	8	Fett 40 En%, 2/3 des tierischen Fetts wurde durch pflanzliche Öle ersetzt, cholesterolarm	KHK, pT	Intervention: 18 pT, 36 HI Kontrolle: 27 pT, 44 HI Kardiovaskuläre Ereignisse: Intervention: 66 Kontrolle: 96	n. s. $< 0,01$

8 Fettkonsum und Prävention der koronaren Herzkrankheit (KHK)

Interventionsstudien (EK Ib und EK Ic) - Fortsetzung

Autor, Jahr Studienname	Studien- form	Teilnehmer Männer/Frauen	Alter (Jahre)	Studien- dauer (Jahre)	Intervention	Klin. End- punkt	Ergebnis: Zahl der Fälle oder RR (95% CI)	p-Wert
Primärprävention:								
Turpeinen, 1979 The Finnish Mental Hospital Study	K	4178/6434	15-75	12	Sojaöl statt Milchfett, PUFA-Margarine statt Butter u. normaler Margarine	KHK	Todesrate pro 1000 Personenjahre: Interventionsgruppe: 6,6 Kontrollgruppe: 14,1	<0,002
Miettinen et al. 1983 The Finnish Mental Hospital Study	K	0/591	44-64	12	Sojaöl statt Milchfett, PUFA-Margarine statt Butter und normaler Margarine	KHK	Todesrate pro 1000 Personenjahre: Interventionsgruppe: 2,0 Kontrollgruppe: 1,16	n. s.
Frantz et al. 1989 The Minnesota Coronary Survey	R, K, DB	4393/4664	30-70	2	Fett 38 En%, SFA 9 En%, PUFA 15 En%, MUFA 14 En%, Cholesterol 166 mg	t+nt HI	Intervention: 131 HI, 269 GM Kontrolle: 121 HI, 248 GM	n. s.
Howard et al. 2006 Women's Health Initiative Dietary Modification Trial	R, K,	0/48835 postmenopausal	50-79	6	Intervention (n=19541): Verhaltenstherapie mit dem Ziel: Fett 20 En%, Obst und Gemüse 5 Portionen/d, Getreide mind. 6 Portionen/d; Kontrolle (n=29294): Informationsmaterialien	t+nt KHK	Intervention vs. Kontrolle: Reduktion von Fett um 8,2 %, SFA um 2,9 %, MUFA um 3,3 %, PUFA um 1,5 %. Intervention: 1000 Fälle (0,63 %) Kontrolle: 1549 Fälle (0,65 %) Hazard Ratio (HR) 0,97; 95 % CI 0,90-1,06	n.s.
Sekundärprävention:								
Research Committee, 1965	R, K	252/0		3	Gesamtfett 20 En% Kontrolle 40 En% Fettqualität gleich	HI	Intervention: 10 t HI, 20 GM Kontrolle: 12 t HI, 24 GM	n. s.
Rose et al. 1965	R, K	80	<70	2	80 g/d Olivenöl oder Maiskeimöl, Anweisung zur Restriktion tier. Fettes	t+nt KHK	Olivenöl: 1 t HI, 2 nt HI Maiskeimöl: 2 t HI, 3 nt HI Kontrolle: 0 t HI, 3 nt HI	
Research Committee, 1968	R, K	393/0	< 60	2-6	Gesamtfett 46 En%, 120 g/d; SFA verringert; Sojaöl 80 g/d + 40 g Rest; P/S-Quotient 2,0; 5,9 g/d ALA; Kontrollen: übliche Ernährung mit 110 g Fett/d; P/S-Quotient 0,15	nt + t HI	Intervention: 15 t HI, 25 nt HI Kontrolle: 14 t HI, 25 nt HI	n. s.
Leren, 1970	R, K	412/0	30-64	5 bzw. 11	Gesamtfett 39 En%; SFA 8,5 En%; MUFA 10 En%; PUFA 21 En%; 264 mg Cholesterol	t + nt HI, GM	<u>nach 5 Jahren:</u> Intervention: 61 t+nt HI Kontrolle: 81 t+nt HI Intervention: 24 nt HI, 41 GM Kontrolle: 31 nt HI, 55 GM <u>nach 11 Jahren:</u> Intervention: 32 t HI, Kontrolle: 57 t HI Intervention: 88 GM Kontrolle 102 GM	0,05 n. s. 0,004 n. s.

8 Fettkonsum und Prävention der koronaren Herzkrankheit (KHK)

Interventionsstudien (EK Ib und EK Ic) - Fortsetzung

Autor, Jahr Studienname	Studien- form	Teilnehmer Männer/Frauen	Alter (Jahre)	Studien- dauer (Jahre)	Intervention	Klin. End- punkt	Ergebnis: Zahl der Fälle oder RR (95% CI)	p-Wert
Sekundärprävention:								
Bierenbaum et al. 1973	K	100/100	30-50	10	Gesamtfett 28 En%; SFA 6 En%; PUFA 14 En% ; P/S-Quotient 2,5/0,3	t HI	Überlebensrate: Intervention: 84% Kontrolle: 72%	<0,05
Woodhill et al. 1978		458/0	48,9	5	Gesamtfett 38 En%; SFA 9,8 En% ; PUFA 15 En% ; 248 mg Cholesterol	t KHK	Intervention: 35 t HI 39 GM Kontrolle: 26 t HI, 28 GM	n. s.
Arntzenius et al. 1985 The Leiden Intervention Trial		35/4	33-59	2	Vegetarische Ernährung; P/S-Quotient = 2,5; Cholesterol < 100 mg	KHK	Progression bei Personen mit Gesamt-/HDL-Cholesterol > 6,9; keine Zunahme der Läsionen bei Patienten mit Gesamt-/HDL- Cholesterol < 6,9	<0,001
Burr et al. 1989 Diet and Reinfarction Trial (DART-1)	R, K	2033/0	< 70	2	Gesamtfett < 30 En%; P/S-Quotient = 1,0; Fisch: 200-400 g/Woche (2,4 g EPA+DHA/Woche)	HI GM	0,91 (0,71-1,15) HI 0,97 (0,75-1,27) GM 0,84 (0,7-1,07) HI 0,71 (0,54-0,93) GM	n. s. n. s. n. s. sig.
Ornish et al. 1990	R, K	28/20	56±8/ 60±9	1	Fettreduktion, vegetarische Ernährungsweise (Rauchstopp, Training)	KS	Veränderung in % Durchmesser Stenose: Intervention: von 40 zu 38 Kontrolle: von 43 zu 46	0,001
Blankenhorn et al. 1990 The Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study (CLAS)	R, K	162/0	40-59	2	Fett 26 En%; SFA < 5 En%; PUFA 10 En%; MUFA 10 En%; Cholesterol < 250 mg/d	KS	Energie 1,00 (1,00-1,00) Fett 0,90 (0,83-0,98) SFA 0,88 (0,75-1,04) PUFA 0,78 (0,65-0,93) MUFA 0,86 (0,73-1,03) Cholesterol 1,00 (1,00-1,01)	n. s. sig. n. s. sig. n. s. n. s.
Watts et al. 1992 The St Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS)	R, K	90/0	< 66	3	Fett 27 En%; SFA 8-10 En%; Cholesterol 100 mg/1000 kcal; n-6 u. n-3 FA 8 En%; Polygalacturonate 3,6 g/1000 kcal; Medikament: Cholestyramine	KS	Intervention: 15 % Progression Intervention+Medikament: 12 % Progression Kontrolle: 46 % Progression	sig.

8 Fettkonsum und Prävention der koronaren Herzkrankheit (KHK)

Interventionsstudien (EK Ib und EK Ic) - Fortsetzung

Autor, Jahr Studienname	Studien- form	Teilnehmer Männer/Frauen	Alter (Jahre)	Studien- dauer (Jahre)	Intervention	Klin. End- punkt	Ergebnis: Zahl der Fälle oder RR (95% CI)	p-Wert
Sekundärprävention:								
Schuler et al. 1992	R, K	113/0	53±6	1	Protein 15 En%; Kohlenhydrate 65 En%; Gesamtfett < 20 En%; P/S-Quotient > 1; Sport: 30 min/d	KS	Intervention: Progression 8, keine Veränderung 20, Regression 12, neue Läsionen 6, neue Verschlüsse 4, Rekanalisation 4 Kontrolle: Progression 22, keine Veränderung 28, Regression 2, neue Läsionen 7, neue Verschlüsse 7, Rekanalisation 5	<0,001
Singh et al. 1992	R, K	204/202	51±9	1	A: Fettreduktion (24 En%, P/S- Quotient 1,2 + vermehrt Obst, Gemüse, Nüsse, Fisch, Getreideprodukte) vs. B: Fettreduktion (28 En%, P/S- Quotient 0,6 ohne zusätzlich Obst, Gemüse etc.)	t + nt HI GM	A: 30 nt HI B: 48 nt HI 0,62 (-0,42-0,83) A: 13 t HI B: 19 t HI 0,68 (0,32-1,03) A: 21 GM B: 38 GM 0,55 (0,34-0,75)	sig. n. s. sig.
Watts et al. 1994 St. Thomas' Atherosclerosis Regression Study	R, K	50/0	< 66	3,3	Fett 27 En%; SFA 8-10 En%; Cholesterol 100 mg/1000 kcal; n-6 und n-3 FA 8 En%; Poly- galacturonate 3,6 g/1000 kcal	KS	Progression (minimaler Gefäßdurchmesser) steigt mit der Zufuhr von Gesamtfett und SFA an (Regressionsanalyse)	<0,05
Sacks et al. 1995	R, K	31/28	62±7	2,3	A: Fischöl (6 g n-3 FA) B: Olivenöl	KS	Abnahme des minimalen Gefäßdurchmessers: A: -0,104 mm B: -0,138 mm Stenosen: A: +2,4 % B: +2,6 %	n. s. n. s.
Eritsland et al. 1996	R, K	317/293 Antikoagulation	61+9	1	Fischöl 4g/d; Diätberatung	Venenbypass Verschluss	0,77 (0,60-0,99)	0,034
Singh et al. 1997 The Indian Experiment of Infarct Survival-4	R, K	338/22	42-56	1	Prudent Diet a) EPA 1,08 g/d, DHA 0,72 g/d b) ALA 2,9 g/d	AP, nt + t HI	a) 0,42 (0,22-0,77) AP b) 0,51 (0,29-0,89) AP a) 0,52 (0,22-1,21) t HI b) 0,60 (0,23-1,40) t HI a) 0,51 (0,23-1,28) nt HI b) 0,59 (0,24-1,40) nt HI a) 0,70 (0,29-0,90) kardiale b) 0,81 (0,30-1,12) Ereignisse	sig. sig. n. s. n. s. n. s. n. s. sig. n.s.

8 Fettkonsum und Prävention der koronaren Herzkrankheit (KHK)

Interventionsstudien (EK Ib und EK Ic) - Fortsetzung

Autor, Jahr Studiename	Studien- form	Teilnehmer Männer/Frauen	Alter (Jahre)	Studien- dauer (Jahre)	Intervention	Klin. End- punkt	Ergebnis: Zahl der Fälle oder RR (95% CI)	p-Wert
Sekundärprävention:								
Ornish et al. 1998 The Lifestyle Heart Trial	R, K	35	51-69	5	Fettreduzierte, vegetarische Ernährung, Stressmanagement Raucherentwöhnung, Sport	KS AP	Intervention: KS reduzierte sich von 41 % auf 37 %, AP sank um 72 % Kontrolle: KS stieg von 41 % auf 52 %, AP sank um 36 %	0,001
De Lorgeril et al. 1999 The Lyon Diet Heart Study	R, K, SB	605 (m+w)	54±10	3,8	Fett 30,5 En%, SFA 8,3 En%, Ölsäure 12,9 En%, LA 3,6 En%, ALA 0,81 En% (= 1,0-1,9 g/d), Cholesteroll 217 mg/d	t + nt HI GM	0,28 (0,15-0,53) nt + t HI 0,44 (0,21-0,94) GM 0,35 (0,15-0,83) tHI	sig. sig. sig.
GISSI-Prevenzione Investigators 1999	R, K	9659/1665	50-80	3,5	DHA u. EPA ca. 0,9 g/d	t KHK nt KHK GM	0,83 (0,71-0,97) 0,98 (0,83-1,15) 0,86 (0,76-0,97)	sig. n. s. sig.
von Schacky et al. 1999	R, K, DB	179/88	58±8	2	4 g, nach 3 Mo 2 g/d DHA+EPA (3:2)	KS	KS reduziert	sig.
Nilsen et al. 2001	R, K, DB	238/62	29-87	1-2	1,8 g/d DHA+EPA (2:1)	t KHK nt HI	1,02 (0,38-2,71) 1,43 (0,74-2,78)	n. s. n. s.
Ness et al. 2002 Diet and Reinfarction Trial (DART-1) Nachbeobachtung		2033/0 1083 t	< 70	>10	Fettintervention Fischintervention	t HI	0,89 (0,77-1,02) HI 0,96 (0,86-1,09) GM 0,92 (0,80-1,07) HI 0,95 (0,85-1,07) GM	n. s. n. s. n. s. n. s.
Marchioli et al. 2002 GISSI Studie (Zeitverlauf)	R, K	9659/1665	50-80	3,5	DHA u. EPA ca. 1g/d nach 3 Monaten nach 4 Monaten nach 9 Monaten	GM t KHK pT	0,59 (0,36-0,97) GM 0,47 (0,22-0,995) pT 0,57 (0,39-0,83) t KHK	sig. sig. sig.
Singh et al. 2002 Indo-Mediterranean Diet Heart Study	R,K, EB	499 Fälle, 501 Kontrollen	28-75	2	Prudent Diet = 0,8 g ALA Prudent Diet + 300 g Obst, 150 g Gemüse, 50 g Nüsse, Sojaöl = 1,8 g ALA	nt KHK pT t+nt KHK	0,47 (0,28-0,79) 0,33 (0,13-0,86) 0,48 (0,33-0,71)	0,001 0,015 0,001
Maresta et al. 2002 ESPRIT Studie	R, K, DB	217/40	59±9	0,5	DHA u. EPA ca. 5 g/d; (Restenoseierung > 50 %)	KS	Intervention: KS 31,2 %, Kontrolle: KS 40,9 %	sig.
Burr et al. 2003 DART 2 Studie wurde für 1 Jahr unterbrochen	R, K	3114/0 (auch Patienten mit Angina Pectoris)	< 70	3-9	1) 2 x Fettfisch pro Woche oder 3 Fischölkapseln; 2) mehr Obst und Gemüse; 3) beide Maßnahmen; 4) keine Diät-Ratschläge	GM, pT t KHK	GM nicht verändert Patienten mit Fischöl hatten höheres kardiales Risiko; t KHK 1,26 (1,00-1,58) pT 1,54 (1,06-2,23)	p=0.047 p=0.025

8 Fettkonsum und Prävention der koronaren Herzkrankheit (KHK)

Interventionsstudien (EK Ib und EK Ic) - Fortsetzung

Autor, Jahr Studienname	Studien- form	Teilnehmer Männer/Frauen	Alter (Jahre)	Studien- dauer (Jahre)	Intervention	Klin. End- punkt	Ergebnis: Zahl der Fälle oder RR (95% CI)	p-Wert
Sekundärprävention:								
Raitt et al. 2005	R,K,DB	200/0	62+13	2	1,8 g Fischöl pro Tag, Placebo Olivenöl	VT/VF	VT/VF Ereignisse häufiger in Fischölgruppe	sig.
Leaf et al. 2005	R,K,DB	400		1	2,6 g EPA/DHA pro Tag	VT/VF	0,67 (0,47-0,95)	P= 0,024
Brouwer et al. 2006 Study on Omega-3 Fatty Acids and Ventricular Arrhythmia (SOFA)	R, K, DB	546 Patienten mit implantier- barem Kardio- verter-Defibrilla- tor und VT oder VF	ca. 50- 70	1 (14- 379 d)	Fischöl 2 g/d (n=273)	VT oder VF, GM	0,86 (0,64-1,16); Patienten mit VT während des letzten Jahres: 0,91 (0,66-1,26); Patienten mit vorherigem HI: 0,76 (0,52-1,11)	P = 0,33

AP = Angina Pectoris, DB = doppel-blind geführt, GM = Gesamtmortalität, HI = Herzinfarkt, J = Jahre, K = kontrolliert, KS = Koronarstenose, nt = nicht tödlich, R = randomisiert, SB = einfach-blind geführt, pT = plötzlicher Tod, t = tödlich, TC = gesamtes Cholesterol, VT = Kammertachykardie, VF = Kammerflimmern

8 Fettkonsum und Prävention der koronaren Herzkrankheit (KHK)

Meta-Analysen von Kohortenstudien (EK IIa)

Autor, Jahr, Land	Berücksichtigter Zeitraum und Art der Studien	Modell	Geschlecht, Alter, Stichprobe	Breite der Exposition	Relatives Risiko (95% CI)	Statistische Signifikanz
Stamler & Shekelle 1988	Critical Review, 4 Studien: -Honolulu Heart Program -Ireland-Boston Diet Heart Study -Western Electric Study -Zutphen Study	- Follow up: 10 Jahre 19-24 Jahre 20 Jahre 10 u. 20 Jahre	7088 Männer (45-65 Jahre) 386 Männer (30-69 Jahre) 1900 Männer (mittleres Alter) 857 Männer (41 bis 60 Jahre)	Zufuhr von 200 mg Cholesterol/1000 kcal pro Tag	KHK 1,2 1,5 1,9 1,8 1,3 (1,1-1,5)	
Brouwer et al. 2004	k. A. zum Zeitraum; u. a. 5 prospektive Kohortenstudien zur Zufuhr von ALA und KHK-Mortalität	random-effects model	in 4 Kohortenstudien nur Männer (MRFIT: n = 12866, 35-57 Jahre; Health Professionals: n = 43757, 40-75 Jahre, ATBC: 21930 Raucher, 59-69 Jahre; Zutphen Study: n=667, 64-84 Jahre); in 1 Studie nur Frauen (Nurses' Health Study: n = 76283, 30-55 Jahre)	Zufuhr von ALA (hohe vs. niedrige Zufuhr (2,0 / 0,8 g/d)	tKHK: adjustiertes RR = 0,79 (0,60 bis 1,04)	k. A.
He et al. 2004	1966-September; 13 Kohorten aus 11 prospektiven Kohortenstudien zu Fischverzehr und KHK-Mortalität	fixed-effect und random-effect model; lineare Regressionsanalyse	222364 Teilnehmer (89102 Männer, 125873 Frauen), 16-79 Jahre, durchschnittlich 11,8 Jahren Follow up	Fischverzehr Q1 = 0<1-mal/Monat Q2 = 1-3-mal/Monat Q3 = 1-mal/Woche Q4 = 2-4-mal/Woche Q5 = ≥5-mal/Woche	Gepoolte multivariate RR für tKHK jeweils vs. Q1: 0,89 (0,79-1,01) 0,85 (0,76-0,96) 0,77 (0,66-0,89) 0,62 (0,46-0,82) Erhöhung des Fischkonsums um 20 g/d ist mit 7% niedrigerem KHK-Mortalitätsrisiko assoziiert	k. A. P for trend=0,03
Whelton et al. 2004	1966 bis April 2003; 19 Beobachtungsstudien (14 Kohorten und 5 Fall-Kontroll-Studien) zu Fischverzehr und KHK	random-effects model	228864 Männer und Frauen, 22-87 Jahre 14 Kohortenstudien: Follow 4-30 Jahre (im Mittel 14 Jahre); je 272 bis 84688 Teilnehmer	Fischverzehr (ja vs. Nein)	tKHK: 0,83 (0,76-0,90) gesamt KHK: 0,86 (0,81-0,92)	p<0,005 p<0,005

8 Fettkonsum und Prävention der koronaren Herzkrankheit (KHK)

Kohortenstudien (EK IIb) (höchste vs. niedrigste Verzehrskategorie)

Autor, Jahr Studiename	Kohorte Fälle (Männer/Frauen)	Alter (Jahre)	Studiendauer (Jahre)	Exposition/Nahrungsfaktoren	Klin. Endpunkt	p-Wert		
Paul et al. 1963	1989/0 88/0 KHK	40-55	4,5	Fett 39 En% Fett 45 En%	KHK-Fälle: 16 14	-		
Medalie et al. 1973	9764/0	≥40	5	SFA SFA (En%) Linolsäure P:S-Quotient	HI	n.s. n.s. n.s. n.s.		
Morris et al. 1977	337/0 45/0 t+nt KHK 26 t KHK	30-67	10-20	Fett (g) Fett (En%) P:S-Quotient P:S-Quotient nach 5 Jahren Cholesterol	t+nt KHK	n.s. n.s. n.s. <0,05 n.s.		
Yano et al. 1978	7705/0 179/0 HI und t KHK	45-68	6	Fett SFA MUFA PUFA	HI t KHK	n.s. n.s. n.s. n.s.		
Garcia-Palmieri et al. 1980 The Puerto Rico Heart Health Program	8218/0 213/0 t+nt KHK	45-64	6	SFA MUFA PUFA Cholesterol	t+nt KHK	n. s. n. s. n. s. n. s.		
Gordon et al. 1981 Honolulu Heart Study	7272/0 71/0 t KHK	45-68	6	SFA MUFA	KHK	n. s. n. s.		
Shekelle et al. 1981 The Western Electric Study	1900/0	40-45	19	Scores (Keys, Hegsted) SFA PUFA Cholesterol	t KHK	0,01 n. s. 0,01 0,008		
McGee et al. 1984 Honolulu Heart Program	7088/0 309/0 t KHK	45-68	10	Gesamtfett SFA MUFA Cholesterol/1000 kcal	t KHK	<0,001 <0,001 n. s. <0,05		
Kromhout & de Lezenne Coulander 1984 The Zutphen Study	871/0 30/0 t KHK	40-59	10	SFA Cholesterol MUFA	t KHK	n. s. n. s. n. s.		
Shekelle et al. 1985 The Western Electric Study	1931/0 325/0 t KHK	40-45	25	Fisch	t KHK GM	0,004 0,014		

8 Fettkonsum und Prävention der koronaren Herzkrankheit (KHK)

Kohortenstudien (EK IIb) (höchste vs. niedrigste Verzehrskategorie) - Fortsetzung

Autor, Jahr Studienname	Kohorte Fälle (Männer/Frauen)	Alter (Jahre)	Studiendauer (Jahre)	Exposition/Nahrungsfaktoren	Klin. Endpunkt	RR	95% CI	p Trend
Kushi et al. 1985 The Ireland-Boston Diet-Heart Study	1001/0 110/0 t KHK	40-60	20	Scores (Keys, Hegsted) SFA PUFA Cholesterol Cholesterol	t KHK tKHK/Überlebende	-		P-Wert: 0,03, 0,04 0,05 0,52 0,11 0,03
Kromhout et al. 1985 The Zutphen Study	852/0 78/0 t KHK	40-59	20	Fischkonsum 30 -44 g/d	t KHK	0,36	0,14-0,93	<0,05
Norell et al. 1986	10966 395 t HI 800 t KHK	57-83	14	Fischkonsum	t HI t KHK	0,70 0,85	0,50-0,98 0,69-1,06	s n. s.
Khaw et al. 1987	314/480 42/23 t	50-79	12	Gesamtfett	t KHK	0,92	0,74-1,14	0,26
Farchi et al. 1989, Seven Countries Study (Italien)	1536/0 58/0 t KHK	45-64	20	Gesamtfett (g) SFA (g) PUFA (g) MUFA (g)	t KHK Überlebende 76,9 90,8 23,8 28,9 9,2 11,5 43,9 49,5	-		0,01 0,01 0,01 0,01
Shekelle & Stamler 1989	1824/0	44-55	25	Cholesterol	t KHK	1,46	1,10-1,94	
Dolecek und Grandits 1991 MRFIT	6258/0 175/0 t	35-57	9	LA Linolensäure Fisch FS C 18:3 n-3 FA/C-18:2 n-6 FA	t KHK t KHK GM t KHK GM t KHK GM	0,61 0,68 0,69 0,60 0,76 0,95 0,82		0,20 0,14 0,01 0,01 0,01 0,93 0,45
Dolecek, 1992 MRFIT	6258/0 175/0 t	35-57	10,5	LA Linolensäure n-3 FA aus Fischöl C 18:3 n-3 FA/ C 18:2 n-6 FA gesamte n-3/n-6 FA	t KHK t KHK GM t KHK GM t KHK t KHK	0,63 0,58 0,68 0,50 0,73 0,96 0,90		n. s. <0,05 <0,05 <0,05 <0,01 n. s. n. s.

8 Fettkonsum und Prävention der koronaren Herzkrankheit (KHK)

Kohortenstudien (EK IIb) (höchste vs. niedrigste Verzehrskategorie) - Fortsetzung

Autor, Jahr Studienname	Kohorte Fälle (Männer/Frauen)	Alter (Jahre)	Studiendauer (Jahre)	Exposition/Nahrungsfaktoren	Klin. Endpunkt	RR	95% CI	p Trend
Posner et al. 1991 The Framingham Study	420/0 99/0 t, nt	45-55	16	Gesamtfett	t +nt KHK	0,74	0,58-0,94	
				SFA		0,82	0,64-1,04	
				MUFA		0,64	0,47-0,88	
				PUFA		1,34	0,93-1,93	
				Cholesterol		0,99	0,82-1,20	
	393/0 114/0 t, nt	56-65		Gesamtfett		0,99	0,85-1,15	
				SFA		1,04	0,86-1,26	
				MUFA		0,99	0,77-1,27	
				PUFA		1,26	0,82-1,93	
				Cholesterol		0,93	0,79-1,09	
Fraser et al. 1992 The Adventist Health Study	10003/ 16740 260 t 134 nt	52	>12	Fisch	t KHK	0,74	0,42-1,33	n. s.
				Nüsse	t KHK	0,62	0,44-0,90	<0,01
				Fisch	nt KHK	1,04	0,55-1,96	n. s.
				Nüsse	nt KHK	0,52	0,30-0,87	<0,05
Fehily et al. 1993 The Caerphilly Prospective Ischaemic Heart Disease Study	2423/0 148/0 nt	45-59	5	Gesamtfett tierisches Fett	KHK	1,3 0,9		n. s. n. s.
Willett et al. 1993 The Nurses' Health Study	0/85095 0/356 t, nt	30 - 59	8	alle trans-FA	KHK	1,67	1,05-2,66	0,002
				trans-FA aus pflanzlichem Fett		1,78	1,12-2,83	0,009
				trans-FA aus tierischem Fett		0,59	0,30-1,17	0,230
				Margarine		1,66	1,10-2,49	0,02
Goldbourt et al. 1993 The Israeli Ischemic Heart Disease Study	10059/0 1098/0 t KHK	40-60	23	SFA	t KHK	n. s.		
Ascherio et al. 1995 Health Professionals Follow-up Study	44895/0 264/0 t 547/0 nt	40-75	6	Fisch	t KHK	1,03	0,70-1,52	0,94
				n-3 FA	nt KHK	1,09	0,85-1,41	0,44
Kromhout et al. 1995b	137/135 34/24 t KHK	64-87	17	Fisch	t KHK	0,51	0,29-0,89	sig.
Kromhout et al. 1995a Seven Countries Study	12763/0 5973/0 t Ges. Mort.	40-59	25	SFA	t KHK	r > 0,8		0,001
				trans-FA		r > 0,78		0,001
				Cholesterol/1000 kcal		r > 0,55		0,05
Morris et al. 1995 The Physicians Health Study	21185/0 259/0 nt 281/0 t, nt	40-84	4	Fisch	nt KHK	0,8	0,4-1,7	0,79
					t + ntKHK	0,9	0,4-1,8	0,72

8 Fettkonsum und Prävention der koronaren Herzkrankheit (KHK)

Kohortenstudien (EK IIb) (höchste vs. niedrigste Verzehrskategorie) - Fortsetzung

Autor, Jahr Studienname	Kohorte Fälle (Männer/Frauen)	Alter (Jahre)	Studiendauer (Jahre)	Exposition/Nahrungsfaktoren	Klin. Endpunkt	RR	95% CI	p Trend
Ascherio et al. 1996 Health Professionals Follow-up Study	43757/0 229/0 t 505/0 nt	40-75	6	SFA	t + nt HI	0,96	0,73-1,27	<0,69
				Cholesterol		1,03	0,81-1,32	0,48
				Gesamtfett		1,02	0,78-1,34	0,42
				LA	t HI	1,04	0,82-1,33	0,89
				ALA		0,80	0,63-1,03	0,07
				trans-FA		1,21	0,93-1,58	0,20
				SFA		1,72	1,01-2,90	0,09
				Cholesterol		1,25	0,80-1,97	0,21
				Gesamtfett		1,22	0,75-2,00	0,31
				LA	1,28	0,83-1,98	0,41	
ALA	0,41	0,21-0,80	<0,01					
trans-FA	1,41	0,86-2,32	0,42					
Esrey et al. 1996 Lipid Research Clinics Prevalence Follow-up Study	3873 52 t	30-59	1972/76-1987	Gesamtfett	t KHK	1,04	1,01-1,08	
				SFA		1,11	1,04-1,18	
				MUFA		1,08	1,01-1,16	
				PUFA		0,99	0,90-1,08	
				Cholesterol		1,00	0,99-1,02	
	581 40 t	60-79			Gesamtfett	0,99	0,95-1,03	
					SFA	0,96	0,88-1,05	
					MUFA	1,00	0,91-1,08	
					PUFA	1,00	0,90-1,10	
					Cholesterol	1,01	0,98-1,03	
Fraser et al. 1997 The Adventist Health Study	178/425 110/254 t	≥ 84	1976-1988	Fisch	t KHK	0,91	0,56-1,46	n. s.
				Nüsse		0,55	0,42-0,73	

8 Fettkonsum und Prävention der koronaren Herzkrankheit (KHK)

Kohortenstudien (EK IIb) (höchste vs. niedrigste Verzehrskategorie) - Fortsetzung

Autor, Jahr Studienname	Kohorte Fälle (Männer/Frauen)	Alter (Jahre)	Studiendauer (Jahre)	Exposition/Nahrungsfaktoren	Klin. Endpunkt	RR	95% CI	p Trend	
Pietinen et al. 1997; Finnish Alpha-tocopherol Beta-carotene Cancer Prevention Study	21930/0 R 1399/0 nt 635/0 t	50-69	6,1	Triglyceride	KHK	0,87	0,73-1,05	0,295	
				SFA		0,87	0,73-1,03	0,189	
				C 12-C 16 SFA		0,88	0,74-1,05	0,184	
				cis MUFA		0,82	0,69-0,99	0,186	
				Ölsäure		0,84	0,70-1,01	0,223	
				trans-FA		1,14	0,96-1,35	0,158	
				PUFA		1,11	0,94-1,31	0,470	
				LA		1,06	0,90-1,25	0,481	
				ALA		0,96	0,80-1,14	0,911	
				n-3 Fisch-FA		1,15	0,97-1,35	0,119	
				Cholesterol		0,93	0,79-1,10	0,813	
				Triglyceride		t KHK	0,85	0,65-1,12	0,349
				SFA		0,73	0,56-0,95	0,044	
				C 12-C 16 SFA		0,74	0,57-0,96	0,045	
				cis MUFA		0,77	0,59-1,00	0,145	
				Ölsäure		0,76	0,59-0,99	0,213	
				trans-FA		1,39	1,09-1,78	0,004	
				PUFA		1,27	1,00-1,61	0,034	
				LA		1,22	0,97-1,55	0,032	
				ALA	0,99	0,76-1,28	0,770		
n-3 Fisch-FA	1,24	0,97-1,58	0,118						
Cholesterol	0,92	0,72-1,18	0,767						
trans-FA	1,39	1,09-1,78	0,004						
Elaidinsäure	1,37	1,07-1,75	0,002						
pflanzl. trans-FA	1,23	0,97-1,55	0,004						
tier. Trans-FA	0,83	0,62-1,11	0,035						
Hu et al. 1997 The Nurses' Health Study	0/80082 0/939 nt	34-59	14	Gesamtfett	KHK	1,04	0,83-1,28	0,50	
				tierisches Fett		1,17	0,92-1,48	0,05	
				pflanzl. Fett		0,79	0,63-1,00	0,09	
				SFA		1,16	0,93-1,44	0,04	
				MUFA		1,18	0,95-1,46	0,14	
				PUFA		0,83	0,67-1,02	0,07	
				trans-FA		1,27	1,03-1,56	0,02	
				Cholesterol		1,25	0,99-1,58	0,07	
Daviglius et al. 1997 Chicago Western Electric Study	1822/0 430/0 t KHK	40-55	30	Fisch (> 35 g/d versus 0 g/d)	t KHK	0,62	0,40-0,94	0,04	
				t HI	0,33	0,12-0,91	0,007		

8 Fettkonsum und Prävention der koronaren Herzkrankheit (KHK)

Kohortenstudien (EK IIb) (höchste vs. niedrigste Verzehrskategorie) - Fortsetzung

Autor, Jahr Studiename	Kohorte Fälle (Männer/Frauen)	Alter (Jahre)	Studiendauer (Jahre)	Exposition/Nahrungsfaktoren	Klin. Endpunkt	RR	95% CI	p Trend
Albert et al. 1998 Physicians' Health Study	20551/0 133/0 pT	40-84	11	Fisch (1x/Woche vs. <1x/Monat)	pT	0,48	0,24-0,96	0,04
Hu et al. 1999a The Nurses' Health Study	0/76283 0/232 t 0/597 nt	30-55	10	ALA Öl/Essig Dressing Mayonnaise od. Sahne Dressing ALA/LA	KHK	t 0,55 nt 0,85 t 0,46 0,84 t 0,84	0,32-0,94 0,61-1,19 0,27-0,76 0,50-1,44 0,53-1,33	0,01 0,50 0,001 0,44 0,40
Hu et al. 1999b The Nurses' Health Study	0/80082 0/939 t, nt	34-59	14	C 4:0-C 10:0 C 12:0+C 14:0 C 16:0 C 18:0 C 12:0-C 18:0 P/S-Quotient	KHK	1,07 1,15 1,09 1,24 1,29 0,89	0,89-1,30 0,94-1,40 0,89-1,33 1,01-1,53 1,00-1,66 0,82-0,97	0,78 0,07 0,04 0,009 0,05 0,01
Hu et al. 1999c Nurses' Health Study + Health Professionals Follow-up Study	0/80082 0/939 37851/0 866 /	34-59 40-75	14 8	Eierkonsum >1 pro Tag	KHK Frauen Männer	0,82 1,08	0,60-1,13 0,79-1,48	0,95 0,75
Oomen et al. 2000 Seven Countries Study	2738/0 463/0 t KHK	50-69	20	Fisch gesamt Fettfisch	KHK	1,08 0,66	0,76-1,53 0,49-0,90	
Rissanen et al. 2000 Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study	1871/0 194/0 t+nt KHK	42-60	10	Oberste Quintile DHA+DPA in Serumfettsäuren	t +nt KHK	0,56	0,35-0,89	0,014
Oomen et al. 2001a The Zutphen Elderly Study	667/0 98/0 t, nt KHK	64-84	10	ALA	KHK	1,68	0,86-3,29	0,17
Oomen et al. 2001b The Zutphen Elderly Study	667/0 98/0 t, nt KHK	64-84	10	trans-FA	KHK	2,00	2,07-3,75	0,03
Yuan et al. 2001	18244/0 187 t HI	45-64	12	>200 g Fisch pro Woche	t HI GM	0,41 0,79	0,22-0,78 0,69-0,91	0,03 0,01
Albert et al. 2002 Nested Case Control Study in Physicians Health Study	94 Männer mit pT 184 männl. Kontrollen	58	8,7	Oberste Quartile langkettiger n-3 FA im Blut	pT	0,10	0,02-0,48	0,001

8 Fettkonsum und Prävention der koronaren Herzkrankheit (KHK)

Kohortenstudien (EK IIb) (höchste vs. niedrigste Verzehrskategorie) - Fortsetzung

Autor, Jahr Studienname	Kohorte Fälle (Männer/Frauen)	Alter (Jahre)	Studiendauer (Jahre)	Exposition/Nahrungsfaktoren	Klin. Endpunkt	RR	95% CI	p Trend					
Boniface & Tefft 2002 Health and Lifestyle Survey	1225/1451 98/57 t KHK	40-75	16	Pro 100g SFA pro Woche: Männer: Gesamtfett SFA Frauen: Gesamtfett SFA 2 SFA-PUFA	t KHK	1,01 1,00 1,19 1,40 1,18	0,93-1,10 0,86-1,18 1,03-1,37 1,09-1,79 1,04-1,34	0,85 0,95 0,018 0,007 0,008					
Hu et al. 2002 Nurses' Health Study	0/84688 484 t KHK 1029 nt HI	34-59	16	Fisch	t KHK nt KHK	0,55 0,73	0,33-0,90 0,51-1,04	0,01 0,03					
				n-3 PUFA	t KHK nt KHK	0,63 0,69	0,45-0,88 0,55-0,88	0,001 0,001					
Erkkilä et al. 2003 EUROASPIRE	285/130 36 t KHK	33-74	5	Oberste Tertile der n-3 FA in Cholesterolester im Serum ALA EPA DHA	t+nt KHK	0,33 0,33 0,31	0,11-0,96 0,12-0,93 0,11-0,87	0,063 0,056 0,026					
					Lemaitre et al. 2003 Nested Case Control Study in Cardiovascular Health Study	54 t KHK 125 nt KHK 179 Kontrollen	>65	7	1 SD Anstieg in Phospholipiden des Plasmas EPA +DHA	t KHK nt KHK	0,32 0,96	0,13-0,78 0,70-1,32	0,01 0,8
									ALA	t KHK nt KHK	0,52 1,07	0,24-1,15 0,81-1,42	0,1 0,6
Mozaffarian et al. 2003 Cardiovascular Health Study	3910 247 t KHK 363 nt KHK	>65	9,3	Thunfisch, gebacken oder gekocht > 3x pro Woche Fisch-Burger	t KHK pT t KHK	0,51 0,42	0,31-0,83 0,21-0,84	0,001 0,001 n. s.					
Erkkilä et al. 2004 Estrogen Replacement Atherosclerosis Trial	0/229	65	3,2	Fischkonsum <1 / >1 pro Woche	Koronarangiographie: Progression der Steno- se gehemmt			<0,05					
Folsom & Demissie 2004 Iowa Women's Health Study	0/ 41836	55-69	14	Oberste Quintile des Fischverzehr pro Woche Oberste Tertile der ALA-Zufuhr	GM	0,82 0,85	0,74-0,91	0,003 0,01					
Mozaffarian et al. 2004b	4815/0 980 cases	>65	12	Thunfisch, gebacken oder gekocht >5x pro Woche	AF	0,69	0,52-0,91	0,004					

8 Fettkonsum und Prävention der koronaren Herzkrankheit (KHK)

Kohortenstudien (EK IIb) (höchste vs. niedrigste Verzehrskategorie) - Fortsetzung

Autor, Jahr Studienname	Kohorte Fälle (Männer/Frauen)	Alter (Jahre)	Studiendauer (Jahre)	Exposition/Nahrungsfaktoren	Klin. Endpunkt	RR	95% CI	p Trend
Mozaffarian et al. 2004a Estrogen Replacement Atherosclerosis Trial	0/235	48-79	3,1	Fett 25 En% Progression: Kohlenhydrate ↑ Gesamtfett MUFA PUFA ↑ SAFA ↓				0,001 n. s. n. s. 0,04 0,001
Albert et al. 2005 Nurses' Health Study	0/76763	im Mittel 51	18	ALA [höchstes (0,74 En%/ 1,39 g/d) vs. niedrigstes (0,37 En%/0,66 g/d) Quintil]	pT (206 Fälle) sonst. tKHK (641 Fälle) nt HI (1604)	0,60 1,01 1,09	0,37-0,95 0,77-1,33 0,92-1,29	0,02 0,74 0,38
Djoussé et al. 2005 National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study	1477/2165	im Mittel 50		α- und γ-Linolensäure: Männer: 0,81 ± 0,35 g/d (0,21- 3,48 g/d); Frauen 0,69 ± 0,29 g/d (0,13-2,45 g/d); niedrigste (0,53 g/d) vs. höchste Tertile (0,89 g/d)	Repolarisation QT-Intervalle JT-Intervalle	0,59 0,59	0,44-0,77 0,40-0,87	0,0003 0,009
Mozaffarian et al. 2005 Health Professionals Follow-up Study	45722	40-75	14	EPA+DHA wenig n-6 FA viel n-6 FA ALA wenig n-6 FA viel n-6 FA	t HI KHK	0,52 0,60 0,88 0,89	0,34-0,79 0,39-0,93 0,78-0,99 0,79-0,99	
Laaksonen et al. 2005 Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study	1551/0 78 t KHK 225 GM	42-60	15	Zufuhr: LA ALA PUFA Serum: LA ALA PUFA	t KHK	0,39 0,58 0,38 0,42 0,77 0,25	0,21-0,71 0,32-1,06 0,20-0,70 0,21-0,80 0,44-1,37 0,12-0,50	0,01 0,08 0,01 0,01 0,49 0,001
Oh et al. 2005 Nurses' Health Study	0/78778 1766 KHK (1241 nt HI und 525 t)	30-55	20	Quintile der Zufuhr: Gesamtfett SFA MUFA PUFA trans-FA P:S-Quotient	KHK	0,92 0,97 0,82 0,75 1,33 0,87	0,77-1,09 0,73-1,27 0,62-1,10 0,60-0,92 1,07-1,66 0,72-1,05	0,49 0,93 0,19 0,004 0,01 0,01

8 Fettkonsum und Prävention der koronaren Herzkrankheit (KHK)

Kohortenstudien (EK IIb) (höchste vs. niedrigste Verzehrskategorie) - Fortsetzung

Autor, Jahr Studienname	Kohorte Fälle (Männer/Frauen)	Alter (Jahre)	Studiendauer (Jahre)	Exposition/Nahrungsfaktoren	Klin. Endpunkt	RR	95% CI	p Trend
Iso et al. 2006 The Japan Public Health Center-Based Study Cohort I	41578 258 KHK (196 nt und 62 t)	40-59	9-11 (477325 Personenjahre)	Fisch: höchste (8-mal/Woche, mittlerer Verzehr 180 g/d) vs. niedrigste (1-mal/Woche, mittlerer Verzehr 23 g/d) Quintile	KHK gesamt	0,63	0,38-1,04	
					t KHK	1,08	0,42-2,76	
					nt KHK	0,43	0,23-0,81	
					HI	0,44	0,24-0,81	
					PT	1,14	0,36-3,63	
				n-3 FA	HI	0,35	0,18-0,66	
					nt KHK	0,33	0,17-0,63	

Abkürzungen: AF= Vorhofflimmern, t=tödlich, nt=nicht tödlich, HI=Herzinfarkt, GM=gesamte Mortalität, pT= plötzlicher Tod, PL=Phospholipide

Fall-Kontroll-Studien (EK IIIb)

Autor, Jahr, Land	Studienpopulation, Fälle / Kontrollen	Geschlecht, Alter	Abschätzung der Exposition	Anzahl Kategorien	Odds Ratio, (95% CI)	Statistische Signifikanz	Adjustierung an Confounder
Aro et al. 1995, Europa (EURAMIC- Studie)	671 aktue HI- Patienten / 717 Kontrollen	Männer; Fälle (54,6±9,1 Jahre) = sig. älter als Kontrollen (53,2±9,2 Jahre)	Fettgewebs- biopsie zur Bestimmung des FA-Gehalts	Quartile (Mittelwert trans-Monoenfettsäuren C18:1): Q1 (0,45 %) Q2 (1,29 %) Q3 (1,80 %) Q4 (2,51 %)	OR aktuer HI 1,00 0,68 (0,41-1-13) 1,05 (0,63-1,75) 0,97 (0,56-1,67)	n. s.	Multivariate OR (Alter, Studienzentrum, Rauchen, BMI)
Roberts et al. 1995, UK	66 Fälle von plötzlichem Herztod / 286 Kontrollen (gematched nach Alter und Geschlecht)	Männer; Fälle 56,7±7,2 Jahre, Kontrollen 55,1±7,6 Jahre	Gehalt der trans- Isomere der Öl- und LA im Fettgewebe (Nekropsie bzw. Biopsie)	Quintile der trans C18:1 + trans C18:2 FA : Q1 = ≤ 2,29 % Q2 = 2,30-2,69% Q3 = 2,70-2,96% Q4 = 2,97-3,42% Q5 = ≥ 3,43 %	OR plötzlicher Herztod 1,00 1,35 (0,60-3,06) 1,25 (0,53-2,95) 0,85 (0,32-2,21) 0,63 (0,22-1,84)	n. s.	Multivariate OR (Alter, Rauchen, Hypertonie, Diabetes, Ölsäure, LA)

8 Fettkonsum und Prävention der koronaren Herzkrankheit (KHK)

Fall-Kontroll-Studien (EK IIIb) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Studienpopulation, Fälle / Kontrollen	Geschlecht, Alter	Abschätzung der Exposition	Anzahl Kategorien	Odds Ratio, (95% CI)	Statistische Signifikanz	Adjustierung an Confounder
Pedersen et al. 2000, Norwegen	100 MI-Patienten / 98 Kontrollen	Männer und Frauen; 45-75 Jahre	FFQ; Fettgewebsbiopsie zur Bestimmung des FA-Gehalts	Quintile (FA-Gehalt im Fettgewebe)	OR MI: höchste vs. niedrigste Quintile langkettige n-3 FA: 0,23 (0,08-0,70) nach weiterer Adjustierung: 0,17 (0,04-0,76) trans-FA: 2,81 (0,04-0,76) LA: 2,1 (0,87-5,07) ALA: 1,96 (0,83-4,61)	sig. <i>P</i> for trend = 0,016 <i>P</i> for trend = 0,002 <i>P</i> for trend = 0,005 <i>P</i> for trend = 0,020	Alter, Geschlecht WHR, Rauchen, KHK-Familienanamnese, trans-FA-Gehalt Alter, Geschlecht Alter, Geschlecht Alter, Geschlecht
Baylin et al. 2003, Costa Rica	482 inzidente ntHI / 482 Kontrollen (gematched nach Alter, Geschlecht, Herkunft)	712 Männer und 252 Frauen; ≤ 75 Jahre	FFQ; Fettgewebsbiopsie zur Bestimmung des trans-FA-Gehalts	Quintile (Median der trans-FA im Fettgewebe): Q1 = 1,84 g/100g Q2 = 2,46 g/100g Q3 = 2,98 g/100g Q4 = 3,57 g/100g Q5 = 4,40 g/100g	OR ntHI: 1,00 1,34 (0,73-2,47) 2,05 (1,06-3,98) 2,22 (1,14-4,33) 2,94 (1,36-6,37)	<i>P</i> for trend < 0,0040	Multivariate OR, Adjustierung an bekannte Risikofaktoren u. a. Confounder
Clifton et al. 2004, Australien	209 erstmalige HI-Patienten / 179 Kontrollen	Männer (n=175 / 140) und Frauen (n = 34 / 34); mittleres Alter 56,3 Jahre	300-Item FFQ mit detaillierten Frauen zu Margarine, teilweise Fettgewebsbiopsie	Quintile der trans-FA-Zufuhr	höchste Quintile der trans-FA-Zufuhr: erstmaliger HI OR = 2,1 (1,1-4,3)		nicht unabhängig von SFA-Zufuhr

9 Fettkonsum und Prävention des Schlaganfalls

S. Ellinger und P. Stehle

9.1 Einleitung

In der Bundesrepublik Deutschland starben im Jahr 2003 37 579 Männer und 24 562 Frauen an einem Schlaganfall. Damit ist der Schlaganfall nach Krankheiten des Kreislaufsystems und bösartigen Neubildungen die dritthäufigste Todesursache (Statistisches Bundesamt 2005). Die Anzahl der Schlaganfälle im Jahr 1998 wird auf 945 000 geschätzt, wobei diese Hochrechnungen nur milde Verlaufsformen mit leichteren motorischen, sensorischen Ausfällen einschließen, die eine Beteiligung am Bundesgesundheitsurvey erlauben (Wiesner et al. 1999). Aus dem Erlanger Schlaganfall-Register lassen sich Daten zur Inzidenz des Schlaganfalls auf die deutsche Bevölkerung ableiten, die bei 182 pro 100 000 Einwohnern liegt. Knapp 80 % der Schlaganfälle sind auf einen Hirninfarkt, ca. 15 % auf intrazerebrale Blutungen, weitere 5 % auf Subarachnoidalblutungen und sonstige Schlaganfalltypen zurückzuführen (Kolominsky-Rabas et al. 2002; Kolominsky-Rabas & Heuschmann 2002).

Der ischämische Schlaganfall (Hirninfarkt) wird durch einen Verschluss von Hirnarterien ausgelöst, entweder durch Thrombosen oder Embolien. Leitsymptom sind neurologische Ausfälle, die innerhalb weniger Minuten auftreten. Etwa 20 bis 30 % der Patienten sterben in der ersten Woche infolge von Komplikationen (Hirnödem, Aspirationspneumonie, Lungenembolie, Sepsis). Der hämorrhagische Schlaganfall (Hirnblutung) wird durch zerebrale Blutungen ausgelöst, die zu plötzlich auftretenden Kopfschmerzen, einer akut einsetzenden Halbseitensymptomatik und fortschreitender Bewusstseinsstörung bis zum Koma führen. Sehr große Blutungen können rasch zum Tode führen. Seltene Ursachen sind intrazerebrale und subarachnoidale Blutungen aus einem Aneurysma oder arteriovenöse Missbildungen und Stauungseffekte bei Sinusvenenthrombose oder Verschlüssen zerebraler Venen (Diener & Dichgans 2000).

9.2 Personen mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfall

Das Schlaganfallrisiko ist bei Männern höher als bei Frauen und steigt mit zunehmendem Alter an (Diener & Dichgans 2000; Kolominsky-Rabas & Heuschmann 2002; Kolominsky-Rabas et al. 2002). Eine ungesunde Lebensweise, d.h. Bewegungsmangel, Alkohol und Rauchen, begünstigen den Schlaganfall (Boden-Albala & Sacco 2000). Das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, ist bei Übergewicht, Diabetes mellitus, Dyslipoproteinämie, arterieller Hypertonie, koronaren Herzkrankheit, arterieller Verschlusskrankheit, extrakraniellen Stenosen oder Verschlüssen der hirnversorgenden Arterien erhöht (Diener & Dichgans 2000).

9.3 Welche Bedeutung hat der Fettkonsum für das Schlaganfallrisiko?

9.3.1 Wirkungsmechanismen von Fettsäuren mit potenzieller Relevanz für einen Schlaganfall

Untersuchungen an isolierten Muskelzellen haben gezeigt, dass ein Mangel an Cholesterol die Membranpermeabilität *in vitro* erhöht und dadurch Zellschäden bzw. Zelltod begünstigt werden (Bastiaanse et al. 1994). Da gesättigte Fettsäuren den Serum-Cholesterinspiegel steigern, ist es denkbar, dass durch gesättigte Fettsäuren ein Cholesterolmangel kompensiert und damit eine Störung der Membranpermeabilität verhindert werden kann (Iso et al. 2003).

n-3 Fettsäuren wirken blutdrucksenkend, antithrombotisch, antiinflammatorisch und senken den Serum-Triglyceridspiegel. Damit können sie atherosklerotischen Veränderungen und Bluthochdruck, die an der Pathogenese des Schlaganfalls beteiligt sind, entgegenwirken. Metabolite der n-3 Fettsäuren sind Substrate der Cyclooxygenase und Lipoxygenase. Diese Enzyme katalysieren die Synthese von Prostaglandinen, Thromboxanen bzw. Leukotrienen. Die Metabolite der n-3 Fettsäuren konkurrieren mit denen der n-6 Fettsäuren um das aktive Zentrum dieser Enzyme. Durch die erhöhte Synthese des schwach wirksamen Thromboxan A₃ aus Vorstufen von n-3 Fettsäuren auf Kosten des prothrombotischen Thromboxan A₂ wird das Risiko der Thrombenbildung herabgesetzt (Calder 2004). Die antiinflammatorischen Effekte basieren auf einer gesteigerten Bildung von Leukotrien B₅ aus n-3 Fettsäuren, das im Vergleich zu Leukotrien B₄ aus n-6 Fettsäuren 10-fach geringere chemotaktische und inflammatorische Effekte hat. Durch Hemmung der Phospholipase A₂ kann die Eicosapentaensäure die Freisetzung von Arachidonsäure und damit auch die Bildung von inflammatorischen Eicosanoiden aus n-6 Fettsäuren reduzieren. Darüber hinaus hemmen n-3 Fettsäuren die Synthese von proinflammatorischen Zytokinen und Adhäsionsmolekülen, ein Effekt, der wahrscheinlich auf einer verminderten Genexpression basiert (Calder 2002).

Diese Wirkungen der n-3 Fettsäuren könnten vor atherosklerotischen Veränderungen schützen, die beim ischämischen Schlaganfall eine Rolle spielen. Durch die verminderte Thrombozytenaggregation und die Reduktion von Plasma-Fibrinogen könnten n-3 Fettsäuren aber auch eine Hirnblutung und damit den hämorrhagischen Schlaganfall begünstigen. Theoretisch ist es denkbar, dass eine hohe Aufnahme von n-3 Fettsäuren zwar das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall reduziert, aber das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall erhöht, und deshalb in Bezug auf das Schlaganfallrisiko insgesamt nicht unbedingt Effekte nachweisbar sind. Daher wird eine differenzierte Betrachtung nach Schlaganfallformen gefordert (Caicoya et al. 2002; Feigin et al. 2002; He et al. 2002; He et al. 2003; He et al. 2004; Skerrett & Hennekens 2003).

Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Übergewicht und koronare Herzkrankheit sind in der Pathogenese des Schlaganfalls involviert. Da Interaktionen zwischen Fetten und diesen

Risikofaktoren in den jeweiligen Kapiteln beschrieben werden, wird auf eine eingehende Darstellung der Mechanismen an dieser Stelle verzichtet.

9.3.2 Nahrungsfett und -fettsäuren und primäre Prävention des Schlaganfalls

9.3.2.1 Gesamtfett

Die Beziehung zwischen der gesamten Fettaufnahme und dem Schlaganfallrisiko wurde in den letzten 4 Jahren in vier Kohortenstudien untersucht. Der Beobachtungszeitraum dieser Studien lag zwischen 14 und 17 Jahren. Die Studie von Iso et al. (2003, EK IIb) zeigte eine inverse Beziehung zwischen der Gesamtfettaufnahme und dem Risiko für einen intraparenchymalen, hämorrhagischen Schlaganfall, jedoch nicht für andere Schlaganfallarten. Bei allen anderen Studien, der Nurses' Health Study (Iso et al. 2001a, EK IIb), der Health Professionals Follow-up Study (He et al. 2003, EK IIb) und der Adult Health Study (Sauvaget et al. 2004, EK IIb), wurden keine Zusammenhänge zwischen der Gesamtfetzzufuhr und dem Risiko für verschiedene Schlaganfallarten (Iso et al. 2001a, He et al. 2003, EK IIb) bzw. der Schlaganfallmortalität (Sauvaget et al. 2004, EK IIb) festgestellt.

*Es gibt eine **mögliche** Evidenz dafür, dass die Aufnahme von Gesamtfett das Risiko für verschiedene Schlaganfallarten **nicht** beeinflusst.*

9.3.2.2 Gesättigte Fettsäuren

In der Nurses' Health Study wurde bei Frauen mit einer täglichen Aufnahme von maximal 20 g Fett in Form von gesättigtem Fett (SFA) im Vergleich zu Frauen, die deutlich mehr SFA (25 bis 31 g/d) aufnahmen, ein 2,4-fach erhöhtes relatives Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall beobachtet. Das Risiko war in der zweiten Quintile (25 g/d) am niedrigsten und stieg in allen weiteren Quintilen wieder an. Zwischen der Aufnahme von SFA und dem Risiko für andere Schlaganfallarten wurden in dieser Studie jedoch keine Beziehungen festgestellt (Iso et al. 2001a, EK IIb).

Statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen der Zufuhr von Fetten mit SFA und dem Schlaganfallrisiko insgesamt, dem Risiko für verschiedene Schlaganfallarten (He et al. 2003, EK IIb) und der Schlaganfallmortalität (Sauvaget et al. 2004, EK IIb) wurden auch in anderen Kohortenstudien nicht beobachtet.

Lediglich bei einer japanischen Kohorte zeigte sich ein inverser Zusammenhang zwischen der Aufnahme an SFA und dem Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall, allerdings nicht für andere Schlaganfallarten. Die Zufuhr an Fetten mit SFA wurde jedoch durch 24-h-Befragung ermittelt, welche im Vergleich zum Häufigkeitsverzehr (durchgeführt bei Iso et al. 2001a, EK IIb, und He et al. 2003, EK IIb) weniger verlässliche Daten liefert (Iso et al. 2003).

*Die zugrunde liegenden Studien liefern eine **mögliche** Evidenz dafür, dass die Aufnahme von SFA das Schlaganfallrisiko **nicht** beeinflusst.*

9.3.2.3 Einfach ungesättigte Fettsäuren

Signifikante Beziehungen zwischen der Aufnahme von Fetten mit einfach ungesättigten Fettsäuren (MUFA) und dem Schlaganfallrisiko (He et al. 2003, Iso et al. 2001a, Iso et al. 2003, EK IIb) bzw. der Schlaganfallmortalität (Sauvaget et al. 2003, EK IIb) konnten nicht nachgewiesen werden.

*Bisher identifizierte Studien liefern eine **wahrscheinliche** Evidenz dafür, dass die Aufnahme von MUFA das Risiko für verschiedene Schlaganfallarten **nicht** beeinflusst.*

9.3.2.4 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren

Der Verzehr von Fetten mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA) war nicht mit einem erhöhten Risiko für einen hämorrhagischen, intraparenchymal-hämorrhagischen und ischämischen Schlaganfall (He et al. 2003, Iso et al. 2001a, Iso et al. 2003, EK IIb) bzw. erhöhter Schlaganfallmortalität (Sauvaget et al. 2004, EK IIb) assoziiert.

*Die bisher verfügbaren Daten deuten mit **wahrscheinlicher** Evidenz darauf hin, dass die Aufnahme von PUFA das Schlaganfallrisiko **nicht** beeinflusst.*

9.3.2.5 n-3 Fettsäuren

Die Beziehungen zwischen der Aufnahme von langkettigen n-3 Fettsäuren und dem Schlaganfallrisiko, differenziert nach hämorrhagischem und ischämischem Schlaganfall, wurden in zwei amerikanischen Kohorten untersucht (He et al. 2002, Iso et al. 2001b, EK IIb). In beiden Studien zeigte sich im Trend eine Risikominderung für den ischämischen Schlaganfall in allen höheren Quintilen der n-3 Fettsäureaufnahme im Vergleich zur untersten Quintile. Lediglich zwischen der Aufnahme von langkettigen n-3 Fettsäuren und dem Risiko für einen lakunären Infarkt war ein signifikant inverser Zusammenhang nachweisbar (Iso et al. 2001b, EK IIb). In zwei anderen Studien wurden jedoch keine Beziehungen zwischen dem Konsum von langkettigen n-3 Fettsäuren und dem Schlaganfallrisiko beobachtet (Yuan et al. 2001, Iso et al. 2003, EK IIb). Bei Yuan et al. wurden allerdings nur die letalen Schlaganfälle betrachtet. Die Zufuhr an langkettigen n-3 Fettsäuren war bei dieser Kohorte geringer (unterste Quintile: 0,038 g/d, oberste Quintile 0,157 g/d) als bei den amerikanischen Kohorten (Iso et al. 2001b, EK IIb: 0,077 g/d vs. 0,481 g/d; He et al. 2002, EK IIb: 0,05 g/d vs. 0,6 g/d). Eine Differenzierung nach Schlaganfallformen wurde bei Yuan et al. jedoch nicht vorgenommen.

In einer Fall-Kontroll-Studie mit einer spanischen Bevölkerungsgruppe, die sich durch einen hohen Fischverzehr und eine hohe Schlaganfall-Inzidenz auszeichnet, war das Risiko bei sehr hoher Aufnahme von langkettigen n-3 Fettsäuren ($> 0,659$ g/d) höher als bei geringer Aufnahme ($< 0,116$ g/d) (oberste vs. unterste Quintile). Die Signifikanz wurde allerdings knapp verfehlt (Caicoya et al. 2002, EK IIIb).

Beim ischämischen Schlaganfall konnten Iso et al. (2001b, EK IIb) und He et al. (2002, EK IIb) eine statistisch signifikante Risikominderung mit häufigerem Fischkonsum beobachten. Das Risiko eines lakunären Infarkts nahm mit häufigerem Fischverzehr signifikant ab (Iso et al. 2001b, EK IIb). Eine Meta-Analyse von Kohortenstudien zeigte nur im Trend eine Reduktion des Schlaganfallrisikos mit häufigerem Fischverzehr. Für den ischämischen Schlaganfall wurde jedoch auch hier eine signifikante Risikominderung bei wöchentlichem im Vergleich zu gelegentlichem Fischverzehr (weniger als 1 x pro Monat) beobachtet. Eine Beziehung zwischen Fischverzehr und dem Risiko eines hämorrhagischen Schlaganfalls wurde nicht festgestellt (He et al. 2004, EK IIa).

*Die verfügbaren Daten deuten mit **wahrscheinlicher** Evidenz darauf hin, dass*

- *bereits eine Aufnahme von 0,1 g/d langkettigen n-3 Fettsäuren bzw. wöchentlicher Fischverzehr vor ischämischem Schlaganfall schützt, wobei Fischverzehr das Risiko stärker senkt (signifikant vs. tendenziell) als n-3 Fettsäuren in der Nahrung;*
- *eine geringe bis mäßige Aufnahme (0,05-0,6 g/d) von langkettigen n-3 Fettsäuren das Risiko eines hämorrhagischen Schlaganfalls **nicht** beeinflusst.*

9.3.2.6 trans-Fettsäuren

Die Beziehung zwischen der Aufnahme von trans-ungesättigten Fettsäuren und dem Schlaganfallrisiko wurde in zwei Kohortenstudien untersucht. Statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen der Aufnahme von Fetten mit trans-ungesättigten Fettsäuren und hämorrhagischem Schlaganfall wurden in der Nurses' Health Study nicht festgestellt (Iso et al. 2001a, EK IIb). Auch in der Health Professionals Follow-up Study wurden keine Beziehungen zwischen der Aufnahme von Fetten mit trans-ungesättigten Fettsäuren und dem Risiko verschiedener Schlaganfallarten beobachtet (He et al. 2003, EK IIb).

*Es gibt eine **mögliche** Evidenz dafür, dass die Aufnahme von trans-Fettsäuren das Risiko für verschiedene Schlaganfallarten **nicht** beeinflusst.*

9.3.2.7 Sonstiges (Cholesterol)

Beziehungen zwischen der Cholesterolaufnahme und dem Schlaganfallrisiko wurden in vier Kohortenstudien untersucht. In einer kleinen japanischen Kohorte ($n = 3731$), die sich durch

einen sehr geringen Konsum von tierischen Fetten auszeichnet, nahm das relative Risiko für einen Schlaganfall mit steigender Cholesterolfuhr signifikant ab (Sauvaget et al. 2004, EK IIb), während bei einer anderen Studie mit einer japanischen Kohorte vergleichbarer Größe (n = 4 775) diese Effekte nicht auftraten (Iso et al. 2003, EK IIb). Allerdings untersuchten Sauvaget et al. die Anzahl der letalen Schlaganfälle, während Iso et al. (2003, EK IIb) die Schlaganfallinzidenz für ihre Auswertung zugrunde legten.

In zwei weiteren Studien mit vergleichsweise größeren Kohorten (Health Professionals Follow-up Study: n = 43 732; Nurses' Health Study: n = 85 764) wurde ebenfalls keine Beziehung zwischen der Cholesterolaufnahme und dem Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall (Iso et al. 2001a, EK IIb) und andere Schlaganfallarten (He et al. 2003, EK IIb), untersucht anhand der Schlaganfallinzidenz, festgestellt. Bei diesen Studien wurde die Cholesterolaufnahme anhand von Fragebogen zum Häufigkeitsverzehr ermittelt, die im Vergleich zur 24-h-Befragung (Iso et al. 2003, EK IIb) und zum 1-Tage-Verzehrprotokoll (Sauvaget et al. 2004, EK IIb) validere Daten liefern.

*Es gibt eine **mögliche** Evidenz dafür, dass die Cholesterolaufnahme das Schlaganfallrisiko nicht beeinflusst.*

9.3.3 Nahrungsfett und -fettsäuren und sekundäre Prävention des Schlaganfalls

9.3.3.1 Gesamtfett

*Es konnten keine Studien zur Bedeutung der Gesamfettaufnahme in der Sekundärprävention des Schlaganfalls identifiziert werden. Damit besteht eine **unzureichende** Evidenz für einen Zusammenhang zwischen der Gesamfettaufnahme und der Sekundärprävention eines Schlaganfalls.*

9.3.3.2 Fettsäuren

Für gesättigte, trans-, einfach und mehrfach ungesättigte Nahrungsfettsäuren konnten keine Studien identifiziert werden.

Langkettige n-3 Fettsäuren

Bei der GISSI Präventionsstudie mit 11 323 Herzinfarkt-Patienten führte die Einnahme von täglich 850 bis 882 mg **langkettiger n-3 Fettsäuren** über 4 Jahre nicht zu einer Reduktion der Schlaganfälle im Vergleich zur Placebogruppe (Marchioli et al. 2001, EK Ib). Auch in einer Follow-up-Studie des Diet and Reinfarction Trial, bei der einem Teil der Herzinfarkt-Patienten ein erhöhter Verzehr von Fisch (v. a. Fettfisch) bzw. Fischölkapseln empfohlen wurden, konnten keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl der Schlaganfälle im

Vergleich zur Kontrollgruppe, der diese Empfehlungen vorenthalten wurden, festgestellt werden (Ness et al. 2002, EK Ib).

*Es gibt eine **mögliche** Evidenz dafür, dass die Aufnahme von n-3-Fettsäuren bzw. die Empfehlung eines erhöhten Verzehrs von Fisch (v.a. Fettfisch) bzw. Fischölkapseln das Schlaganfallrisiko bei Herzinfarkt-Patienten **nicht** beeinflusst.*

9.4 Unterscheiden sich Strategien zur Primärprävention des Schlaganfalls von solchen zur Sekundärprävention (Ernährungstherapie)?

Die Strategien zur Prävention und diätetischen Therapie des Schlaganfalls basieren im Wesentlichen auf einer gesteigerten Aufnahme von n-3 Fettsäuren bzw. auf einem erhöhten Fischverzehr.

9.5 Bewertung der Evidenz zum Fettkonsum zur Prävention des Schlaganfalls

*Es gibt eine **mögliche** Evidenz dafür, dass die Aufnahme von Gesamtfett das Risiko für verschiedene Schlaganfallarten **nicht** beeinflusst (s. 9.3.2.1).*

*Die zugrunde liegenden Studien liefern eine **mögliche** Evidenz dafür, dass die Aufnahme von SFA das Schlaganfallrisiko **nicht** beeinflusst (s. 9.3.2.2).*

*Bisher identifizierte Studien liefern eine **wahrscheinliche** Evidenz dafür, dass die Aufnahme von MUFA das Risiko für verschiedene Schlaganfallarten **nicht** beeinflusst (s. 9.3.2.3).*

*Die bisher verfügbaren Daten deuten mit **wahrscheinlicher** Evidenz darauf hin, dass die Aufnahme von PUFA das Schlaganfallrisiko **nicht** beeinflusst (s. 9.3.2.4).*

*Die verfügbaren Daten deuten mit **wahrscheinlicher** Evidenz darauf hin, dass*

- bereits eine Aufnahme von 0,1 g/d langkettigen n-3 Fettsäuren bzw. wöchentlicher Fischverzehr vor ischämischem Schlaganfall schützt, wobei Fischverzehr das Risiko stärker senkt (signifikant vs. tendenziell) als n-3 Fettsäuren;*
- eine geringe bis mäßige Aufnahme (0,05-0,6 g/d) von langkettigen n-3 Fettsäuren das Risiko eines hämorrhagischen Schlaganfalls **nicht** beeinflusst (s. 9.3.2.5).*

*Es gibt eine **mögliche** Evidenz dafür, dass die Aufnahme von trans-Fettsäuren das Risiko für verschiedene Schlaganfallarten **nicht** beeinflusst (s. 9.3.2.6).*

*Es gibt eine **mögliche** Evidenz dafür, dass die Cholesterolaufnahme das Schlaganfallrisiko **nicht** beeinflusst (s. 9.3.2.7).*

*Es konnten keine Studien zur Bedeutung der Gesamtfettaufnahme in der Sekundärprävention des Schlaganfalls identifiziert werden. Damit besteht eine **unzureichende** Evidenz für einen Zusammenhang zwischen der Gesamtfettaufnahme und der Sekundärprävention eines Schlaganfalls (s. 9.3.3.1).*

*Es gibt eine **mögliche** Evidenz dafür, dass die Aufnahme von n-3-Fettsäuren bzw. die Empfehlung eines erhöhten Verzehrs von Fisch (v.a. Fettfisch) bzw. Fischölkapseln das Schlaganfallrisiko bei Herzinfarkt-Patienten **nicht** beeinflusst (s. 9.3.3.2).*

Eine inverse Beziehung zwischen der Aufnahme an Gesamtfett, gesättigtem Fett und dem Schlaganfallrisiko (McGee et al. 1985; Gillman et al. 1997) konnte in der Mehrzahl der neueren Studien, die eine Vielzahl von Confoundern berücksichtigen und nach Schlaganfallarten differenzieren, nicht festgestellt werden.

Die aktuelle Datenlage deutet darauf hin, dass zwischen der Aufnahme an einfach und mehrfach ungesättigten Fetten und dem Schlaganfallrisiko wahrscheinlich kein Zusammenhang besteht. Das scheint auch für die trans-ungesättigten Fettsäuren zuzutreffen, auch wenn die Datenlage hier noch dürftiger ist.

Aufgrund der Tatsache, dass zwischen der Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren und dem Risiko eines ischämischen Schlaganfalls keine signifikanten Beziehungen beobachtet wurden, aber die Studien zum Fischverzehr eine Risikominderung für den ischämischen Schlaganfall durch wöchentlichen bzw. monatlichen Fischverzehr nahe legen, ist zumindest in Hinblick auf die Primärprävention Fischverzehr empfehlenswert.

Abgesehen von einer Interventionsstudie zur Wirkung von n-3-Fettsäuren auf die Sekundärprävention des Schlaganfalls, die jedoch keine Effekte zeigte, fehlen jegliche Daten zur Bedeutung der Aufnahme von Gesamtfett und einzelner der Fettfraktionen.

9.6 Forschungsbedarf

Im Hinblick auf die unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen, die dem ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfall zugrunde liegen, sind weitere Studien erforderlich, die zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall differenzieren. Um die Validität der Ergebnisse zu erhöhen, sollten Fragebögen zur Verzehrshäufigkeit eingesetzt werden. Dass Studien zur n-3-Fettsäureaufnahme und zum Fischverzehr bzgl. Schlaganfall-

risiko keine konsistenten Ergebnisse liefern, könnte durch den unterschiedlichen n-3-Fettsäuregehalt der Fische, aber auch durch n-6 Fettsäuren bzw. das Verhältnis von n-3 zu n-6 Fettsäuren bedingt sein. Daher ist eine Unterscheidung zwischen Kaltwasserfischen und übrigen Fischen sowie eine Berücksichtigung des n-3 zu n-6 Fettsäureverhältnisses wünschenswert. Auf Grund der Hinweise, dass möglicherweise bereits ein grenzwertiger Blutdruck das Schlaganfallrisiko erhöht, sollte die Grenzwerthypertonie als eigenständiges Merkmal bei den Confoundern beachtet werden.

Da ein Schlaganfall nicht zwangsläufig tödlich endet, erlauben Daten zur Inzidenz eine genauere Abschätzung des Schlaganfallrisikos als entsprechende Daten zur Mortalität und sollten daher bevorzugt werden.

Falls sich die Hinweise epidemiologischer Studien bzgl. einer Risikoreduktion durch Fischverzehr bzw. der Aufnahme von langkettigen n-3 Fettsäuren in weiteren Studien bestätigen, müsste die Wirksamkeit dieser Maßnahmen überprüft werden. In zukünftigen Sekundärpräventionsstudien zur Beurteilung des kardiovaskulären Risikos sollte das Schlaganfallrisiko explizit berücksichtigt werden.

9.7 Literatur

Anonymus. Kapitel 9 Gesundheitswesen. In: Statistisches Bundesamt (Hrsg.): Statistisches Jahrbuch 2005. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 2005

Bastiaanse EML, van der Valk-Kokshoorn LJM, Egas-Kenniphaas JM, et al. The effect of sarcolemmal cholesterol content on the tolerance to anoxia in cardiomyocyte cultures. *J Mol Cell Cardiol* 1994; 26: 639-48

Boden-Albala B, Sacco RL. Lifestyle factors and stroke risk: exercise, alcohol, diet, obesity, smoke, drug use, and stress. *Curr Atheroscler Rep* 2000; 2: 160-6

Caicoya M. Fish consumption and stroke: a community case-control study in Asturias, Spain. *Neuroepidemiology* 2002; 21: 107-14

Calder PC. Dietary modification of inflammation with lipids. *Proc Nutr Soc* 2002, 61: 345-358

Calder PC: n-3 Fatty acids and cardiovascular disease: evidence explained and mechanisms explored. *Clin Sci* 2004; 107:1-11

Diener C, Dichgans J. Zerebrale Durchblutungsstörungen. In: Gerok W, Guber C, Meinertz T, et al. (Hrsg.): *Die Innere Medizin*. 10. Auflage. Schattauer, Stuttgart, 2000

Feigin VL, Anderson CS, Ni Mhurchu C. Systemic inflammation, endothelial dysfunction, dietary fatty acids and micronutrients as risk factors for stroke: A selective review. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13: 219-24

Gillman MW, Cupples A, Millen BE. Inverse association of dietary fat with development of ischemic stroke in men. *JAMA* 1997; 278: 2145-50

He K, Rimm EB, Merchant A, et al. Fish consumption and risk of stroke in men. *JAMA* 2002; 24: 3130-36

He K, Merchant A, Rimm EB, et al. Dietary fat intake and risk of stroke in male US healthcare professionals: 14 year prospective cohort study. *BMJ* 2003; 327: 777-82

He K, Song Y, Daviglius ML, et al. Fish consumption and incidence of stroke. A meta-analysis of cohort studies. *Stroke* 2004; 35: 1538-42

Iso H, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Prospective study of fat and protein intake and risk of intraparenchymal hemorrhage in women. *Circulation* 2001a; 103: 856-63

9 Fettkonsum und Prävention des Schlaganfalls

Iso H, Rexrode KM, Stampfer MJ, et al. Intake of fish and omega-3-fatty acids and risk of stroke in women. *JAMA* 2001b; 285: 304-12

Iso H, Sato S, Kitamura A, et al. Fat and protein intakes and risk of intraparenchymal hemorrhage among middle-aged Japanese. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 32-9

Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU: Inzidenz, Ätiologie und Langzeitprognose des Schlaganfalls. *Fortschr Neurol Psychiat* 2002; 70: 657-62

Kolominsky-Rabas P, Heuschmann PU, Neundörfer B. Epidemiologie des Schlaganfalls. *Z Allg Med* 2002; 778: 494-500

Marchioli R, Schweiger C, Travazzi L, et al. Efficacy of n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: results of GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lipids* 2001; 36: Suppl, S119-S126

McGee D, Reed D, Stemmerman G, et al. The relationship of dietary fat and cholesterol to mortality in 10 years: The Honolulu Heart Program. *Int J Epidemiol* 1985; 14: 97-105

Ness AR, Hughes J, Elwood PC, et al. The long-term effect of dietary advice in men with coronary disease: follow-up of the Diet and Reinfarction trial. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 512-8

Sauvaget C, Nagano J, Hayashi M, et al. Animal protein, animal fat, and cholesterol intakes and risk of cerebral infarction mortality in the adult health study. *Stroke* 2004; 35:1531-7

Skerrett PJ, Hennekens CH. Consumption of fish and fish oils and decreased risk of stroke. *Prev Cardiol* 2003; 6: 38-41

Wiesner G, Grimm J, Bittner E. Schlaganfall: Prävalenz, Inzidenz, Trend, Ost-West-Vergleich. Erste Ergebnisse aus dem Bundesgesundheitsurvey 1998. *Gesundheitswesen* 1999; 61: Sonderheft 2, S79-S84

Yuan JM, Ross RK, Gao YT, et al. Fish and shellfish consumption in relation to death from myocardial infarction among men in Shanghai, China. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 809-16

9.8 Anlage: Studien¹ zum Konsum von Fett bzw. Fettsäuren und Schlaganfall

Meta-Analysen von randomisierten klinischen Studien (EK Ia)

Autor, Jahr	Studientyp und -daten	Berücksichtigter Zeitraum und Art der Studien	Interventionsdauer, Alter, Stichprobe	Breite der Exposition	Relatives Risiko (95% CI)	Statistische Signifikanz	Anmerkungen, Besonderheiten
Corvol et al. 2003	Meta-Analyse	Literatur in PubMed von 1966-2001 Randomisierte klinische Studien, die die Wirksamkeit von lipidsenkenden Therapien zur Schlaganfall-Prävention untersuchen (Primär- und Sekundärpräventionsstudien); hierbei 2 Primär- u. 5 Sekundärpräventionsstudien zu lipidsenkender Diät	Follow-up 1-8 Jahre; Alter 48-65 Jahre zu Beginn; n = 11571	2 Studien Primär-, 5 Studien Sekundärprävention; 2 Studien zu ungesättigten FA bzw. Sojaöl; 1 Studie zu SFA und Cholesterol; 2 Studien mit mediterraner Kost bzw. einer Kost reich an Obst, Gemüse, Nüssen, Getreide; 2 x unklar (kein Abstract in Medline)	Schlaganfälle gesamt RR = 0,603	P= 0,11	Schwerpunkt medikamentöse, lipidsenkende Maßnahmen; diätetische Maßnahmen heterogen, keine Aussagen zur Bedeutung von Gesamtfett, Fettmuster, Cholesterol

Interventionsstudien, randomisiert (EK Ib)

Autor, Jahr	Studientyp und -daten	Probanden	Geschlecht, Alter, Stichprobe	Intervention	Relatives Risiko, (95% CI)	Statistische Signifikanz	Adjustierung an Confounder	Anmerkungen, Besonderheiten
Marchioli et al. 2001	Interventionsstudie/randomisierte, multizentrische klinische Studie zur Sekundärprävention; Dauer: 4 Jahre	Patienten, die 3 Monate zuvor einen Herzinfarkt hatten	85 % Männer, 15% Frauen; Alter: offen; n = 11323	1) Langkettige n-3 FA (850-882 mg EPA + DHA) (n = 2835) 2) Vit. E (300 mg) (n = 2830) 3) n-3 FA + Vit. E (n = 2830) 4) kein Supplement (n = 2828)	Schlaganfall (nicht letal) 1,22 (0,75-1,98) Schlaganfall gesamt 1,24 (0,82-1,87)	n. s. n. s.	Multivariates Modell	keine Zusammenhänge zwischen n-3 FA und Schlaganfall festgestellt
Ness et al. 2002	Interventionsstudie/klinische Studie Dauer: 2 Jahre	Patienten mit vorhergehendem Herzinfarkt	Männer n = 879	1) Empfehlung: Konsum von mind. 2 Portionen Fisch/d (v. a. Fettfisch) bzw. stattdessen Einnahme von Fischölkapseln (n=447) 2) Keine Empfehlungen (n=432)	Schlaganfall (letal) 1,23 (0,71-2,14)	n. s.	Multivariates Modell	Kein Zusammenhang zwischen Empfehlung von höherem Fisch- bzw. Fischölkapselkonsum und Schlaganfall festgestellt

¹ Berücksichtigt wurden nur Studien von 2001 bis 2004, bei denen explizit Angaben zur Schlaganfall-Mortalität zu finden sind.

Meta-Analysen von Kohortenstudien (EK IIa)

Autor, Jahr	Studientyp und -daten	Berücksichtigter Zeitraum und Art der Studien	Interventionsdauer, Alter, Stichprobe	Breite der Exposition	Relatives Risiko, (95% CI)	Statistische Signifikanz	Anmerkungen, Besonderheiten
He et al. 2004	Meta-Analyse	Literatur in PubMed von 1966-2003 Kohortenstudien, die die Beziehung zwischen Fischkonsum und Schlaganfallrisiko bewerten	Follow-up: 4-30 Jahre (Ø 12,8 Jahre), Alter: 34-103 Jahre zu Beginn, n = 200575	9 Kohorten aus 8 unabhängigen Studien Daten zum Fischkonsum: Interviews (5 x), Ernährungsprotokoll (4 x) Fischkonsum (Quintile): Q1 <1 x monatlich Q2 = 1-3 x monatlich Q3 = 1 x wöchentlich Q4 = 2-4 x wöchentlich Q5 ≥ 5 x wöchentlich	Schlaganfall gesamt ischäm./hämorrh. RR = 1 RR = 0,91/0,69/1,47 RR = 0,87/0,68/1,21 RR = 0,82/0,66/0,89 RR = 0,69/0,65/0,80 <u>Schlaganfälle gesamt</u> RR = 0,87(Q3 vs Q1) RR = 0,69 (Q5 vs Q1) <u>Ischäm. Schlaganfälle</u> RR = 0,69(Q2 vs Q1) Regression ja <u>Hämorrh. Schlaganfälle</u> kein Zusammenhang	P= 0,06 (gesamt) P= 0,24 (ischäm) P= 0,31(hämorrh.) P< 0,05 P= 0,06 P< 0,05 P= 0,24 P= 0,31	- inverse Beziehung zwischen Fischkonsum und Schlaganfall, bes. ischämischem Schlaganfall; selbst seltener Konsum (1-3 x monatl.) könnte RR für ischämischen Schlaganfall reduzieren - wegen unzureichender Daten Beziehung zw. RR von hämorrh. Schlaganfall und Fischkonsum unklar - Studien mit Differenzierung nach Schlaganfallarten erforderlich

9 Fettkonsum und Prävention des Schlaganfalls

Kohortenstudien (EK IIb) - Fortsetzung

Autor, Jahr	Studientyp und -daten	Fälle	Geschlecht, Alter, Stichprobe	Abschätzung der Exposition	Anzahl Kategorien	RR Risiko, (95% CI)	Statistische Signifikanz	Adjustierung an Confounder	Anmerkungen, Besonderheiten
Iso et al. 2001b	Nurses' Health Study (NHS), Kohorte, Follow-up: 14 Jahre (1980-1994)	574 Schlaganfälle: 119 subarachnoidal-hämorrhagisch, 62 intraparenchymal-hämorrhagisch 303 ischämisch (264 thrombotisch, 39 embolisch), 90 sonstige 142 Lakunarinfarkte	Frauen, 34-59 Jahre bei Beginn, n = 79839	Semiquantitativer Verzehrshäufigkeitsfragebogen	Quintilen der langkettigen n-3 FA (g/d) Q1 = 0,077 Q2 = 0,118 Q3 = 0,171 Q4 = 0,221 Q5 = 0,481	Q5 vs. Q1: Schlaganfall gesamt 0,72 (0,53-0,99) ischäm. Schlaganfall 0,71 (0,46-1,10) thrombot. Schlaganfall 0,67 (0,42-1,07) Lakunarinfarkt 0,37 (0,19-0,73) Hämorrh. Schlaganfall 0,76 (0,43-1,37) Subarachn.-hämorrh. 0,54 (0,26-1,11) Intraparenchymal-hämorrh. 1,53 (0,57-4,09)	p = 0,12 p = 0,28 p = 0,19 p = 0,004 p = 0,44 p = 0,12 p = 0,37	Multivarites Modell: BMI, Aufnahme an Energie, Alkohol, gesättigtem, transungesättigtem Fett, Linolsäure, tier. Protein, Calcium, Menopause, Hormonersatztherapie, Einnahme Aspirin, Vitamine, körperl. Bewegung	- Differenzierung nach Schlaganfall, - ohne Aspirin p = 0,05 für thrombotischen Schlaganfall, mit Aspirin p = 0,88 ; d.h. Aspirin verschleiert Effekte der n-3 FA - Risiko für hämorrh. Schlaganfall nicht erhöht!
Yuan et al. 2001	Kohorte Shanghai, China Follow-up: 12 Jahre (1986-1998)	480 letale Schlaganfälle	Männer, 45-64 Jahre bei Beginn, n = 18244	Verzehrshäufigkeits-Interview	Quintilen der n-3 FA (aus Fisch) (g/Woche) Q1 < 0,27 Q2 = 0,27-0,43 Q3 = 0,44-0,72 Q4 = 0,73-1,09 Q5 ≥ 1,10	Schlaganfall gesamt RR = 1 RR = 0,76 (0,57-1,03) RR = 0,76 (0,58-0,98) RR = 0,93 (0,69-1,24) RR = 1,01 (0,75-1,33)	p = 0,36	Multivariates Modell: Alter, Energieaufnahme, Bildung, Rauchen, Alkoholkonsum, Diabetes, Bluthochdruck	- keine Zusammenhänge festgestellt

9 Fettkonsum und Prävention des Schlaganfalls

Kohortenstudien (EK IIb) - Fortsetzung

Autor, Jahr	Studientyp und -daten	Fälle	Geschlecht, Alter, Stichprobe	Abschätzung der Exposition	Anzahl Kategorien	RR Risiko, (95% CI)	Statistische Signifikanz	Adjustierung an Confounder	Anmerkungen, Besonderheiten
He et al. 2002	Health-Professionals Follow-up Study (HPFS) Follow-up: 12 Jahre (1986-1998)	608 Schlaganfälle: 377 ischämisch 106 hämorrhagisch 125 sonstige	Männer, 40-75 Jahre zu Beginn, n = 43671	Semiquantitativer Verzehrshäufigkeitsfragebogen	<u>Quintilen der langkettigen n-3 FA (g/d)</u> Q1 < 0,05 Q2 = 0,05- <0,2 Q3 = 0,2- <0,4 Q4 = 0,4- <0,6 Q5 ≥ 0,6	Schlaganfall gesamt/ischämisch/ hämorrhagisch 1 / 1 / 1 0,77 / 0,56 / 1,29 0,77 / 0,63 / 1,02 0,71 / 0,54 / 0,89 0,87 / 0,73 / 1,14	p = 0,71 / p = 0,73 / p = 0,87	Multivariates Modell: BMI, körperl. Aktivität, Bluthochdruck, Rauchen, Aspirin-, Multivitamineneinnahme, Aufnahme Fett, Energie, SFA, trans-FA, Alkohol, K ⁺ , Mg ²⁺ , Obst- und Gemüseverzehr, Hypercholesterolämie	- Differenzierung in Schlaganfallarten - Aspirin: kein Einfluss - für langkettige FA RR für ischäm. Schlaganfall in allen Quintilen reduziert (Ausnahme Q5 vs. Q1) - kein Zusammenhang zwischen Aufnahme langkettiger n-3 FA u. hämorrh. Schlaganfall

9 Fettkonsum und Prävention des Schlaganfalls

Kohortenstudien (EK IIb) - Fortsetzung

Autor, Jahr	Studientyp und -daten	Fälle	Geschlecht, Alter, Stichprobe	Abschätzung der Exposition	Anzahl Kategorien	RR Risiko, (95% CI)	Statistische Signifikanz	Adjustierung an Confounder	Anmerkungen, Besonderheiten
Iso et al. 2003	Kohorte aus verschiedenen; Regionen Follow-up: 14 J.	68 intraparenchymale hämorrhagische Schlaganfälle, 41 subarachnoidale Schlaganfälle, 166 ischämische Schlaganfälle, 20 sonstige	2269 Männer, 2506 Frauen; Alter 40-69 Jahre	24-h-Befragung	<u>Quartile</u> <u>Gesamtfett (g/d)</u> Q1=23,1 Q2=34,8 Q3=45,6 Q4=61,2 <u>SFA (g/d)</u> Q1=5,2 Q2=8,4 Q3=11,9 Q4=17,1 <u>MUFA (g/d)</u> Q1=8,0 Q2=13,1 Q3=18,1 Q4=25,3 <u>PUFA (g/d)</u> Q1=7,1 Q2=10,6 Q3=13,8 Q4=18,9 <u>n-6-FA (g/d)</u> Q1=4,4 Q2=7,0 Q3=9,3 Q4=13,2 <u>n-3-FA (g/d)</u> Q1=1,2 Q2=2,1 Q3=3,0 Q4=4,8 <u>Cholesteroll (mg/d)</u> Q1=98 Q2=191 Q3=318 Q4=507	Intraparenchymal hämorrh. Schlaganfall <u>Gesamtfett</u> RR=1 RR=1,10 RR=0,79 RR=0,46 <u>SFA</u> RR=1,0 (0,12-0,71) RR=0,77 (0,42-1,42) RR=0,66 (0,34-1,25) RR=0,30 (0,12-0,71) <u>MUFA</u> RR=1,0 RR=1,01 RR=0,79 RR=0,53 <u>PUFA</u> RR=1,0 RR=1,20 RR=0,70 RR=0,86 <u>n-6 FA</u> RR=1,0 RR=1,00 RR=0,52 RR=1,14 <u>n-3 FA</u> RR=1,0 RR=1,41 RR=0,88 RR=0,91 <u>Cholesteroll</u> RR=1,0 RR=0,98 RR=0,74 RR=0,71 Für alle anderen Schlaganfallarten	P=0,05 P=0,005 P=0,10 P=0,44 P=0,93 P=0,50 P=0,25 P< 0,05	Multivariates Modell; Alter, Geschlecht, Region, Energieaufnahme, BMI, Blutdruck, Diabetes, Serum-Cholesteroll, Glucosestoffwechsel, Rauchen, Alkoholaufnahme, menopausaler Status	Differenzierung in Schlaganfallarten • kein sig. Zusammenhang zw. Aufnahme Gesamtfett, SFA, MUFA, PUFA, trans-FA, Cholesteroll und Risiko für ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall

9 Fettkonsum und Prävention des Schlaganfalls

Kohortenstudien (EK IIb) - Fortsetzung

Autor, Jahr	Studientyp und -daten	Fälle	Geschlecht, Alter, Stichprobe	Abschätzung der Exposition	Anzahl Kategorien	RR Risiko, (95% CI)	Statistische Signifikanz	Adjustierung an Confounder	Anmerkungen, Besonderheiten
He et al. 2003	Health-Profession als Follow-up Study (HPFS) Follow-up: 14 Jahre (1986-2000)	725 Schlaganfälle: 455 ischämisch 125 hämorrhagisch 145 sonstige	Männer, 40-75 Jahre zu Beginn, n = 43732	Semiquantitativer Verzehrshäufigkeitsfragebogen	<u>Quintilen</u> <u>SFA (g/d)</u> Q1 = 17 Q2 = 21 Q3 = 24 Q4 = 26 Q5 = 31 <u>MUFA (g/d)</u> Q1 = 20 Q2 = 24 Q3 = 27 Q4 = 30 Q5 = 34 <u>PUFA (g/d)</u> Q1 = 10 Q2 = 11 Q3 = 13 Q4 = 14 Q5 = 17 <u>Cholesteroll (mg/d)</u> Q1 = 189 Q2 = 239 Q3 = 278 Q4 = 321 Q5 = 398 <u>Gesamtfett (g/d)</u> Q1 = 54 Q2 = 64 Q3 = 70 Q4 = 77 Q5 = 86	Ischäm. Schlaganfall Häorrh. Schlaganfall Ischäm. Schlaganfall Häorrh. Schlaganfall Ischäm. Schlaganfall Häorrh. Schlaganfall Ischäm. Schlaganfall Häorrh. Schlaganfall Ischäm. Schlaganfall Häorrh. Schlaganfall	P=0,59 P=0,85 P=0,83 P=0,62 P=0,25 P=0,75 P=0,63 P=0,39 P=0,77 P=0,83	Multivariates Modell; BMI, körperl. Aktivität, Bluthochdruck, Rauchen, Aspirin-, Multivamineinnahme, Aufnahme von Alkohol, Ballaststoffen, Vit. E, Kalium, Obst- und Gemüseverzehr, Energie, Hypercholesterolämie	- Differenzierung in Schlaganfallarten • kein sig. Zusammenhang zw. Aufnahme von Gesamtfett, SFA, MUFA, PUFA, trans-FA, Cholesteroll und Risiko für ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall

9 Fettkonsum und Prävention des Schlaganfalls

Kohortenstudien (EK IIb) - Fortsetzung

Autor, Jahr	Studientyp und -daten	Fälle	Geschlecht, Alter, Stichprobe	Abschätzung der Exposition	Anzahl Kategorien	RR Risiko, (95% CI)	Statistische Signifikanz	Adjustierung an Confounder	Anmerkungen, Besonderheiten
Sauvaget et al. 2004	Kohorte der Adult Health Study (AHS) Follow-up: 17 Jahre (1984-2001)	90 letale Schlaganfälle, davon 60 hämorrhagisch	1436 Männer, 2295 Frauen, Alter Ø 57 Jahre (35-89)	1-Tag-Verzehrsprotokoll	<u>Tertilen Gesamtfett (g/d)</u> T1 = 27 T2 = 47 T3 = 76 <u>tierisches Fett (g/d)</u> T1 = 9 T2 = 20 T3 = 37 <u>Cholesterol (mg/d)</u> T1 = 152 T2 = 357 T3 = 624 <u>SFA (g/d)</u> T1=7 T2=12 T3=21 <u>MUFA (g/d)</u> T1=8 T2=16 T3=27 <u>PUFA (g/d)</u> T1=26 T2=20 T3=14	<u>Gesamtfett</u> RR = 1 RR = 0,98 (0,53-1,80) RR = 0,75 (0,37-1,54) <u>tierisches Fett</u> RR=1 RR=0,49 (0,26-0,90) RR=0,34 (0,16-0,73) <u>Cholesterol</u> RR=1 RR=0,57 (0,31-1,05) RR=0,34 (0,16-0,70) <u>SFA</u> RR=1 RR=0,85 (0,46-1,54) RR=0,58 (0,28-1,20) <u>MUFA</u> RR=1 RR=0,96 (0,51-0,90) RR=0,90 (0,45-1,82) <u>PUFA</u> RR=1 RR=0,88 (0,48-1,63) RR=0,68 (0,34-1,36)	P=0,46 P=0,002 P=0,0023 P=0,1449 P=0,7790 P=0,2814	Multivariates Modell: Rauchen, Trinkgewohnheiten, BMI, Bluthochdruck, Diabetes, Obst-, Gemüseverzehr, Ernährungsstatus, Lymphozytenzahl, Cholesterolspiegel, Energieaufnahme, Gewicht	hohe Aufnahme von tierischem Fett u. Cholesterol ist assoziiert mit geringem Risiko für zerebralen Infarkt in Japan (Konsum tier. Produkte ist niedriger als in westl. Ländern)

Fall-Kontroll-Studien (EK IIIb)

Autor, Jahr	Studientyp und -daten	Fälle/Kontrollen	Geschlecht, Alter Stichprobe	Abschätzung der Exposition	Anzahl Kategorien	Odd Ratio, (95% CI)	Statistische Signifikanz	Adjustierung an Confounder	Anmerkungen, Besonderheiten
Caicoya 2002	Fall-Kontroll-Studie	440 Schlaganfall-Patienten 473 Kontrollen Spanien: Bevölkerungsgruppe mit hohem Fischverzehr und hoher Schlaganfallinzidenz	Frauen (Ø 70 Jahre) u. Männer (Ø 68 Jahre) (40-85 Jahre), n = 913	Verzehrs-häufigkeitsfragebogen	n-3 FA (mg/d) <u>Quintile:</u> Q1 = 115 Q2 = 116-319 Q3 = 320-659 Q4 = 659	Schlaganfall: 1 1,14 (0,60-1,88) 1,37 (0,91-2,20) 1,76 (0,96-3,26) Hirnfarkt: Q4 vs. Q1 1,89 (0,95-3,75)	Borderline sig. Borderline sig.	Multivariates Modell: Alter Geschlecht, Bluthochdruck, Alkohol, KHK, AVK, Energieaufnahme	- mangelnde Klassifikation bei Ernährungsfragebogen - Response in Kontrollgruppe schlecht - geringe Anzahl Personen in Kategorien (aber: Fallzahl wurde vorher geschätzt) - Störfaktoren (z. B. Homocystein) evtl. nicht erfasst

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

H. Boeing und A. Schienkiewitz

10.1 Einleitung

Krebserkrankungen als typische Erkrankungen des höheren Alters haben einen wichtigen Anteil an der Sterblichkeit und stellen einen zahlenmäßig großen Teil der Neuerkrankungen dar. In Deutschland können ca. 25 % aller Todesursachen auf Krebserkrankungen zurückgeführt werden und es gibt ca. 400 000 Neuerkrankungen an Krebs pro Jahr (RKI 2004).

Kürzlich wurde von der WHO der Stand der Krebsursachenforschung zusammengefasst (WHO 2003). Danach gibt es im Wesentlichen zwei quantitativ wichtige Faktoren mit Einfluss auf das Krebsaufkommen: Rauchen und Ernährung sind jeweils für ca. 30 % der Erkrankungen verantwortlich. Infektionen folgen mit 18 %. Vererbungsfaktoren machen ca. 4 % und Alkohol rund 3 % aus. Weitere 4 % entfallen auf die Umwelt und für ca. 5 bis 6 % der Erkrankungen sind berufliche Faktoren verantwortlich. Der Einfluss der anderen Faktoren ist nicht näher beziffert worden. Diese allgemeine Abschätzung der Gewichtung einzelner Faktoren für das Krebsaufkommen variiert bei einzelnen Krebslokalisationen stark. Da bei jeder Krebslokalisation jeweils verschiedene ätiologische Mechanismen diskutiert werden, sind Art und Einfluss der Faktoren auf das Krankheitsbild unterschiedlich. Die Krebslokalisationen im Oro-Gastro-Intestinalbereich (Mund, Rachenraum, Speiseröhre, Magen, Kolorektum) besitzen einen starken Ernährungsbezug.

Zu den Ernährungsfaktoren, die das Risiko von mehreren Krebslokalisationen beeinflussen und einen bedeutsamen Einfluss auf das Krebsaufkommen haben können, gehören Obst und Gemüse, Fleisch und Fleischwaren und Alkohol (Kluge & Boeing 2004).

10.2 Personen mit einem erhöhten Risiko für Krebserkrankungen

Zu den Personen mit einem erhöhten Risiko für Krebserkrankungen zählen sowohl diejenigen, die von ihrem Lebensstil und ihrer Ernährungsweise her ein erhöhtes Krebsrisiko besitzen als auch diejenigen, die genetisch vorbelastet sind. Die genetische Vorbelastung wird mangels systematischer genetischer Erkenntnisse auch heute noch über die Familienanamnese ermittelt. Bei einer Auswertung von Zwillingsstudien lag der genetische Einfluss bei 11 der untersuchten Krebserkrankungen bei durchschnittlich 24 %, der Einfluss von Gen-Umweltinteraktionen bei 7,5 % und der Umwelteinfluss bei 68,5 % mit sehr unterschiedlichen Schätzungen für die einzelnen Organe (Lichtenstein et al. 2000).

Vielen Krebserkrankungen gehen so genannte präkanzeröse Läsionen und andere Erkrankungen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko voraus. Gemeinsam sind diesen Vorerkrankungen chronische Entzündungsprozesse und eine erhöhte Zellproliferationsrate (Thun et al. 2004). Zu den Erkrankungen mit einem erhöhten Krebsrisiko zählen u. a. Leucoplakien im Mundbereich (Rhodus 2005), Barrett's Syndrom im Ösophagus (Flejou 2005), chronische Atrophie im Magen (Faraji & Frank 2002), adenomatöse Polypen im Dickdarm (Kronborg 2004) und Hyperplasie der Prostata (Bostwick et al. 1992). Diese Vorerkrankungen sind teilweise Ziele von Interventionsstudien, um in kurzer Zeit bei Risikopersonen die Wirkung einer Veränderung in der Ernährung abschätzen zu können.

10.3 Welche Bedeutung hat der Fettkonsum für das Krebsrisiko?

10.3.1 Wirkungsmechanismen von Fettsäuren mit potenzieller Relevanz für Krebserkrankungen

Krebs entsteht nach heutiger Vorstellung durch die Entartung einer einzigen Zelle, der es gelungen ist, Zellklone unlimitierten Wachstums zu bilden und fremdes Gewebe zu infiltrieren (WHO 2003). Die Entartung beruht auf chromosomalen Veränderungen, die insbesondere die Gene der Signaltransduktion, der Zellteilung, und der Integrität der genetischen Information betrifft. Die meisten Krebserkrankungen benötigen für ihr Entstehen mehrere chromosomale Veränderungen. Viele der im Körper ablaufenden Stoffwechselvorgänge generieren Substanzen, die direkt oder indirekt solche Genveränderungen hervorrufen können. Daneben enthält die Nahrung prokarzinogene und manchmal auch karzinogene Substanzen, die direkt aus den Lebensmitteln stammen (Ames & Gold 1997) oder durch deren Zubereitung entstehen (Cross & Sinha 2004). Für die Krebsentstehung sind neben anderen auch die Stoffwechselwege bedeutsam, die die Ausscheidung von alimentär aufgenommenen und aus Stoffwechselvorgängen entstehenden Substanzen vornehmen. Der Entstehung von alkylierenden, hochaktiven Substanzen mit dem Potenzial einer Veränderung am Chromosom wird im Körper im Wesentlichen auf zweierlei Art gegengesteuert. Zum einen gibt es zahlreiche Substanzen, die Einfluss auf diese Stoffwechselwege nehmen, so dass alkylierende Substanzen unschädlich gemacht oder die Stoffwechselwege in Richtung einer unschädlichen Substanzbildung verändert werden. Zum anderen gibt es einen effizienten Reparaturmechanismus für die chromosomalen Schädigungen, bevor sie manifest werden. Weiterhin ist davon auszugehen, dass die klonale Expansion der Zellen durch die Stoffwechselsituation und exogene Faktoren beeinflusst wird. Ernährungsfaktoren sind daher auf allen Ebenen des Krebsgeschehens beteiligt, da sie diese Mechanismen mit beeinflussen. Auch nicht unmittelbar mit dem Krebsgeschehen in Verbindung stehende Ernährungsfaktoren können das Krebsrisiko beeinflussen, indem sie die Stoffwechselvorgänge verändern und damit die Balance von positiven und negativen Stoffwechselvorgängen verschieben.

Die langfristige Balance von für das Krebsgeschehen positiven und negativen Stoffwechselfvorgängen scheint daher für das individuelle Krebsrisiko entscheidend zu sein. Dazu kommt noch ein genetischer Faktor, der auch als Suszeptibilität bezeichnet wird, und sowohl die vererbte Vorschädigung als auch den modifizierenden Einfluss der genetischen Varianten auf die Umweltfaktoren beschreibt. Ebenso gibt es einen Zufallsfaktor, der bei gleichem Verhalten und genetischer Suszeptibilität den Ausbruch der Erkrankung determiniert.

Die tumorfördernden Eigenschaften von Fettsäuren wurden in zahlreichen Tierexperimenten untersucht. Bei Ratten- und Mäuseexperimenten konnte hinsichtlich der Fettwirkung bei Brustdrüsenkrebs zum einen ein eigenständiger Fetteffekt unabhängig von der Energie (Freedman et al. 1990) und zum anderen eine Erhöhung der Tumorzinzidenz bei gesättigten und n-6 Fettsäuren beobachtet werden (Fay et al. 1997). Während MUFA keine Auswirkung auf die Tumorentstehung hatten, zeigten n-3 Fettsäuren einen geringen schützenden Effekt. Im Rahmen der experimentellen Kolonkarzinogenese konnte festgestellt werden, dass ein erhöhter Fettgehalt in der Tiernahrung mit einer gesteigerten Tumorentstehung einhergeht, bevorzugt in der Postinitiationsphase (Lipkin et al. 1999). Bei der Verwendung von Fischölen und von Olivenöl wurde ein solcher Effekt nicht festgestellt. Als wesentliche Mechanismen der Fettwirkung werden die erhöhte Ausschüttung von Gallensäuren und die Bildung von sekundären Gallensäuren bei einer Erhöhung des Fettanteils der Nahrung genannt; bei Fischölen wird die günstige Wirkung durch die partielle Verdrängung von LA und AA in den Membranen durch DHA und EPA mit ihren metabolischen Folgen auf die Aktivität der Cyclooxygenasen, Lipoxygenasen und Monooxygenasen genannt. Beim Prostatakarzinom besteht die Schwierigkeit, ein geeignetes Tiermodell zu entwickeln, da Nagetiere eine andere Anatomie der Prostata besitzen als Menschen (Kolonel 2001). In Tierexperimenten gab es bezüglich der Fettwirkung sowohl Resultate, die eine Steigerung der Tumorzinzidenz mit steigendem Fettgehalt der Nahrung stützen, als auch Ergebnisse, die keine Steigerung beobachten konnten.

Derzeit wird insbesondere die Rolle der PUFA, die von der als essenziell eingestuften Linolensäure (18:2 n-6) oder der α -Linolensäure (18:3 n-3) ausgehen, für das Krebsrisiko untersucht. Die langkettigen Fettsäuren der n-6 Klasse und die aus diesen langkettigen Fettsäuren abgeleiteten Prostaglandine (E2) besitzen tumorstimulierende Eigenschaften in experimentellen Modellen, während die EPA und DHA und deren Prostaglandinabkömmlinge (E3) Tumorzellwachstum hemmen. Derzeit ist unklar, ob jede Fettsäureklasse einzeln oder in ihrem Verhältnis betrachtet werden soll, da beide Fettsäureklassen um Enzymsysteme konkurrieren und sich gegenseitig im Stoffwechsel kontrollieren.

Zusätzlich zu diesen Mechanismen wird darauf hingewiesen, dass die Oxidation von ungesättigten Fettsäuren zur Bildung von Lipid-Radikalen und Hydroperoxyden führen kann, die die DNA schädigen können. Ebenso wird angeführt, dass ungesättigte Fettsäuren die Zellkommunikation einschränken und Fettsäuren sowohl die Immunantwort steuern als auch die Spiegel der Sexualhormone beeinflussen (Lipkin et al. 1999).

Es gibt außerdem Hinweise, dass das Brustkrebsrisiko im Erwachsenenalter vom Hormon- und Ernährungsstatus während der Zeitperiode der Entwicklung der Brustdrüse in der jugendlichen Wachstumsphase bestimmt wird (Colditz & Frazier 1995). MUFA weisen auf einen menarcheverzögernden und somit möglicherweise auf einen das Brustkrebsrisiko senkenden Effekt hin (Koo et al. 2002).

Weiterhin ist zu beachten, dass jede Fettsäure einzeln oder im Verbund mit bzw. im Verhältnis zu anderen Fettsäuren wirksam sein kann. Daher spielen in der Auswertung von Studien nicht nur die einzelnen Fettsäurefraktionen eine Rolle, sondern auch deren Mengenverhältnis. Bekannte Beispiele sind das Verhältnis von PUFA zu SFA (P:S-Quotient), das Verhältnis von MUFA zu PUFA und das Verhältnis von n-6 zu n-3 Fettsäuren.

Leider lassen sich die Berechnungen der Nährstoffaufnahmen nicht vom Lebensmittelverzehr separieren. Es ist daher nicht möglich, die Risikoveränderung bei veränderter Fettaufnahme von der Veränderung in der Aufnahme von bestimmten Lebensmittelgruppen zu trennen, z. B. von SFA und der Aufnahme von tierischen Lebensmitteln. Teilweise ist die Aufteilung der Fettzufuhr in die Fettquellen tierisch und pflanzlich auch ein in Studien verwendetes Ordnungskriterium. Bei bestimmten Lebensmittelgruppen wie z. B. Fleischwaren, die auf Grund anderer Inhaltstoffe als Fettsäuren als Risikofaktoren für Krebserkrankungen untersucht werden, ist in Beobachtungsstudien nur bei guter Messung jeder Variable und komplexer statistischer Modellbildung eine differenzierte Trennung der Nährstoffeffekte von den Lebensmittelverzehrseffekten möglich.

Die Diskussion über den Nährstoff Fett bei der Entstehung von Krebserkrankungen wird seit Langem auch in Abhängigkeit von der Energiezufuhr gesehen, die stark von Fett geprägt ist. Bei der Energie spielen Überlegungen eine Rolle, ob ein in Tierexperimenten beobachteter Zusammenhang zwischen Energierestriktion und gesenktem Tumoraufkommen (Dirx et al. 2003b; Hursting et al. 2003) auch auf den Menschen übertragbar ist. Da eine Energierestriktion beim Menschen auf Grund der allgemeinen Verfügbarkeit von Nahrungsenergie nicht der Regelfall ist, sind Studien zur Auswirkung einer langfristigen Energierestriktion beim Menschen nicht verfügbar. In einigen Regionen auftretende Hungerperioden, wie z. B. in Rotterdam im 2. Weltkrieg, wurden daraufhin untersucht, ob sie Auswirkungen auf Krebs-

erkrankungen hatten (Dirx et al. 2003a; Dirx et al. 2001; Frankel et al. 1998). Die dabei erarbeiteten empirischen Daten zur Krebsinzidenz und -mortalität in diesen betroffenen Gruppen sind jedoch nicht eindeutig zu interpretieren und lassen einen großen eigenständigen Effekt der Energierestriktion nicht erkennen, v. a. weil eine Hungersituation mit vielen anderen negativen Gesundheitseffekten verbunden ist. Andere Überlegungen sehen die Energie immer wieder als Studiengegenstand mit dem Ziel, den Energieeffekt von dem Effekt eines Nährstoffs wie Fett zu trennen. Jedoch dominiert heute die Auffassung, dass die Energieaufnahme nur im Rahmen der Energiebilanz interpretierbar ist und damit die Entwicklung des Körpergewichts die angemessene Messgröße für eine über den Bedarf hinausgehende Energiezufuhr darstellt. Nach der IARC-Evaluierung von 2002 sind folgende Krebslokalisationen mit Übergewicht assoziiert: Darmkrebs, postmenopausaler Brustkrebs, Gebärmutterkrebs, Nierenkrebs und Adenokarzinome der Speiseröhre (IARC 2002). Damit sind diese Karzinomlokalisationen mit einer positiven Energiebilanz und ihren metabolischen Folgen assoziiert. Beim Schilddrüsenkrebs gibt es konsistent eine geringe Risikoerhöhung, bei Prostatakarzinom und Lungenkarzinom ist die Datenlage unklar.

10.3.2 Nahrungsfett und -fettsäuren und primäre Prävention der Krebserkrankungen

10.3.2.1 Gesamtfett

Kolonrektumkrebs

Der WCRF-Bericht von 1997 hat die Beziehung zwischen der Fettaufnahme und dem Risiko für Krebs im Kolonrektum als möglich eingestuft (WCRF 1997, EK IV). In Kohortenstudien gab es bis auf die Nurses' Health Study (Willett et al. 1990, EK IIb) keine signifikanten Risikobeziehungen zwischen der Fettaufnahme und dem kolorektalen Karzinom (Bostick et al. 1994, Giovannucci et al. 1994, Goldbohm et al. 1994, Gaard et al. 1996, Kato et al. 1997, Jarvinen et al. 2001, EK IIb). Auch eine Nachbeobachtung von Interventionsstudien mit Nährstoffsupplementen wie der ATBC-Studie (Pietinen et al. 1999, EK IIb) und der Womens' Health Study ergaben keinen Hinweis auf Fett als Risikofaktor (Lin et al. 2004, EK IIb). Ebenso ergab eine Meta-Analyse von 13 Fall-Kontroll-Studien von 1997 keinen von der Gesamtenergieaufnahme unabhängigen Effekt des Fettverzehrs auf das Dickdarmkrebsrisiko (Howe et al. 1997, EK IIIa). Nachfolgende Fall-Kontroll-Studien, die auf Grund ihrer angemessenen Fallzahl einen guten Beitrag zur Thematik liefern, brachten auch keine anderen Ergebnisse: Slattery et al. 1997, Ghadirian et al. 1997, Mao et al. 2003, Satia-Abouta et al. 2004 (EK IIIb). Neben Risikoanalysen mit dem kolorektalen Karzinom als Endpunkt wurde auch untersucht, ob die Fettaufnahme mit der Rekurrenz von Darmpolypen nach Polypektomie assoziiert ist. Eine Absenkung des Fettanteils in der Ernährung um 9,7 % zusammen mit einer Erhöhung sowohl der Gemüse- und Obstzufuhr als auch des Ballaststoffanteils hatte keinen Einfluss auf die Rezidivrate von kolorektalen Adenomen (Schatzkin & Lanza 2002, EK Ib).

Lungenkrebs

Die Rolle der Fettzufuhr für das Lungenkrebsrisiko wird vom WCRF als möglich bewertet (WCRF 1997, EK IV). Eine meta-analytische Auswertung von 8 Kohortenstudien zeigte jedoch keinen Zusammenhang zwischen Fettverzehr und Lungenkrebsrisiko (Smith-Warner et al. 2002, EK IIa).

Blasenkrebs

Der WCRF-Bericht hat die Evidenz bezüglich des Gesamtfettverzehrs als Risikofaktor für Blasenkrebs als unzureichend eingestuft (WCRF 1997, EK IV). Während sich in einer Meta-Analyse von 7 Fall-Kontroll-Studien eine Steigerung des Blasenkrebsrisikos bei hohem Fettverzehr gegenüber niedrigem Fettverzehr um 45 % zeigte, wurde in der einzigen dort untersuchten Kohortenstudie zu dieser Thematik keine derartige Beziehung gefunden (Steinmaus et al. 2000, EK IIIa). Auch in einer der Meta-Analyse folgenden prospektiven Studie bei Männern wurde kein erhöhtes Risiko durch einen hohen Fettverzehr (88,5 g/d in der höchsten Quintile vs. 53,4 g/d in der untersten Quintile) gefunden (Michaud et al. 2000, EK IIb). Eine krankenhausbasierte Fall-Kontroll-Studie aus Japan zeigte eine inverse Risikobeziehung zwischen Fettaufnahme und Blasenkrebs (Wakai et al. 2000, EK IIIb).

Pankreaskrebs

Für die Beziehung zwischen Fettaufnahme und Pankreaskarzinomrisiko gibt es nur wenige Befunde. Die Ergebnisse aus Fall-Kontroll-Studien (Farrow & Davis 1990, Ghadirian et al. 1991, Ji et al. 1995, Kalapothaki et al. 1993, Lyon et al. 1993, Olsen et al. 1991, Zatonski et al. 1991, EK IIIb) sind bis auf die Studien von Ghadirian et al. (positive Beziehung) und Ji et al. (inverse Beziehung bei Männern) einheitlich in dem Befund, dass keine Beziehung besteht. Die Kohortenstudien (Michaud et al. 2003, Stolzenberg-Solomon et al. 2002, EK IIb) ergaben keine Risikobeziehung zwischen Fettaufnahme und Pankreaskrebs.

Brustkrebs

Eine Beziehung zwischen Fettaufnahme und Brustkrebsrisiko hat der WCRF-Bericht als möglich klassifiziert (WCRF 1997, EK IV). Es gibt mehrere Meta-Analysen zur Beziehung zwischen Fettaufnahme und Brustkrebs. In den 90er Jahren wurde je eine Meta-Analyse zu Fall-Kontroll- und Kohortenstudien publiziert. In der Meta-Analyse der Fall-Kontroll-Studien von Howe et al. (1990, EK IIIa) war die energieadjustierte Fettzufuhr ein risikoerhöhender Faktor (postmenopausalen Frauen: RR = 1,48; $p < 0,0001$). In der Meta-Analyse von Hunter et al. (1996, EK IIa) von 7 prospektiven Kohortenstudien war – auch unter Berücksichtigung extremer Aufnahmen von 45 Energie% und mehr aus Fett – kein Effekt der Gesamtfettaufnahme auf das Brustkrebsrisiko sichtbar. Eine gepoolte Auswertung von 8 Kohortenstudien

zeigte insgesamt keine Assoziation zwischen dem Brustkrebsrisiko und dem Gesamtfettverzehr (Smith-Warner et al. 2001, EK IIa). Dieses Ergebnis konnte in nachfolgenden Analysen der in der gepoolten Auswertung einbezogenen Kohorten weiter bestätigt werden. In der Netherlands Cohort Study sowie in der Nurses' Health Study und der Singapore Chinese Health Study war auch bei verlängerter Nachbeobachtung und erhöhter Fallzahl die energieadjustierte Gesamtfettzufuhr kein Risiko beeinflussender Faktor (Voorrips et al. 2002, Byrne et al. 2002, Gago-Dominguez et al. 2003, EK IIb). In einer Meta-Analyse von Boyd et al. (2003, EK IIa/IIIa) zeigte sich übereinstimmend bei der Analyse von 14 Kohorten- und 31 Fall-Kontroll-Studien in der Gruppe mit der jeweils höchsten im Vergleich zur jeweils niedrigsten Fettaufnahme ein um 13 % höheres Brustkrebsrisiko. Bestätigt wurde dies durch die separaten Risikoschätzungen für Kohorten- (11 %) bzw. Fall-Kontroll-Studien (14 %). Diese beiden Schätzungen verfehlten knapp das Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$. Weitere Kohortenstudien wie die von Horn-Ross et al. (2002, EK IIb), Sieri et al. (2002, EK IIb) und Wirfält et al. (2002, EK IIb), die noch nicht in der Meta-Analyse von Boyd et al. berücksichtigt wurden, zeigten jeweils unterschiedliche Effekte. Horn-Ross et al. (2002, EK IIb) fanden keinen Effekt von Fett auf das Brustkrebsrisiko in der California Teachers Study. Wirfält et al. (2002, EK IIb) berichteten für den Malmö-Teil der EPIC-Studie von einem positiven Trend für den relativen Fettanteil. Sieri et al. (2002, EK IIb) fanden in einer kleinen Kohorte mit 56 Erkrankungsfällen in Norditalien einen signifikanten Effekt ($p=0,005$) für Gesamtfett. Eine tägliche Fettaufnahme zwischen 63 g und 147 g war im Vergleich zur Aufnahme von weniger als 54 g Fett mit einem relativen Risiko von 3,47 (95 % CI: 1,43 - 8,44) verbunden. In einer nachfolgenden Auswertung von Fettsäureprofilen im Malmö-Teil der EPIC-Studie ergaben sich keine weiteren Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Fettaufnahme und Brustkrebsrisiko (Wirfält et al. 2004, EK IIb).

Eine Auswertung des Fragebogens zur Lebensmittelaufnahme während der Schulzeit (Alter: 12 bis 18 Jahre) in der Nurses' Health Study II ergab keine Hinweise darauf, dass die Fettaufnahme im Jugendalter mit dem Brustkrebsrisiko assoziiert ist (Frazier et al. 2004, EK IIb).

Endometriumkrebs

Im WCRF-Bericht wird die Datenlage im Hinblick auf die Fettzufuhr und das Risiko für Endometriumkrebs als unzureichend bewertet (WCRF 1997, EK IV). Für diese Krebsform liegen nur vereinzelt Studien zur Beziehung zur Fettzufuhr vor, die sowohl Fall-Kontroll-Studien (Goodman et al. 1997, Littman et al. 2001, McCann et al. 2000, Petridou et al. 2002, EK IIIb) als auch eine Kohortenstudie (Jain et al. 2000, EK IIb) umfassen. In der National Breast Cancer Screening Kohorte war der Fettverzehr nicht mit dem Endometriumkarzinomrisiko assoziiert (Jain et al. 2000, EK IIb). Die älteren Fall-Kontroll-Studien berichten teilweise von einer Risikoerhöhung mit steigendem Fettanteil in der Ernährung (Goodman et al. 1997, Litt-

man et al. 2001, EK IIIb), die neueren Studien demgegenüber nicht (McCann et al. 2000, EK IIIb; Petridou et al. 2002, EK IIIb). Die Risikoerhöhung bei Goodman et al. (1997, EK IIIb) war nach Energieadjustierung nicht mehr signifikant.

Ovarialkrebs

Für einen Zusammenhang zwischen Fettverzehr und Ovarialkrebs ist die Evidenz laut WCRF-Bericht nur unzureichend (WCRF 1997, EK IV). Eine Meta-Analyse von Studien (4 Fall-Kontroll-Studien, 1 Kohortenstudie) zu Fettverzehr und Ovarialkrebsrisiko ergab, dass ein hoher Gesamtfettverzehr mit einem um 24 % erhöhten Risiko für maligne Tumore der Eierstöcke assoziiert ist (Huncharek & Kupelnick 2001, EK IIIa). Allerdings ist anzumerken, dass sich in der einzigen in die Meta-Analyse einbezogenen Kohortenstudie (Kushi et al. 1999, EK IIb) kein erhöhtes Risiko zeigte – im Gegensatz zu den überwiegend signifikanten Befunden aus Fall-Kontroll-Studien. Eine nach der Veröffentlichung der Meta-Analyse publizierte Studie der Nurses' Health Study ergab ebenfalls keine Beziehung zwischen der Menge des Fettverzehrs bzw. dem Fettsäurenmuster und dem Risiko maligner Tumore der Eierstöcke (Bertone et al. 2002, EK IIb). Auch in einer kürzlich publizierten Fall-Kontroll-Studie aus China erhöhte sich das Ovarialkrebsrisiko um das 2,17-fache bei einem Anstieg der Fettaufnahme von 43 auf 70 g/d (Zhang et al. 2004, EK IIIb). Eine andere Fall-Kontroll-Studie aus Kanada wiederum ergab keine Risikobeziehung (Pan et al. 2004, EK IIIb).

Prostatakrebs

Eine Beziehung zwischen Fettaufnahme und Prostatakrebs ist nach Angaben des WCRF möglich (WCRF 1997, EK IV). Kolonel (2001, EK IV) publizierte eine ausführliche Zusammenfassung der bisher durchgeführten Studien zu Fett und Prostatakrebsrisiko. Demnach wurde zwar in einigen Fall-Kontroll-Studien bei hohem Verzehr an Gesamtfett (energieadjustiert) sowie bei einem hohen Anteil an SFA in der Nahrung ein signifikant höheres Prostatakarzinomrisiko beobachtet, aber dennoch sind die Ergebnisse insgesamt sehr uneinheitlich. Eine weitere Meta-Analyse mit insgesamt 29 Studien wurde kürzlich publiziert (Dennis et al. 2004, EK IIa). Die Autoren konstatierten eine hohe Heterogenität zwischen den Studien und deren Resultaten. Die Meta-Analyse mit den 15 Studien zur Gesamtfettaufnahme ergab Hinweise, dass mit einer hohen Fettaufnahme das Krebsrisiko ansteigt. Die dabei einbezogenen 4 Kohortenstudien ergaben keine Risikoerhöhung (Dennis et al. 2004, EK IIa). Auch eine nicht in der Meta-Analyse aufgeführte Kohortenstudie mit 68 Erkrankungsfällen unter 444 Personen aus der Baltimore Longitudinal Study of Aging ergab keine Risikobeziehung (Hsieh et al. 2003, EK IIb). Diese Studie hat neben der geringen Fallzahl den Nachteil, auch bereits erkrankte Personen in die Analyse einbezogen zu haben.

*Es gibt nach den vorliegenden Daten nur wenige Anhaltspunkte, dass der für das Körpergewicht und/oder die Energie kontrollierte Fettverzehr am Krebsaufkommen wesentlich beteiligt ist. Somit ist die Empfehlung eines reduzierten Fettverzehrs zur Krebsprävention nicht gerechtfertigt. Die Datenbasis für diese Schlussfolgerung ist mit den vorliegenden Studien der EK II als gut zu bezeichnen. Überzeugende Evidenz zur Prävention von Krebserkrankungen liegt auf Grund des IARC-Expertenberichts für das Körpergewicht vor. Die Evidenz dafür, dass das Krebsrisiko durch eine Reduktion der Fettaufnahme **nicht** gesenkt werden kann, ist **wahrscheinlich**.*

10.3.2.2 Gesättigte Fettsäuren

Kolonrektumkrebs

Der WCRF schlussfolgert aus den bis 1997 vorliegenden Studien, dass SFA/tierisches Fett möglicherweise das Kolonrektumkrebsrisiko beeinflusst (WCRF 1997, EK IV). Die zusammenfassende Auswertung von 13 Fall-Kontroll-Studien durch Howe et al. (1997, EK IIIa) ergab keine konsistenten Hinweise, dass die Aufnahme von SFA mit dem Risiko eines kolorektalen Karzinoms assoziiert ist. Auch die Auswertung nachfolgender Fall-Kontroll-Studien ergab keine konsistenten Hinweise auf eine Assoziation zwischen der Aufnahme gesättigter Fette und dem Risiko eines kolorektalen Karzinoms: Slattery et al. 1997, Ghadirian et al. 1997, Franceschi et al. 1998, Nkondjock et al. 2003a, Satia-Abouta et al. 2004 (EK IIIb). Von den Kohortenstudien zeigte nur die Auswertung der Nurses' Health Study von Willett et al. (1990, EK IIb) eine positive Assoziation mit der Aufnahme von SFA, die Auswertung anderer Kohortenstudien nicht (Giovannucci et al. 1994, Bostick et al. 1994, Goldbohm et al. 1994, Gaard et al. 1996, Kato et al. 1997, Pietinen et al. 1999, Jarvinen et al. 2001, Lin et al. 2004, Kojima et al. 2005, EK IIb). In einem Review von 2003 (Nkondjock et al. 2003b, EK IV) wurden die gesättigten Fettsäuren im Hinblick auf ihre Kettenlänge untersucht. Dabei zeigte eine hohe Konzentration kurzkettiger Fettsäuren wie Buttersäure eine protektive Wirkung, mittelkettige Fettsäuren dagegen erhöhen das Risiko für kolorektale Karzinome. Langkettige Fettsäuren scheinen nicht mit dem Krebsrisiko assoziiert zu sein.

Lungenkrebs

Der WCRF-Bericht hat den Evidenzgrad für eine Risikoerhöhung durch SFA/tierisches Fett als möglich eingestuft (WCRF 1997, EK IV). Eine aktuellere Meta-Analyse mit 8 Kohortenstudien konnte keinen Zusammenhang zwischen der Aufnahme von SFA und Lungenkrebsrisiko zeigen (Smith-Warner et al. 2002, EK IIa).

Blasenkrebs

In der Auswertung der Health Professional Follow-up Study mit 320 inzidenten Erkrankungsfällen von Blasenkrebs während der 12-jährigen Nachbeobachtung konnte keine Assoziation zwischen der Aufnahme von SFA und dem Erkrankungsrisiko beobachtet werden (Michaud et al. 2000, EK IIb). Wakai et al. (2000, EK IIIb) berichten von einer signifikant inversen Beziehung in ihrer krankenhausbasierten Fall-Kontroll-Studie.

Pankreaskrebs

Der WCRF-Bericht hat bei dieser Krebsform keinen Evidenzgrad für den Zusammenhang mit SFA/tierischem Fett genannt (WCRF 1997, EK IV). Die Untersuchung der Daten aus der Nachbeobachtung der finnischen Interventionsstudie ATBC bei Rauchern ergab, dass mit steigender Aufnahme von SFA eine im Trend über die Kategorien (Quintile) signifikante Risikoerhöhung verbunden war (Stolzenberg-Solomon et al. 2002, EK IIb). Eine solche Beziehung konnte in der Nurses' Health Study nicht bestätigt werden (Michaud et al. 2003, EK IIb). Auch in Fall-Kontroll-Studien ergab sich gelegentlich eine Risikoerhöhung in Verbindung mit der erhöhten Aufnahme von SFA (mittlere tägliche Aufnahme in Quartile 4: 79 g vs. Quartile 1: 19 g) (Ghadirian et al. 1991, EK IIIb) oder tierischen Lebensmitteln (Lyon et al. 1993, EK IIIb). Dieser Befund wurde in anderen Fall-Kontroll-Studien nicht beobachtet (Farrow & Davis 1990, Kalapothaki et al. 1993, Olsen et al. 1991, Zatonski et al. 1991, EK IIIb).

Brustkrebs

Eine Risikoerhöhung durch SFA/tierisches Fett hat der WCRF als möglich eingestuft (WCRF 1997, EK IV). Howe et al. (1990, EK IIIa) berichteten aus ihrer Meta-Analyse der Fall-Kontroll-Studien von einem erhöhten Brustkrebsrisiko bei erhöhter SFA-Zufuhr. Zwischen dem Brustkrebsrisiko und der Aufnahme von SFA zeigte eine gepoolte Analyse von 8 Kohortenstudien keine Assoziation. Ein isokalorischer Austausch (entsprechend 5 % der Gesamtenergie) von Kohlenhydraten gegen SFA resultierte in einer signifikanten Risikozunahme von 9 % (Smith-Warner et al. 2001, EK IIa).

Im englischen Teil der EPIC-Studie (Bingham et al. 2003, EK IIb), aber nicht in der schwedischen EPIC-Kohorte (Wirfält et al. 2002, EK IIb) wurde eine Risikoerhöhung in Verbindung mit SFA (Bingham: Quintile 5: 34 g/Tag vs. Quintile 1: 11 g/d; Wirfält: Quintile 5: 53 g/d vs. Quintile 1: 28 g/d) beobachtet. In einer Meta-Analyse von Boyd et al. (2003, EK IIa/IIIa) zeigte sich übereinstimmend bei gemeinsamer Analyse von 12 Kohorten- und 23 Fall-Kontroll-Studien ebenfalls ein signifikant um 19 % erhöhtes Krebsrisiko durch SFA. Weitere Kohortenstudien, die noch nicht in der Meta-Analyse von Boyd et al. berücksichtigt wurden, wie die von Horn-Ross et al. (2002, EK IIb) und Wirfält et al. (2002, EK IIb) zeigten keinen Effekt der SFA auf das Erkrankungsrisiko. Die nicht signifikanten Ergebnisse werden durch viele wei-

tere Studien belegt (Hunter et al. 1996, Byrne et al. 2002, Sieri et al. 2002, Voorrips et al. 2002, Wirfält et al. 2004, Gago-Dominguez et al. 2003, Chajès et al. 1999, EK IIb). Eine Meta-Analyse von 3 Kohortenstudien bei Frauen nach der Menopause ergab eine Risikoerhöhung bei einem erhöhten Anteil von SFA im Blut, speziell bei Palmitinsäure, nicht aber in Fall-Kontroll-Studien oder bei prämenopausalen Frauen (Saadatian-Elahi et al. 2004 EK IIa). Sieri et al. (2002, EK IIa) fanden keinen Effekt von tierischem Fett und auch in der Studie von Hunter et al. (1996, EK IIb) zeigte sich keine Reduktion des Krebsrisikos durch den Verzehr von Fetten aus tierischen Lebensmitteln.

Die Aufnahme tierischer Fette während der Schulzeit (Alter: 12 bis 18 Jahre) besitzt keine Assoziation mit dem Brustkrebsrisiko im Erwachsenenalter (Frazier et al. 2004, EK IIb).

Endometriumkrebs

Für Endometriumkrebs existiert nach Angaben des WCRF eine mögliche Risikoerhöhung durch SFA/tierisches Fett (WCRF 1997, EK IV). 1 Fall-Kontroll-Studie zeigte eine Risikoerhöhung mit steigendem Konsum von SFA (Littman et al. 2001, EK IIIb), 2 andere Fall-Kontroll-Studien konnten dies nicht bestätigen (Goodman et al. 1997, McCann et al. 2000, EK IIIb). Die bisher zu diesem Thema publizierte Kohortenstudie ergab keine Risikobeziehung zu den SFA (Jain et al. 2000, EK IIb), im Gegensatz dazu aber eine signifikant negative Beziehung zu tierischen Fetten (Jain et al. 2000, EK IIb).

Ovarialkrebs

Vom WCRF wurde die Evidenz für den Einfluss der Zufuhr von SFA auf das Ovarialkrebsrisiko als unzureichend eingestuft (WCRF 1997, EK IV). In einer Meta-Analyse von 2 Fall-Kontroll- und einer Kohortenstudie war ein hoher Verzehr tierischer Fette insgesamt mit einem 70 % (95 % CI: 43 - 103 %) höheren Risiko für maligne Ovarialtumore assoziiert. Eine hohe Aufnahme von SFA erhöhte das Risiko für diese Tumorlokalisation um 20 % (95 % CI: 4 - 39 %) (Huncharek & Kupelnick 2001, EK IIIa). Die in der Meta-Analyse betrachtete Kohortenstudie zu dieser Fragestellung zeigte keine Risikoerhöhung (Kushi et al. 1999, EK IIb). Eine nach der Publikation der Meta-Analyse veröffentlichte Untersuchung aus der Nurses' Health Study ergab ebenfalls keine Beziehung zwischen SFA und dem Risiko maligner Tumore der Eierstöcke (Bertone et al 2002, EK IIb). Auch eine kürzlich publizierte Fall-Kontroll-Studie aus Kanada ergab keine Risikobeziehung (Pan et al. 2004, EK IIIb). Schulz et al. (2004, EK IV) bewerteten bei ihrer Auswertung von 6 Fall-Kontroll-Studien die Datenlage zur Fettaufnahme als inkonsistent.

Prostatakrebs

Der WCRF schlussfolgert aus den bis 1997 vorliegenden Studien, dass SFA/tierisches Fett möglicherweise das Prostatakrebsrisiko beeinflusst (WCRF 1997, EK IV). In einigen Fall-

Kontroll-Studien wurde zwar bei einem hohen Anteil an SFA aus der Nahrung ein signifikant höheres Prostatakarzinomrisiko beobachtet, dennoch sind die Ergebnisse insgesamt sehr uneinheitlich (Kolonel 2001, EK IV). In Kohortenstudien zeigte sich ebenfalls ein höheres Krebsrisiko bei einer hohen Aufnahme an SFA bzw. tierischem Fett, die Assoziationen waren hier aber nicht signifikant (Kolonel 2001, EK IV). Die Autoren einer Meta-Analyse (Dennis et al. 2004, EK IIa) mit insgesamt 29 Studien konstatierten eine hohe Heterogenität zwischen den Studien und deren Resultaten. Die Meta-Analyse mit 14 Studien zur Aufnahme gesättigter Fette ergab jedoch keine Hinweise, dass mit einer hohen Aufnahme an gesättigten Fetten das Prostatakrebsrisiko ansteigt. Fünf Studien mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom als Endpunkt zeigten eine Risikoerhöhung um 38 % bei einem Anstieg um 25 g/d. Diese Risikoerhöhung reduzierte sich zu einer nicht signifikanten Schätzung von 13 % bei Energieadjustierung.

*Die Datenlage zu gesättigten Fettsäuren lässt den Schluss zu, dass die Evidenz für eine Prävention des **Brustkrebs** durch eine Reduktion des Anteils an gesättigten Fettsäuren **möglich** ist. Dabei ist unklar, ob ein solcher Effekt am besten durch den Austausch der Fettsäuren untereinander oder durch den Austausch von gesättigten Fetten gegen Kohlenhydraten erreicht werden kann.*

10.3.2.3 Einfach ungesättigte Fettsäuren

Kolonrektumkrebs

Die Auswertungen sowohl von Fall-Kontroll- als auch von Kohortenstudien ergaben keine Hinweise, dass MUFA das Risiko eines kolorektalen Karzinoms beeinflussen (Howe et al. 1997, EK IIIa; Giovannucci et al. 1994, Bostick et al. 1994, Gaard et al. 1996, Goldbohm et al. 1994, Pietinen et al. 1999, EK IIb; Ghadirian et al. 1997, Franceschi et al. 1998, Slattery et al. 1997, EK IIIb; Giovannucci & Goldin 1997, EK IV). Auch neuere Studien fanden keine Beziehung zwischen MUFA und Kolonrektumkrebs (Nkondjock et al. 2003a, EK IIIb; Nkondjock et al. 2003b, EK IV; Jarvinen et al. 2001, Lin et al. 2004, Kojima et al. 2005, EK IIb). Nur Willett et al. (1990, EK IIb) berichten in der Nurses' Health Study von einer Risikoerhöhung (RR = 1,72, 95 % CI: 1,01 - 2,93).

Lungenkrebs

Eine meta-analytische Auswertung von 8 Kohortenstudien zeigte keinen Zusammenhang zwischen der Aufnahme von MUFA und Lungenkrebsrisiko (Smith-Warner et al. 2002, EK IIa).

Blasenkrebs

Wakai et al. (2000, EK IIIb) untersuchten in ihrer krankenhausbasierten Fall-Kontroll-Studie mit 297 Fällen und 295 Kontrollpersonen die MUFA-Aufnahme. Sie beobachteten mit höherer Zufuhr von MUFA (23 g/d vs. 16 g/d) eine Absenkung des Erkrankungsrisikos in der Teilgruppe der Männer.

Pankreaskrebs

Die Nachbeobachtung einer finnischen Interventionsstudie (ATBC) bei Rauchern ergab, dass die Höhe der Aufnahme von MUFA nicht mit dem Erkrankungsrisiko verbunden war (Stolzenberg-Solomon et al. 2002, EK IIb). Auch in der Nurses' Health Study gab es keine derartige Risikobeziehung (Michaud et al. 2003, EK IIb). Die Ergebnisse aus Fall-Kontroll-Studien zeigen entweder keine Beziehung (Olsen et al. 1991, Kalapothaki et al. 1993, EK IIIb) oder eine Risikoabsenkung mit steigender MUFA-Aufnahme (Zatonski et al. 1991, EK IIIb).

Brustkrebs

Im Bericht des WCRF finden sich keine Aussagen zur Risikobeziehung zwischen MUFA und Brustkrebsrisiko (WCRF 1997, EK IV). Eine gepoolte Meta-Analyse von 8 Kohortenstudien zeigte keine Assoziation zwischen dem Brustkrebsrisiko und der Aufnahme von MUFA bzw. der energieadjustierten Variable (Smith-Warner et al. 2001, EK IIa). Ebenso fanden Boyd et al. (2003, EK IIa/IIIa) in einer Meta-Analyse von 17 Fall-Kontroll- und 8 Kohortenstudien keine signifikante Assoziation zwischen der Aufnahme dieser Fettsäuren und dem Brustkrebsrisiko; dieses Ergebnis wird unterstützt von den Auswertungen vier weiterer Studien (Hunter et al. 1996, EK IIa; Sieri et al. 2002, Gago-Dominguez et al. 2003, Chajès et al. 1999, EK IIb). In der gepoolten Meta-Analyse von Smith-Warner et al. (2001, EK IIa) ist der Austausch von SFA oder PUFA gegen MUFA in Höhe von 5 % der Gesamtenergiezufuhr mit einem geringen, aber nicht signifikant verminderten Brustkrebsrisiko verbunden, ebenso lautet das Ergebnis von Wirfält et al. (2004, EK IIb). Diese Beobachtung geht einher mit einem signifikant verringerten Risiko, das in einigen Mittelmeerländern bei hohem Verzehr von Olivenöl, einem Öl mit 55 bis 85 % MUFA, gefunden wurde (Smith-Warner et al. 2001, EK IIa). Das signifikante Ergebnis wird durch Voorrips et al. (2002, EK IIb), Wirfält et al. (2002, EK IIb) und Howe et al. (1990, EK IIIa) unterstützt. Eine Meta-Analyse von Kohortenstudien ergab eine Risikoerhöhung bei einem erhöhten Anteil von MUFA im Blut, die bei Frauen nach der Menopause besonders ausgeprägt war. Die Auswertung von Fall-Kontroll-Studien zeigte dies nicht (Saadatian-Elahi et al. 2004 EK IIa).

Die Auswertung eines Fragebogens zur Lebensmittelaufnahme während der Schulzeit im Alter zwischen 12 und 18 Jahren ergab Hinweise, dass eine Risikosenkung mit einer höheren Aufnahme von pflanzlichen Fetten assoziiert ist (Frazier et al. 2004, IIb). Dieser Zusammenhang wurde bereits in den 80er Jahren in einer Fall-Kontroll-Studie (Hislop et al. 1986,

EK IIIb) beobachtet. Auch Ergebnisse der Nurses' Health Study zeigen, dass ein hoher Verzehr pflanzlicher Fette mit einem geringeren Brustkrebsrisiko assoziiert ist (Frazier et al. 2004, EK IIb).

Hingegen fanden Sieri et al. (2002, EK IIa) keinen Effekt von pflanzlichem Fett und Hunter et al. (1996, EK IIb) keine Reduktion des Krebsrisikos durch Fette aus pflanzlichen Lebensmitteln.

Endometriumkrebs

Die Aufnahme von MUFA war in zwei Fall-Kontroll-Studien bei den Fällen nicht signifikant erhöht (Goodman et al. 1997, McCann et al. 2000, EK IIIb). Eine Kohortenstudie mit Ölsäure als Untersuchungsgegenstand ergab keine Beziehung (Jain et al. 2000, EK IIb). Das Ergebnis der Fall-Kontroll-Studie von Littman et al. (2001, EK IIIb) war dagegen eine stark positive Assoziation. Wiederum keinen deutlichen Effekt zeigten die pflanzlichen Fette in den Untersuchungen von Jain et al. (2000, EK IIb) und Goodman et al. (1997, EK IIIb).

Ovarialkrebs

In einer kürzlich publizierten Fall-Kontroll-Studie zeigte sich keine Risikobeziehung zwischen MUFA und Ovarialkrebs (Pan et al. 2004, EK IIIb). Auch Erkenntnisse aus der Nurses' Health Study sowie der Iowa Women's Health Study liefern keinen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen MUFA und Ovarialkrebs (Bertone et al. 2002, Kushi et al. 1999, EK IIb).

Prostatakrebs

Der Verzehr von MUFA war sowohl bei Fall-Kontroll- als auch bei Kohortenstudien überwiegend nicht signifikant mit einem Risiko für maligne Prostatatumore assoziiert (Kolonel 2001, EK IV). Die Ergebnisse sind insgesamt sehr uneinheitlich. Eine aktuelle Meta-Analyse ergab Hinweise auf eine Risikoerhöhung: In 3 Kohortenstudien ging eine erhöhte Zufuhr von MUFA mit einer signifikanten Erhöhung des relativen Risikos um 61 % einher; eine Risikoerhöhung wurde aber bei den betrachteten 6 Fall-Kontroll-Studien nicht festgestellt (Dennis et al. 2004, EK IIa).

*Die Studien zur Bedeutung von MUFA für das Krebsrisiko kommen nahezu übereinstimmend zu dem Schluss, dass keine Risikobeziehung besteht. Dies könnte auch der Grund dafür sein, dass der Ersatz anderer Fettsäuren, die möglicherweise das Krebsrisiko erhöhen, durch MUFA zu einer Absenkung des Risikos führt. Die Evidenz dafür, dass mit einer höheren Aufnahme von MUFA das **Krebsrisiko nicht beeinflusst** wird, ist auf Grund der Ergebnisse zahlreicher Studien der Evidenzklasse II **wahrscheinlich**. Die Ausnahme bildet **Brustkrebs**, bei dem die Evidenz für eine Risikoabsenkung durch eine erhöhte Aufnahme **möglich** ist.*

10.3.2.4 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren

Zock & Katan (1998, EK IIa/IIIa) untersuchten in einer groß angelegten Meta-Analyse die Beziehung zwischen der Aufnahme von Linolsäure und Krebs. Für keine der untersuchten Krebslokalisationen Darm, Brust und Prostata ergaben sich auffällige Risikobeziehungen.

Kolonrektumkrebs

Eine Auswertung von 13 Fall-Kontroll-Studien ergab keinen Hinweis, dass die Aufnahme von PUFA das Krebsrisiko beeinflusst (Howe et al. 1997, EK IIIa). Zum gleichen Schluss kamen zwei Reviews zu dieser Frage (Nkondjock et al. 2003b, Giovannucci & Goldin 1997, EK IV). Die zeitlich später erfolgte Auswertung der ATBC-Studie in Finnland zeigte ebenfalls keine Risikoerhöhung mit steigender Zufuhr an PUFA (Jarvinen et al. 2001, EK IIb). Auch andere Einzelstudien kamen zu keinen anderen Ergebnissen (Goldbohm et al. 1994, Pietinen et al. 1999, Bostick et al. 1994, EK IIb; Ghadirian et al. 1997, Nkondjock et al. 2003a, Slattery et al. 1997, EK IIIb). Franceschi et al. (1998, EK IIIb) konnte eine nicht signifikante inverse Beziehung zwischen PUFA-Aufnahme und Kolonkrebsrisiko beobachten.

n-6 ungesättigte Fettsäuren wurden speziell von Lin et al. (2004, EK IIb) und Nkondjock et al. (2003a, EK IIIb) untersucht. Die Autoren konnten jedoch keine Assoziation mit der Erkrankungswahrscheinlichkeit für diese Fettsäuren beobachten.

Linolsäurezufuhr und Risiko für den Kolonrektumkrebs wurden in mehreren Studien untersucht (Giovannucci et al. 1994, Pietinen et al. 1999, Willett et al. 1990, EK IIb; Nkondjock et al. 2003a, EK IIIb), ohne dass eine Assoziation gefunden wurde. Slattery et al. (1997, EK IIIb) untersuchten die Gruppe der PUFA mit einer Kettenlänge von 20 Kohlenstoffatomen im Detail. Sie konnten aber keine einheitlichen Daten in Bezug auf das Krebsrisiko zeigen.

Lungenkrebs

Zwischen der Aufnahme von PUFA und dem Lungenkrebsrisiko zeigte eine Meta-Analyse von 8 Kohortenstudien keinen Zusammenhang (Smith-Warner et al. 2002, EK IIa).

Blasenkrebs

Wakai et al. (2000, EK IIIb) fanden keine Risikobeziehung zwischen der Aufnahme von PUFA und dem Erkrankungsrisiko in ihrer Fall-Kontroll-Studie.

Pankreaskrebs

Die Kohortenstudien zeigten keine Risikobeziehung zwischen der PUFA-Aufnahme und dem Risiko für Pankreaskrebs (Michaud et al. 2003, Stolzenberg-Solomon et al. 2002, EK IIb). In Fall-Kontroll-Studien wurde sowohl eine Risikosenkung (Olsen et al. 1991, Zatonski et al.

1991, EK IIIb) als auch eine Risikoerhöhung (Kalapothaki et al. 1993, EK IIIb) bzw. kein Zusammenhang (Farrow & Davis 1990, EK IIIb) in Verbindung mit der Aufnahme von PUFA beobachtet. Die Aufnahme der Linolsäure war in der Fall-Kontroll-Studie von Olsen et al. (1991, EK IIIb) invers mit dem Risiko verbunden, aber nicht in der Fall-Kontroll-Studie von Farrow et al. (1990, EK IIIb).

Brustkrebs

Der WCRF hat in seinem Bericht einen möglichen Zusammenhang zwischen der Aufnahme von PUFA und dem Brustkrebsrisiko beschrieben (WCRF 1997, EK IV). Eine gepoolte Meta-Analyse von 8 Kohortenstudien zeigte insgesamt keine Assoziation zwischen dem Brustkrebsrisiko und der Aufnahme von PUFA bzw. der energieadjustierten PUFA-Aufnahme (Smith-Warner et al. 2001, EK IIa). Weitere Arbeiten (Hunter et al. 1996, EK IIa; Sieri et al. 2002, Voorrips et al. 2002, Wirfält et al. 2004, Chajès et al. 1999, EK IIb) bestätigen dies, obwohl Wirfält zwei Jahre zuvor noch einen signifikanten negativen Zusammenhang mit der PUFA-Aufnahme beschrieb (Wirfält et al. 2002, EK IIb). Hinsichtlich der Aufnahme von n-6 Fettsäuren fanden Boyd et al. (2003, EK IIa/IIIa) in einer meta-analytischen Auswertung von 18 Fall-Kontroll- und 7 Kohortenstudien keine Assoziation zum Brustkrebsrisiko. Dieses Ergebnis zeigte sich auch in der Singapore Chinese Health Study (Gago-Dominguez et al. 2003, EK IIb). In einer in die Malmö Diet and Cancer Cohort eingebetteten Fall-Kontroll-Studie zeigte sich hingegen, dass in der höchsten Quintile der Aufnahme von n-6 Fettsäuren das Brustkrebsrisiko um das 3-Fache erhöht ist (Wirfält et al. 2002, EK IIb). Dieser Befund fand keine Bestätigung in einer Nachuntersuchung mit Fettsäureprofilen im Blut (Wirfält et al. 2002, EK IIb). Eine Meta-Analyse von bis zu 3 Kohortenstudien ergab eine Risikoabsenkung bei postmenopausalen Frauen bei einem erhöhten Anteil von n-6 PUFA bzw. Linolsäure im Blut, nicht aber in Fall-Kontrollstudien oder bei prämenopausalen Frauen (Saadatian-Elahi et al. 2004, EK IIa).

Das Team um Wirfält wertete in beiden bereits mehrfach zitierten Studien auch die Auswirkungen des P:S-Quotienten aus. Der signifikant-positive Effekt eines erhöhten P:S-Quotienten aus der Arbeit im Jahre 2002 konnte in der Arbeit von 2004 nicht mehr als signifikant benannt werden.

Endometriumkrebs

In einer Fall-Kontroll-Studie mit 332 Fällen und 511 Kontrollpersonen war die Aufnahme von PUFA bei den Fällen signifikant erhöht (Goodman et al. 1997, EK IIIb), in einer anderen konnte jedoch kein Zusammenhang gefunden werden (Goodman et al. 1997, EK IIIb). Die Aufnahme von Linolsäure war in einer Kohortenstudie und in einer Fall-Kontroll-Studie nicht-signifikant positiv mit dem Erkrankungsrisiko assoziiert (Jain et al. 2000, EK IIb; Littman et al. 2001, EK IIIb).

Ovarialkrebs

Ergebnisse aus zwei amerikanischen Kohortenstudien zeigen keinen Zusammenhang zwischen der PUFA-Aufnahme und dem Ovarialkrebsrisiko (Bertone et al. 2002, Kushi et al. 1999, EK IIb). Auch wurde in einer kürzlich publizierten Fall-Kontroll-Studie aus Kanada keine Risikobeziehung beobachtet (Pan et al. 2004, EK IIIb).

Prostatakrebs

Der Verzehr von PUFA war sowohl in Fall-Kontroll- als auch in Kohortenstudien überwiegend nicht signifikant mit dem Risiko für maligne Prostatatumore assoziiert. Auch eine neue Meta-Analyse von Kohortenstudien ergab keine Hinweise auf eine Risikobeziehung (Dennis et al. 2004, EK IIa).

Mannisto et al. (2003, EK IIb) fanden in der ATBC-Kohorte keinen Effekt von Linolsäure im Serum auf das Prostatakrebsrisiko, jedoch eine Risikosenkung mit steigender Konzentration in Verbindung mit der Supplementation von α -Tocopherol. In einem Review von Kolonel et al. (2001, EK IV) wies der überwiegende Teil der zusammengefassten Studien eine positive Assoziation mit Linolsäure auf (Kolonel 2001, EK IV).

*Die Studien, die den Zusammenhang zwischen PUFA und dem Krebsrisiko untersuchten, haben nahezu übereinstimmend ergeben, dass über die Aufnahme von PUFA das Krebsrisiko **nicht** beeinflusst wird. Daher ist die Evidenz **wahrscheinlich**, dass auch durch eine geringere Aufnahme von PUFA das Krebsrisiko **nicht** beeinflusst wird.*

Die Einschätzung der Evidenz für PUFA gilt auch für die Aufnahme von n-6 Fettsäuren.

10.3.2.5 n-3 Fettsäuren

Terry et al. (2003, EK IIa/IIIa) formulierten in einer 2003 publizierten systematischen Übersichtsarbeit den aktuellen Stand des Wissens: Trotz vieler epidemiologischer Studien ist die Bedeutung der langkettigen n-3 Fettsäuren für die hormonabhängigen Krebsformen weiterhin unklar.

Kolonrektumkrebs

In einer Übersichtsarbeit kamen Nkondjock et al. (2003, EK IV) zu dem Schluss, dass eine protektive Wirkung einer erhöhten Aufnahme der n-3 Fettsäure EPA gegen Dickdarmkrebs möglich ist, während eine höhere Zufuhr der AA mit einem erhöhten Risiko assoziiert sein könnte. Bei beiden Geschlechtern ist eine höhere AA-Aufnahme (mehr als 140 mg vs. weniger als 60 mg pro Tag) mit einem um ca. 100 % höheren Risiko für maligne Dickdarntumore assoziiert. Ein geringfügig höherer Quotient aus n-6 zu n-3 Fettsäuren ($> 1,58$ vs. $< 1,53$) ist ebenfalls signifikant mit einem Anstieg des Krebsrisikos um 60 % verbunden (Nkondjock et

al. 2003a, EK IIIb). In einer japanischen Kohortenstudie wurde kürzlich eine Risikoabsenkung für das kolorektale Karzinom in Verbindung mit einem hohen Anteil langkettiger n-3 Fettsäuren im Serum beobachtet. Eine signifikante Risikobeziehung zeigte sich weder bei den n-6 Fettsäuren noch im Quotienten aus n-3 zu n-6 Fettsäuren (Kojima et al. 2005, EK IIb). Das Ergebnis für den Quotienten wird durch weitere Studien unterstützt, die auch kolorektale Adenome umfassten (Oh et al. 2005, EK IIb; Slattery et al. 1997, EK IIIb). Die alimentäre Aufnahme von Fisch, EPA und DHA sowie das Verhältnis von n-3 zu n-6 Fettsäuren waren in einer Auswertung einer anderen japanischen Kohortenstudie mit 705 Erkrankungsfällen nicht mit dem Risiko eines kolorektalen Karzinoms assoziiert (Kobayashi et al. 2004, EK IIb). In einer Auswertung der EPIC-Studie zeigte sich bei einer Erhöhung der Fischaufnahme um 100 g pro Tag eine Absenkung des relativen Erkrankungsrisikos für Kolonrektumkrebs um 50 % (Norat et al. 2005, EK IIb). In einer finnischen Kohortenstudie wurde jedoch kein Zusammenhang zwischen n-3 Fettsäuren aus Fischverzehr und dem Risiko für kolorektale Karzinome gefunden (Pietinen et al. 1999, EK IIb). Ebenfalls keine Beziehung der n-3 Fettsäuren zu dem Erkrankungsrisiko ergaben die Studien von Bostick et al. (1994, EK IIb), Lin et al. (2004, EK IIb), Oh et al. (2005, EK IIb) und Slattery et al. (1997, EK IIIb).

Lungenkrebs

Eine prospektive Studie mit 5 885 Personen und 51 Lungenkrebsfällen zeigte nach 14 Jahren Beobachtungszeit eine Reduktion des Lungenkrebsrisikos mit steigendem Fischverzehr (Takezaki et al. 2003, EK IIb).

Blasenkrebs

Eine krankenhausbasierte Fall-Kontroll-Studie mit 126 Fällen und 620 Kontrollpersonen aus Japan ergab keine Beziehung zwischen dem Fischverzehr und dem Blasenkrebsrisiko (Wakai et al. 2004, EK IIIb). Untersucht wurde sowohl gekochter und roher Fisch als auch getrockneter und gesalzener Fisch.

Pankreaskrebs

Die Nachbeobachtung einer finnischen Interventionsstudie (ATBC) bei Rauchern ergab, dass weder die Aufnahme von n-3 Fettsäuren noch die Zufuhr von α -Linolensäure mit dem Erkrankungsrisiko verbunden war (Stolzenberg-Solomon et al. 2002, EK IIb). Auch Auswertungen der Nurses' Health Study zeigten keinen Zusammenhang zwischen der α -Linolensäureaufnahme und dem Pankreaskarzinomrisiko (Michaud et al. 2003, EK IIb). Auch Farrow et al. (1990, EK IIIb) konnten in ihrer Fall-Kontroll-Studie keine Beziehung zwischen dem Risiko für Pankreaskarzinome und der Aufnahme von n-3 Fettsäuren beobachten.

Brustkrebs

Terry et al. (2003, EK IIa/EK IIIa) untersuchten sowohl Fall-Kontroll- als auch Kohortenstudien hinsichtlich ihrer Befunde zu Fisch und langkettigen Fettsäuren. Von den 11 Einträgen aus Kohortenstudien zeigten 3 inverse Assoziationen zum Brustkrebsrisiko. In einigen der 19 betrachteten Fall-Kontroll-Studien zeigten sich ebenfalls inverse Beziehungen zwischen dem Fischverzehr und dem Brustkrebsrisiko; dies war jedoch nur in 2 kleinen Studien oder in Untergruppen der Fall. Auch die Beobachtung aus einer schwedischen Studie, dass speziell fetter Fisch invers mit dem Brustkrebsrisiko assoziiert ist, ist solitär und wird nicht durch US-amerikanische Untersuchungen gestützt (Terry et al. 2002a, EK IIIb). Auch bei Betrachtung der alimentären n-3 Fettsäureaufnahme gab es unterschiedliche Resultate. Die Untersuchung von 7 Studien mit Biomarkern ergab ebenfalls sehr unterschiedliche Resultate zu EPA und DHA (Terry et al. 2003, EK IIIa). DHA steht mit Brustkrebs in einem signifikant negativen Zusammenhang, so die Fall-Kontroll-Studie von Maillard et al. 2002 (EK IIIb). Für n-3 Fettsäuren stellten Wirfält et al. (2002, EK IIb) ein signifikant positives Ergebnis fest, Holmes et al. (1999, EK IIb) dagegen nur ein schwach positives. In der Singapore Chinese Health Study war das Brustkrebsrisiko bei Frauen mit einer geringen Aufnahme von n-3 Fettsäuren und gleichzeitig hoher Zufuhr von n-6 Fettsäuren im Vergleich zur Gruppe mit der geringsten n-6 Fettsäureaufnahme um 87 % erhöht (Gago-Dominguez et al. 2003, EK IIb). Dieses Ergebnis deckt sich mit Befunden aus Fall-Kontroll-Studien, wonach zunächst das im Fettgewebe gemessene Verhältnis von n-3 zu n-6 Fettsäuren mit dem Brustkrebsrisiko in Beziehung steht: Ein hoher im Vergleich zu einem niedrigen Quotienten war mit einem um bis zu 67 % verringerten Risiko assoziiert (Maillard et al. 2002, EK IIIb). Diesen Befund konnten andere Studien nicht erbringen (Wirfält et al. 2002, Wirfält et al. 2004, Chajès et al. 1999, EK IIb). Eine Meta-Analyse von 3 Kohortenstudien ergab bei Frauen nach der Menopause eine Risikoabsekkung bei einem erhöhten Anteil von n-3 PUFA, speziell der Eicosapentaensäure und der Docosahexaensäure (Saadatian-Elahi et al. 2004, EK IIa). Diese Befunde zeigten sich nicht bei prämenopausalen Frauen und auch nicht in den untersuchten Fall-Kontroll-Studien.

Endometriumkrebs

Die Auswertung einer schwedischen Kohortenstudie ergab für den Verzehr von zwei Portionen fettem Fisch pro Woche ein niedrigeres relatives Risiko von 0,6 (95 % CI: 0,5 - 0,8) gegenüber 0,2 Portionen pro Woche. Diese Assoziation wurde jedoch nicht für den Verzehr von Fisch mit geringem Fettgehalt beobachtet (Terry et al. 2002b, EK IIIb).

Ovarialkrebs

In der Nurses' Health Study wurde keine Risikobeziehung zwischen der Zufuhr von α -Linolensäure und Ovarialkrebs gefunden (Bertone et al. 2002, EK IIb). In einer Übersichtsarbeit

mit 5 Fall-Kontroll-Studien konnte in den 3 Studien, die in asiatischen Ländern mit hoher Aufnahme von n-3 Fettsäuren durchgeführt wurden, keine Reduktion des Ovarialkrebsrisikos durch erhöhten Fischverzehr beobachtet werden. 2 Studien aus Italien beobachteten eine signifikante inverse Beziehung zwischen Fischverzehr und Ovarialkrebs, in einer der beiden Studien mit einer Risikoreduktion um 40 % zwischen den Quintilen. Allerdings wurden die absoluten quantitativen Aufnahmemengen nicht mitgeteilt (Terry et al. 2003, EK IIIa).

Prostatakrebs

Brouwer et al. (2004, EK IIa) ermittelten in einer Meta-Analyse zunächst ein signifikant erhöhtes Risiko bei einer hohen Aufnahme von α -Linolensäure unter Berücksichtigung aller beobachtenden Studien. Jedoch ergab eine getrennte Betrachtung der 4 prospektiven Kohortenstudien keine signifikante Assoziation zwischen der Aufnahme von α -Linolensäure und dem Prostatakrebsrisiko (Brouwer et al. 2004, EK IIb). Dies bestätigt auch eine Fall-Kontroll-Studie (Maillard et al. 2002, EK IIIb). Auch eine ähnlich durchgeführte Meta-Analyse von Dennis et al. (2004, EK IIa) ergab für fortgeschrittene Karzinome keine Risikoerhöhung. Leitzmann et al. (2004, EK IIb) fanden in der Health Professionals Follow-up Study ebenfalls keinen risikoe erhöhenden Effekt von α -Linolensäure auf das allgemeine Prostatakarzinom, aber eine Risikoerhöhung durch diese Substanz für fortgeschrittene Prostatakarzinome. In der ATBC-Kohorte konnte keine Beziehung zur α -Linolensäure festgestellt werden (Mannisto et al. 2003, EK IIb).

Der Fischkonsum und die Aufnahme von n-3 Fettsäuren war Gegenstand einer meta-analytischen Betrachtung von Fall-Kontroll- und Kohortenstudien von Terry et al. (2003, EK IIa/ IIIa). Die 8 Kohortenstudien, die Terry et al. zu diesem Themenkomplex betrachtet haben, haben den Fischverzehr, die Berechnung der Aufnahmen langkettiger n-3 Fettsäuren und deren Serum- bzw. Plasma-Werte untersucht. Für EPA, DHA, n-3 und n-6 Fettsäuren zeigt diese Auswertung keine einheitlichen Ergebnisse. In der Health Professionals Follow-up Study ging eine erhöhte Zufuhr von EPA und DHA mit einem um 24 % verminderten Risiko für fortgeschrittenen Prostatakrebs einher. Eine Risikoreduktion um 50 % konnte für einen Fischkonsum von mehr als drei Portionen Fisch pro Woche beobachtet werden (Augustsson et al. 2003, EK IIb). Die 25 Studien, die der Review-Artikel von Kolonel (2001, EK IV) zusammenfasst, bringen in Bezug auf EPA und DHA keine eindeutigen Ergebnisse. In einer schwedischen Fall-Kontroll-Studie ergab sich ein zum Fischkonsum inverses Erkrankungs- bzw. Todesrisiko (Terry et al. 2001, EK IIIb). Die 6 anderen Kohortenstudien ergaben keine Beziehungen. Bei den Fall-Kontroll-Studien zeigten 5 der 18 Einträge eine inverse Beziehung (Terry et al. 2003, EK IIIa).

*Aus experimentellen Befunden ist bekannt, dass langkettige n-3 Fettsäuren die Tumorbildung inhibieren können. Für langkettige n-3 Fettsäuren wie EPA und DHA zeigen sich diese Erkenntnisse auch bei einigen Krebslokalisationen in epidemiologischen Risikounter-suchungen. Jedoch sind viele Studienergebnisse ohne die für solide Aussagen notwendige komplexe statistische Modellbildung erzielt worden. Auf Grund der vorhandenen Studien-ergebnisse ist es **möglich**, dass durch eine erhöhte Aufnahme von langkettigen n-3 Fettsäuren (EPA und DHA) oder ein günstiges Verhältnis von n-3 zu n-6 Fettsäuren das Risiko für Darmkrebs gesenkt werden kann.*

10.3.2.6 trans-Fettsäuren

Eine zusammenfassende Darstellung zum Stand des Wissens zu trans-Fettsäuren und Krebserkrankungen einschließlich tierexperimenteller Befunde, ökologischer und epidemiologischer Studien gaben Ip & Marshall (1996, EK IV). Die ersten Fall-Kontroll-Studien und Auswertungen von Kohortenstudien zu dieser Fragestellung folgten später. Insbesondere die amerikanischen Kohorten (Nurses' Health Study, Health Professionals Follow-up Study, Women's Health Study) wurden in Bezug auf trans-Fettsäuren ausgewertet. Das dort verwendete Auswertungskonzept beruhte auf der Umrechnung von Häufigkeitsangaben zum Lebensmittelverzehr in die Aufnahmemenge von trans-Fettsäuren. Methodisch wertvoller sind wegen der unterschiedlichen Gehalte von trans-Fettsäuren in gleichartigen Lebensmitteln die Studien mit der Bestimmung der trans-Fettsäuren im Fettsäurenprofil von biologischen Materialien.

Kolonrektumkrebs

Die Übersichtsarbeiten von Nkondjock et al. (2003b, EK IV) und Ip & Marshall (1996, EK IV) ergaben keine überzeugenden Daten für einen Zusammenhang zwischen der Aufnahme von trans-Fettsäuren und dem Kolonrektumkrebsrisiko. In einer Untersuchung im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie mit 516 Fällen kolorektaler Adenome und 551 Kontrollpersonen zeigte die Auswertung der Aufnahme von trans-Fettsäuren keine Beziehung zum Risiko (McKelvey et al. 1999, EK IIIb). In prospektiven Kohortenstudien zeigte sich ebenfalls keine Beziehung zwischen der Aufnahme von trans-Fettsäuren und dem Risiko für Kolonrektumkrebs (Pietinen et al. 1999, Lin et al. 2004, EK IIb).

Lungenkrebs

In ihrer Übersichtsarbeit zu trans-Fettsäuren identifizierten Ip & Marshall (1996, EK IV) keine Studie zu Lungenkrebs, die eine Beziehung zur Aufnahme von trans-Fettsäuren feststellen konnte.

Blasenkrebs

Es konnten keine Studien identifiziert werden.

Pankreaskrebs

Eine Untersuchung der Assoziation zwischen der Aufnahme von trans-Fettsäuren und dem Risiko für Pankreaskrebs in der Nurses' Health Study erbrachte keinen Zusammenhang (Michaud et al. 2003, EK IIb).

Brustkrebs

Kohlmeier et al. (1997, EK IIIb) untersuchten in einer multizentrischen Fall-Kontroll-Studie das trans-Fettsäurenprofil des Fettgewebes im Hinblick auf das Brustkrebsrisiko. Sie fanden eine signifikant positive Risikobeziehung für die gesamte trans-Fettsäurefraktion. Die positive Risikobeziehung war bei den trans-Fettsäuren der PUFA stärker ausgeprägt als bei den anderen. Den positiven und zugleich signifikanten Zusammenhang fanden auch Voorrips et al. (2002, EK IIb). Andere Studien konzentrierten sich auf die durch Häufigkeitsfragebogen geschätzte Aufnahme von trans-Fettsäuren. Byrne et al. (2002, EK IIb) fanden keine Beziehung, Voorrips et al. (2002, EK IIb) fanden eine positive Beziehung zu einer trans-Fettsäure (Vaccenic-Fettsäure), aber nicht zu anderen 18:1 trans-Isomeren, und Holmes et al. (1999, EK IIb) fanden eine inverse Beziehung. Die Studien, die für einen Review (Ip & Marshall 1996, EK IV) herangezogen wurden, ergaben keine oder nur eine schwache positive Beziehung.

Endometriumkrebs

Es konnten keine Studien identifiziert werden.

Ovarialkrebs

Es konnten keine Studien identifiziert werden.

Prostatakrebs

Eine Untersuchung der Beziehung zwischen trans-Fettsäuren im Serum und dem Risiko für Prostatakrebs in der CARET-Studie ergab eine Risikoerhöhung bei erhöhter Serumkonzentration sowohl für die 18:1 als auch die 18:2, aber nicht für die 16:1 trans-Fettsäure (King et al. 2005, EK IIb). In Studien, die die Aufnahme von trans-Fettsäuren mittels Häufigkeitsfragebogen untersuchten, wurde keine Assoziation beobachtet (Schuurman et al. 1999, EK IIb; Hodge et al. 2004, EK IIIb).

*Insgesamt kann die Datenlage als inkonsistent und ohne eindeutigen Befund einer Risiko-
beziehung beschrieben werden. Dies betrifft sowohl Ergebnisse aus Fall-Kontroll- als auch
aus Kohortenstudien. Da die Datenlage zu einer Risikobeeinflussung unzureichend ist, wird
auch die Evidenz dafür, dass mit einer Reduktion der Aufnahme von trans-Fettsäuren das
Krebsrisiko sinkt, mit **unzureichend** bewertet.¹*

10.3.3 Nahrungsfett und -fettsäuren und sekundäre Prävention der Krebserkrankungen

Im Bereich der Krebserkrankungen bedeutet die Sekundärprävention, das Wiederauftreten der Krebserkrankung nach therapeutischen Maßnahmen zu verhindern bzw. das Überleben möglichst lange sicher zu stellen. Beide Fragestellungen sind eng miteinander verknüpft, da eine initiale Krebstherapie nicht eine garantierte Entfernung des malignen Gewebes und damit einen langfristigen Erfolg bedeutet. Bei der Frage der Sekundärprävention von Krebserkrankungen durch Ernährung wird die spezielle nutritive Situation während der Krebstherapie nicht in diesem Abschnitt behandelt, sondern im Abschnitt 10.4. Fragen der Sekundärprävention von Krebs werden in Deutschland häufig professionell erstmals im Rahmen der Rehabilitation mit den Krebserkrankten besprochen. Die Rehabilitation bietet zudem die Möglichkeit einer ausführlichen Aufklärung über die wissenschaftlichen Hintergründe der vorgeschlagenen Präventionsmaßnahmen und deren Einübung an. Leider sind aus diesen groß angelegten Beratungsprogrammen in Deutschland und deren Nutzen im Bereich der Ernährung keine aussagekräftigen Studien bekannt. Zu den im internationalen Bereich existierenden Studien gehören die Women's Intervention Nutrition Study (WINS) und die Women's Healthy Eating and Living (WHEL) Study. WINS schließt ungefähr 2 500 postmenopausale Frauen ein, mit dem Ziel, dass die Hälfte der Frauen unter 15 % der Energie aus Fetten aufnimmt (Copeland et al. 2000, EK Ib). Detaillierte Auswertungen zum Fettverzehr und Brustkrebsrisiko liegen noch nicht vor. Die WHEL-Studie hat 3 088 an Brustkrebs erkrankte Frauen in eine Gruppe mit Intensivberatung hinsichtlich einer obst- und gemüsebetonten sowie fettarmen Ernährung und eine Kontrollgruppe randomisiert (Pierce et al. 2002, EK Ib). Die Ergebnisse der WHEL-Studie werden für das Jahr 2007 erwartet.

Der Fragestellung der Determinanten des Überlebens nach einer Krebsdiagnose ist auch in Fall-Kontroll-Studien nachgegangen worden. Diese Studien besitzen aber häufig den Nachteil, dass die Änderung der Ernährung nach einer Krebsdiagnose nicht berücksichtigt wurde. Fall-Kontroll-Studien mit retrospektiven Ernährungserhebungen zum Zeitpunkt der Krebsdiagnose werden daher nicht weiter betrachtet.

¹ Die aktuelle Datenlage kann möglicherweise mit Problemen einer validen Messung der Aufnahme von trans-Fettsäuren zusammenhängen. Daher sollten in Zukunft verstärkt Anstrengungen unternommen werden, um Ernährungsdaten und Fettsäurenprofile in biologischen Materialien zusammen zu untersuchen.

10.3.3.1 Gesamtfett

Eine Kohortenstudie mit 603 Brustkrebspatientinnen ergab keine Beziehung zwischen der Gesamtfettaufnahme und dem Überleben nach einer Krebserkrankung (Borugian et al. 2004, EK IIb).

10.3.3.2 Fettsäuren

Zur Bedeutung der Aufnahme einzelner Fettsäuren in der sekundären Prävention der Krebserkrankungen konnten keine Studien identifiziert werden.

*Auf Grund fehlender Daten ist eine Beurteilung der Fett(säuren)aufnahme als sekundärpräventive Maßnahme nicht möglich. Die großen Interventionsstudien haben ausschließlich eine einzige Krebslokalisierung (Brustkrebs) untersucht und noch keine belastbaren Daten präsentiert. Daher ist die Evidenz für einen sekundärpräventiven Effekt einer niedrigen Aufnahme von Fett bzw. einer definierten Aufnahme einzelner Fettsäuren auf das Risiko unterschiedlicher Krebserkrankungen **unzureichend**.*

10.4 Unterscheiden sich Strategien zur Primärprävention der Krebserkrankungen von solchen zur Sekundärprävention (Ernährungstherapie)?

Nach der Therapie einer Krebserkrankung steht die Verhinderung eines Neuauftretens des malignen Tumors im Vordergrund. Hier werden auf Grund des Fehlens spezifischer Studien in der Sekundärprävention die Empfehlungen für die Primärprävention angewandt.

10.5 Bewertung der Evidenz zum Fettkonsum zur Prävention der Krebserkrankungen

Die Bewertung der Evidenz zur präventiven Wirkung des Fettverzehr bei Krebserkrankungen kann zunächst nur allgemein abgegeben werden. Da das Krankheitsbild der Krebserkrankungen sehr vielfältig ist und für einzelne Krebsformen eine andere als die Gesamteinschätzung möglich ist, werden die umfassenden Empfehlungen bei Bedarf durch spezielle Empfehlungen zu einzelnen Krebsformen ergänzt.

*Die Evidenz ist **wahrscheinlich**, dass Gesamtfett unter Ausschluss des auf die Adipositasentwicklung abzielenden Energieeffektes **keinen** Bezug zum Krebsrisiko aufweist (s. 10.3.2.1).*

*Es gibt eine **mögliche** Evidenz dafür, dass eine reduzierte Aufnahme gesättigter Fettsäuren das Risiko für Brustkrebs absenkt (s. 10.3.2.2).*

Mit **wahrscheinlicher** Evidenz haben MUFA **keinen** präventiven Effekt auf Krebserkrankungen. Es gibt eine **mögliche** Evidenz dafür, dass eine erhöhte Aufnahme von MUFA das Risiko für Brustkrebs senkt (s. 10.3.2.3).

Die Studien, die den Zusammenhang zwischen PUFA und dem Krebsrisiko untersuchten, haben nahezu übereinstimmend ergeben, dass über die Aufnahme von PUFA das Krebsrisiko **nicht** beeinflusst wird. Daher ist die Evidenz **wahrscheinlich**, dass auch durch eine geringere Aufnahme von PUFA das Krebsrisiko **nicht** beeinflusst wird.

Die Einschätzung der Evidenz für PUFA gilt auch für die Aufnahme von n-6 Fettsäuren (s. 10.3.2.4).

Es gibt eine **mögliche** Evidenz dafür, dass durch eine erhöhte Aufnahme von langkettigen n-3 Fettsäuren (EPA und DHA) oder durch ein günstiges Verhältnis von n-3 zu n-6 Fettsäuren das Risiko für Darmkrebs gesenkt werden kann (s. 10.3.2.5).

Es gibt auf Grund der Datenlage nur eine **unzureichende** Evidenz dafür, dass mit einer Reduktion der Aufnahme von trans-Fettsäuren das Krebsrisiko sinkt. (s. 10.3.2.6).

10.6 Forschungsbedarf

Die vorliegenden Daten erlauben es nicht, von den beobachteten Risikobeziehungen und den durchgeführten Interventionen auf kausale Mechanismen zu schließen. Die Schwierigkeiten, aus den Daten belastbare Rückschlüsse für die Primärprävention von Krebserkrankungen zu ziehen, liegen bei den Beobachtungsstudien in der Vielzahl von alternativen Erklärungen, die hinter den Risikobeziehungen stehen. Bei den Interventionsstudien lassen die multiplen Interventionen und die Berücksichtigung von Vorerkrankungen keine eindeutigen Rückschlüsse auf die Erkrankung selbst zu. Diese Schwierigkeiten sind nicht unmittelbar mit neuen methodischen Ansätzen zu beheben, auch nicht durch großangelegte Interventionsstudien. Bei diesem Studientyp mit Ernährungsmodifikation besteht die Gefahr, dass nicht die Interventionsmaßnahme selbst, sondern die Veränderung der gesamten Nahrungsbestandteile die Ursache von Risikoveränderungen sein kann. Vor der Durchführung einer Interventionsstudie wird daher ein schlüssiges Konzept notwendig sein, das alle Aspekte der Ernährungsveränderung in einer Weise definiert, dass wissenschaftlich eindeutige Schlussfolgerungen möglich sind.

Die vorliegenden prospektiven Studien sollten systematischer als bisher mit einer einheitlichen Methodik ausgewertet werden, da damit die vorhandenen Daten für eine wissenschaftliche Beurteilung verfügbar gemacht werden. Ein tieferes Verständnis der Zusammen-

hänge wird auch erreicht, wenn die systematische Analyse der Kohortenstudien auf eine gleichzeitige Betrachtung der Ebenen Lebensmittelmuster, Nährstoffe und Biomarker ausgedehnt wird. Eine teilweise Klärung kausaler Risikobeziehungen kann dabei durch den Einbezug genetischer Varianten mit klaren funktionalen Bezügen erreicht werden. Werden für die genetischen Varianten die vorausgesagten Risikobeziehungen gefunden, kann geschlossen werden, dass auch die Substanz am Krankheitsgeschehen beteiligt ist (Mendelian Randomisation).

Es wäre sinnvoll den Nachweis führen zu können, dass mittels einer Ernährungsumstellung im Erwachsenenalter, z. B. auf fettarme Produkte, das Krebsrisiko beeinflusst werden kann. Insbesondere eignen sich für solche Untersuchungen die einzelnen Fettsäuren, denen ein gewisses Potenzial einer Krebsrisiko reduzierenden Wirkung zugeschrieben werden kann, wie den n-3 Fettsäuren, oder die als Risikofaktoren in Frage kommen, wie gesättigte Fettsäuren.

In Zukunft wird es zunehmend wichtiger, nach der Diagnose und Therapie einer Krebserkrankung das erneute Krebswachstums zu verhindern und damit zu einer Verlängerung des Überlebens beizutragen. Hier könnte die Ernährung eine wichtige Rolle spielen. Jedoch bedarf es eines eindeutigen Nachweises, dass die Ernährung dies kann. In Deutschland bieten sich auf Grund der fast flächendeckend durchgeführten Rehabilitationsmaßnahmen der Krankenversicherungen gute Forschungsmöglichkeiten dafür. Eine der wichtigen Fragen dabei ist, ob dies durch eine Fettreduktion gelingen kann oder durch die Auswahl bestimmter Fettsäuren.

10.7 Literatur

Ames BN, Gold LS. Environmental pollution, pesticides, and the prevention of cancer: misconceptions. *Faseb J* 1997; 11: 1041-52

Augustsson K, Michaud DS, Rimm EB, Leitzmann MF, Stampfer MJ, et al. A prospective study of intake of fish and marine fatty acids and prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 64-7

Bertone ER, Rosner BA, Hunter DJ, Stampfer MJ, Speizer FE, et al. Dietary fat intake and ovarian cancer in a cohort of US women. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 22-31

Bingham SA, Luben R, Welch A, Wareham N, Khaw KT, Day N. Are imprecise methods obscuring a relation between fat and breast cancer? *Lancet* 2003; 362: 212-4

Borugian MJ, Sheps SB, Kim-Sing C, Van Patten C, Potter JD, et al. Insulin, macronutrient intake, and physical activity: are potential indicators of insulin resistance associated with mortality from breast cancer? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 1163-72

Bostick RM, Potter JD, Kushi LH, Sellers TA, Steinmetz KA, McKenzie DR, Gapstur SM, Folsom AR. Sugar, meat, and fat intake, and non-dietary risk factors for colon cancer incidence in Iowa women (United States). *Cancer Causes Control*. 1994; 5(1): 38-52

Bostwick DG, Cooner WH, Denis L, Jones GW, Scardino PT, Murphy GP. The association of benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate. *Cancer* 1992; 70: 291-301

- Boyd NF, Stone J, Vogt KN, Connelly BS, Martin LJ, Minkin S. Dietary fat and breast cancer risk revisited: a meta-analysis of the published literature. *Br J Cancer* 2003; 89: 1672-85
- Brouwer IA, Katan MB, Zock PL. Dietary alpha-linolenic acid is associated with reduced risk of fatal coronary heart disease, but increased prostate cancer risk: a meta-analysis. *J Nutr* 2004; 134: 919-22
- Byrne C, Rockett H, Holmes MD. Dietary fat, fat subtypes, and breast cancer risk: lack of an association among postmenopausal women with no history of benign breast disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 261-5
- Chajès V, Hultén K, van Kapel AL, Winkvist A, Kaaks R, Hallmans G, Lenner P, Riboli E. Fatty acid composition in serum phospholipids and risk of breast cancer: an incident case-control study in Sweden. *Int J Cancer* 1999; 83: 585-90
- Colditz GA, Frazier AL. Models of breast cancer show that risk is set by events of early life: prevention efforts must shift focus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4: 567-71
- Copeland T, Grosvenor M, Mitchell DC, Smiciklas-Wright H, Marsoobian V, Blackburn G, Winters B. Designing a quality assurance system for dietary data in a multicenter clinical trial: Women's Intervention Nutrition Study. *J Am Diet Assoc* 2000; 100: 1186-90
- Cross AJ, Sinha R. Meat-related mutagens/carcinogens in the etiology of colorectal cancer. *Environ Mol Mutagen* 2004; 44: 44-55
- Dennis LK, Snetselaar LG, Smith BJ, Stewart RE, Robbins ME. Problems with the assessment of dietary fat in prostate cancer studies. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 436-44
- Dirx MJ, van den Brandt PA, Goldbohm RA, Lumey LH. Energy restriction early in life and colon carcinoma risk: results of The Netherlands Cohort Study after 7.3 years of follow-up. *Cancer* 2003a; 97: 46-55
- Dirx MJ, Zeegers MP, Dagnelie PC, van den Bogaard T, van den Brandt PA. Energy restriction and the risk of spontaneous mammary tumors in mice: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2003b; 106: 766-70
- Dirx MJ, Voorrips LE, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Baseline recreational physical activity, history of sports participation, and postmenopausal breast carcinoma risk in the Netherlands Cohort Study. *Cancer* 2001; 92: 1638-49
- Faraji EI, Frank BB. Multifocal atrophic gastritis and gastric carcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 499-516
- Farrow DC, Davis S. Diet and the risk of pancreatic cancer in men. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 423-31
- Fay MP, Freedman LS, Clifford CK, Midthune DN. Effect of different types and amounts of fat on the development of mammary tumors in rodents: a review. *Cancer Res* 1997; 57: 3979-88
- Flejou JF. Barrett's oesophagus: from metaplasia to dysplasia and cancer. *Gut* 2005; 54: i6-i12
- Franceschi S, La Vecchia C, Russo A, Favero A, Negri E, Conti E, Montella M, Filiberti R, Amadori D, Decarli A. Macronutrient intake and risk of colorectal cancer in Italy. *Int J Cancer* 1998; 76: 321-4
- Frankel S, Gunnell DJ, Peters TJ, Maynard M, Smith GD. Childhood energy intake and adult mortality from cancer: the Boyd Orr Cohort Study. *BMJ* 1998; 316: 499-504
- Frazier AL, Li L, Cho E, Willett WC, Colditz GA. Adolescent diet and risk of breast cancer. *Cancer Causes Control* 2004; 15: 73-82
- Freedman LS, Clifford C, Messina M. Analysis of dietary fat, calories, body weight, and the development of mammary tumors in rats and mice: a review. *Cancer Res* 1990; 50: 5710-9
- Gaard M, Tretli S, Loken EB. Dietary factors and risk of colon cancer: a prospective study of 50,535 young Norwegian men and women. *Eur J Cancer Prev*. 1996; 5: 445-54
- Gago-Dominguez M, Yuan JM, Sun CL, Lee HP, Yu MC. Opposing effects of dietary n-3 and n-6 fatty acids on mammary carcinogenesis: The Singapore Chinese Health Study. *Br J Cancer* 2003; 89: 1686-92
- Ghadirian P, Simard A, Baillargeon J, Maisonneuve P, Boyle P. Nutritional factors and pancreatic cancer in the francophone community in Montreal, Canada. *Int J Cancer* 1991; 47: 1-6

- Ghadirian P, Lacroix A, Maisonneuve P, Perret C, Potvin C, Gravel D, Bernard D, Boyle P. Nutritional factors and colon carcinoma: a case-control study involving French Canadians in Montreal, Quebec, Canada. *Cancer*. 1997; 80: 858-64
- Giovannucci E, Goldin B. The role of fat, fatty acids, and total energy intake in the etiology of human colon cancer. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 1564S-71S
- Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Willett WC. Intake of fat, meat, and fiber in relation to risk of colon cancer in men. *Cancer Res*. 1994; 54: 2390-7
- Goldbohm RA, van den Brandt PA, van 't Veer P, Brants HA, Dorant E, Sturmans F, Hermus RJ. A prospective cohort study on the relation between meat consumption and the risk of colon cancer. *Cancer Res*. 1994; 54: 718-23
- Goodman MT, Hankin JH, Wilkens LR, Lyu LC, McDuffie K, et al. Diet, body size, physical activity, and the risk of endometrial cancer. *Cancer Res* 1997; 57: 5077-85
- Heller AR, Rossel T, Gottschlich B, Tiebel O, Menschikowski M, et al. Omega-3 fatty acids improve liver and pancreas function in postoperative cancer patients. *Int J Cancer* 2004; 111: 611-6
- Hislop TG, Coldman AJ, Elwood JM, Brauer G, Kan L. Childhood and recent eating patterns and risk of breast cancer. *Cancer Detect Prev* 1986; 9: 47-58
- Hodge AM, English DR, McCredie MR, Severi G, Boyle P, et al. Foods, nutrients and prostate cancer. *Cancer Causes Control* 2004; 15: 11-20
- Horn-Ross PL, Hoggatt KJ, West DW, Krone MR, Stewart SL, et al. Recent diet and breast cancer risk: the California Teachers Study (USA). *Cancer Causes Control* 2002; 13: 407-15
- Howe GR, Aronson KJ, Benito E, Castelleto R, Cornee J, et al. The relationship between dietary fat intake and risk of colorectal cancer: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 215-28
- Howe GR, Hirohata T, Hislop TG, Iscovich JM, Yuan JM, et al. Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case-control studies. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 561-9
- Hsieh LJ, Carter HB, Landis PK, Tucker KL, Metter EJ, Newschaffer CJ, Platz EA. Association of energy intake with prostate cancer in a long-term aging study: Baltimore Longitudinal Study of Aging (United States). *Urology* 2003; 61: 297-301
- Huncharek M, Kupelnick B. Dietary fat intake and risk of epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of 6,689 subjects from 8 observational studies. *Nutr Cancer* 2001; 40: 87-91
- Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Beeson L, van den Brandt PA, et al. Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer – a pooled analysis. *N Engl J Med* 1996; 334: 356-61
- Hursting SD, Lavigne JA, Berrigan D, Perkins SN, Barrett JC. Calorie restriction, aging, and cancer prevention: mechanisms of action and applicability to humans. *Annu Rev Med* 2003; 54: 131-52
- IARC (International Agency for Research on Cancer). Handbook of Cancer Prevention No.6: Weight control and physical activity. Lyon 2002
- Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 72-91
- Ip C, Marshall JR. Trans fatty acids and cancer. *Nutr Rev* 1996; 54: 138-45
- Jain MG, Rohan TE, Howe GR, Miller AB. A cohort study of nutritional factors and endometrial cancer. *Eur J Epidemiol* 2000; 16: 899-905
- Jarvinen R, Knekt P, Hakulinen T, Rissanen H, Heliövaara M. Dietary fat, cholesterol and colorectal cancer in a prospective study. *Br J Cancer* 2001; 85: 357-61
- Ji BT, Chow WH, Gridley G, McLaughlin JK, Dai Q, et al. Dietary factors and the risk of pancreatic cancer: a case-control study in Shanghai China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4: 885-93
- Kalapothiski V, Tzonou A, Hsieh CC, Karakatsani A, Trichopoulos A, et al. Nutrient intake and cancer of the pancreas: a case-control study in Athens, Greece. *Cancer Causes Control* 1993; 4: 383-9
- Kato I, Akhmedkhanov A, Koenig K, Toniolo PG, Shore RE, Riboli E. Prospective study of diet and female colorectal cancer: the New York University Women's Health Study. *Nutr Cancer* 1997; 28: 276-81

- King IB, Kristal AR, Schaffer S, Thornquist M, Goodman GE. Serum trans-fatty acids are associated with risk of prostate cancer in beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 988-92
- Kluge S, Boeing H. Beitrag der Ernährung zur Primärprävention in der Onkologie. *Onkologe* 2004; 10: 139-47
- Kobayashi M, Tsubono Y, Otani T, Hanaoka T, Sobue T, Tsugane S. Fish, long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids, and risk of colorectal cancer in middle-aged Japanese: the JPHC study. *Nutr Cancer* 2004; 49: 32-40
- Kohlmeier L, Simonsen N, van 't Veer P, Strain JJ, Martin-Moreno JM, et al. Adipose tissue trans fatty acids and breast cancer in the European Community Multicenter Study on Antioxidants, Myocardial Infarction, and Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 705-10
- Kojima M, Wakai K, Tokudome S, Suzuki K, Tamakoshi K, et al. Serum levels of polyunsaturated fatty acids and risk of colorectal cancer: a prospective study. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 462-71
- Kolonel LN. Fat, meat, and prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001; 23: 72-81
- Koo MM, Rohan TE, Jain M, McLaughlin JR, Corey PN. A cohort study of dietary fibre intake and menarche. *Public Health Nutr* 2002; 5: 353-60
- Kronborg O. Colon polyps and cancer. *Endoscopy* 2004; 36: 3-7
- Kushi LH, Mink PJ, Folsom AR, Anderson KE, Zheng W, Lazovich D, Sellers TA. 1999. Prospective study of diet and ovarian cancer. *Am J Epidemiol*. 1999; 149(1): 21-31
- Leitzmann MF, Stampfer MJ, Michaud DS, Augustsson K, Colditz GC, et al. Dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 204-16
- Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer – analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000; 343: 78-85
- Lin J, Zhang SM, Cook NR, Lee IM, Buring JE. Dietary fat and fatty acids and risk of colorectal cancer in women. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 1011-22
- Lipkin M, Reddy B, Newmark H, Lamprecht SA. Dietary factors in human colorectal cancer. *Annu Rev Nutr* 1999; 19: 545-86
- Littman AJ, Beresford SA, White E. The association of dietary fat and plant foods with endometrial cancer (United States). *Cancer Causes Control* 2001; 12: 691-702
- Lyon JL, Slattery ML, Mahoney AW, Robison LM. Dietary intake as a risk factor for cancer of the exocrine pancreas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2: 513-8
- Maillard V, Bougnoux P, Ferrari P, Jourdan M-J, Pinault M, Lyvillonnière F, Body G, Le Floch G, Chajes V. N-3 and N-6 fatty acids in breast adipose tissue and relative risk of breast cancer in a case-control study in Tour, France. 2002. *Int J Cancer* 2002; 98: 78-83
- Mannisto S, Pietinen P, Virtanen MJ, Salminen I, Albanes D, et al. Fatty acids and risk of prostate cancer in a nested case-control study in male smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 1422-8
- Mao Y, Pan S, Wen SW, Johnson KC; Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Physical inactivity, energy intake, obesity and the risk of rectal cancer in Canada. *Int J Cancer* 2003; 105: 831-7
- McCann SE, Freudenheim JL, Marshall JR, Brasure JR, Swanson MK, Graham S. Diet in the epidemiology of endometrial cancer in western New York (United States). *Cancer Causes Control* 2000; 11: 965-74
- McKelvey W, Greenland S, Chen MJ, Longnecker MP, Frankl HD, et al. A case-control study of colorectal adenomatous polyps and consumption of foods containing partially hydrogenated oils. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 519-24
- Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs CS. Dietary meat, dairy products, fat, and cholesterol and pancreatic cancer risk in a prospective study. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 1115-25

- Michaud DS, Spiegelman D, Clinton SK, Rimm EB, Willett WC, Giovannucci E. Prospective study of dietary supplements, macronutrients, micronutrients, and risk of bladder cancer in US men. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 1145-53
- Nkondjock A, Shatenstein B, Maisonneuve P, Ghadirian P. Assessment of risk associated with specific fatty acids and colorectal cancer among French-Canadians in Montreal: a case-control study. *Int J Epidemiol* 2003a; 32: 200-9
- Nkondjock A, Shatenstein B, Maisonneuve P, Ghadirian P. Specific fatty acids and human colorectal cancer: an overview. *Cancer Detect Prev* 2003b; 27: 55-66
- Norat T, Bingham S, Ferrari P, Slimani N et al. Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 906-16
- Oh K, Willett WC, Fuchs CS, Giovannucci E. Dietary marine n-3 fatty acids in relation to risk of distal colorectal adenoma in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 835-41
- Olsen GW, Mandel JS, Gibson RW, Wattenberg LW, Schuman LM. Nutrients and pancreatic cancer: a population-based case-control study. *Cancer Causes Control* 1991; 2: 291-7
- Pan SY, Ugnat AM, Mao Y, Wen SW, Johnson KC. A case-control study of diet and the risk of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 1521-7
- Petridou E, Kedikoglou S, Koukoulomatis P, Dessypris N, Trichopoulos D. Diet in relation to endometrial cancer risk: a case-control study in Greece. *Nutr Cancer* 2002; 44: 16-22
- Pierce JP, Faerber S, Wright FA, Rock CL, Newman V, et al. A randomized trial of the effect of a plant-based dietary pattern on additional breast cancer events and survival: the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) Study. *Control Clin Trials* 2002; 23: 728-56
- Pietinen P, Malila N, Virtanen M, Hartman TJ, Tangrea JA, Albanes D, Virtamo J. Diet and risk of colorectal cancer in a cohort of Finnish men. *Cancer Causes Control* 1999; 10: 387-96
- Rhodus NL. Oral cancer: leukoplakia and squamous cell carcinoma. *Dent Clin North Am* 2005; 49: 143-65
- RKI (Robert Koch-Institut). Krebs in Deutschland - Häufigkeiten und Trends. Arbeitsgemeinschaft bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland. Berlin 2004
- Saadatian-Elahi M, Norat T, Goudable JI, Riboli E. Biomarkers of dietary fatty acid intake and the risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2004; 111: 584-91
- Satia-Abouta J, Galanko JA, Potter JD, Ammerman A, Martin CF, Sandler RS. North Carolina Colon Cancer Study. Associations of total energy and macronutrients with colon cancer risk in African Americans and Whites: results from the North Carolina colon cancer study. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 951-62
- Schatzkin A, Lanza E. Polyps and vegetables (and fat, fibre): the polyp prevention trial. *IARC Sci Publ* 2002; 156: 463-6
- Schulz M, Lahmann PH, Riboli E, Boeing H. Dietary Determinants of Epithelial Ovarian Cancer: A Review of the Epidemiologic Literature. *Nutr Cancer* 2004; 50(2): 120-140
- Schuurman AG, van den Brandt PA, Dorant E, Brants HA, Goldbohm RA. Association of energy and fat intake with prostate carcinoma risk: results from The Netherlands Cohort Study. *Cancer* 1999; 86: 1019-27
- Sieri S, Krogh V, Muti P, Micheli A, Pala V, et al. Fat and protein intake and subsequent breast cancer risk in postmenopausal women. *Nutr Cancer* 2002; 42: 10-7
- Slattery ML, Potter JD, Duncan DM, Berry TD. Dietary fats and colon cancer: assessment of risk associated with specific fatty acids. *Int J Cancer* 1997; 73: 670-7
- Smith-Warner SA, Ritz J, Hunter DJ, Albanes D, Beeson WL, et al. Dietary fat and risk of lung cancer in a pooled analysis of prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 987-92
- Smith-Warner SA, Spiegelman D, Adami HO, Beeson WL, van den Brandt PA, et al. Types of dietary fat and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Cancer* 2001; 92: 767-74
- Steinmaus CM, Nunez S, Smith AH. Diet and bladder cancer: a meta-analysis of six dietary variables. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 693-702

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

- Stolzenberg-Solomon RZ, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D. Prospective study of diet and pancreatic cancer in male smokers. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 783-92
- Takezaki T, Inoue M, Kataoka H, Ikeda S, Yoshida M, et al. Diet and lung cancer risk from a 14-year population-based prospective study in Japan: with special reference to fish consumption. *Nutr Cancer* 2003; 45: 160-7
- Terry PD, Rohan TE, Wolk A. Intakes of fish and marine fatty acids and the risks of cancers of the breast and prostate and of other hormone-related cancers: a review of the epidemiologic evidence. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 532-43
- Terry P, Rohan TE, Wolk A, Maehle-Schmidt M, Magnusson C. Fish consumption and breast cancer risk. *Nutrition and Cancer* 2002a; 44: 1-6
- Terry P, Wolk A, Vainio H, Weiderpass E. Fatty fish consumption lowers the risk of endometrial cancer: a nationwide case-control study in Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002b; 11: 143-5
- Terry P, Lichtenstein P, Feychting M, Ahlbom A, Wolk A. Fatty fish consumption and risk of prostate cancer. *Lancet* 2001; 357: 1764-6
- Thun MJ, Henley SJ, Gansler T. Inflammation and cancer: an epidemiological perspective. *Novartis Found Symp* 2004; 256: 6-21; discussion 2-8, 49-52, 266-9
- Voorrips LE, Brants HA, Kardinaal AF, Hiddink GJ, van den Brandt PA, Goldbohm RA. Intake of conjugated linoleic acid, fat, and other fatty acids in relation to postmenopausal breast cancer: the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 873-82
- Wakai K, Hirose K, Takezaki T, Hamajima N, Ogura Y, et al. Foods and beverages in relation to urothelial cancer: case-control study in Japan. *Int J Urol* 2004; 11: 11-9
- Wakai K, Takashi M, Okamura K, Yuba H, Suzuki K, et al. Foods and nutrients in relation to bladder cancer risk: a case-control study in Aichi Prefecture, Central Japan. *Nutr Cancer* 2002; 38: 13-22
- WCRF (World Cancer Research Fund). *Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a global perspective*. WCRF/AICR 1997
- WHI (Women's Health Initiative). <http://www.nhlbi.nih.gov/whi/diet.htm>: abgerufen am 07.07.2005
- WHO (World Health Organization). *World Cancer Report*. Lyon 2003
- Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective cohort study among women. *N Engl J Med* 1990; 323: 1664-72
- Wirfält E, Vessby B, Mattisson I, Gullberg B, Olsson H, Berglund G. No relations between breast cancer risk and fatty acids of erythrocyte membranes in postmenopausal women of the Malmo Diet Cancer cohort (Sweden). *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 761-70
- Wirfält E, Mattisson I, Gullberg B, Johansson U, Olsson H, Berglund G. Postmenopausal breast cancer is associated with high intakes of n-6 fatty acids (Sweden). *Cancer Causes Control* 2002; 13: 883-93
- Zatonski W, Przewozniak K, Howe GR, Maisonneuve P, Walker AM, Boyle P. Nutritional factors and pancreatic cancer: a case-control study from south-west Poland. *Int J Cancer* 1991; 48: 390-4
- Zhang M, Lee AH, Binns CW. Reproductive and dietary risk factors for epithelial ovarian cancer in China. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 320-6
- Zock PL, Katan MB. Linoleic acid intake and cancer risk: a review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 142-53

10.8 Anlage: Studien zum Konsum von Fett bzw. Fettsäuren und Krebserkrankungen

Kolonrektumkrebs: Interventionsstudien, randomisiert (EK Ib)

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Probanden	Geschlecht, Alter	Intervention	Ergebnis	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung an Confounder/Stratifizierung
Schatzkin und Lanza 2002, USA	Interventionsstudie, randomisiert, 4 Jahre Intervention, Sekundärprävention	2079 Teilnehmer nach Entfernen eines Adenoms	Männer und Frauen, mittleres Alter	Beratung bzgl. Kost mit 20 En% Fett und reich an Ballaststoffen und Obst und Gemüse; 23,8 En% Fett Kontrolle: übliche Kost 33,9 En% Fett	Adenomereurrenzenz Intervention 39,7 % Kontrolle 39,5 % Große Adenome > 1 cm Intervention 4,9 % Kontrolle 5,6 % Fortgeschrittene Adenome Intervention 6,3 % Kontrolle 7,0 %	RR = 1,00 (0,90-1,12) RR = 0,88 (0,60-1,28) RR = 0,90 (0,64-1,26)	k. A.

Kolonrektumkrebs: Meta-Analyse Kohortenstudie (EK IIa)

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Kohorte	Modell	Geschlecht, Alter	Breite der Exposition/ Anzahl der untersuchten Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)
Zock und Katan, 1998, Niederlande	Meta-Analyse	1966-96/ Medline + Biological abstracts/ alle Typen außer <i>in vitro</i> -Studien 728 Patienten mit Kolonkrebs unter 292768 Personen, Follow-up: 3 bis 6 Jahre 564 Patienten mit Polypen unter 35545 Personen	Random-effects-model, Annahme von Heterogenität	k. A.	Höchste vs. niedrigste Aufnahme von Linolsäure bzw. PUFA in jeweiliger Studie	Linolsäurezufuhr und <u>Darmkrebs</u> : - Prospektive Kohortenstudien: RR = 0,92 (0,70-1,22) für Krebs (4 Studien) RR = 1,06 (0,55-2,05) für Polypen (2 Studien)	k. A.

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

Kolonrektumkrebs: Kohortenstudien (EK IIb)

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Kohorte	Geschlecht, Alter	Abschätzung der Exposition/Zahl der Items in Fragebogen	Anzahl der Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung an Confounder/Stratifizierung
Willett et al. 1990, USA	Nurses' Health Study	88751 Frauen (Krankenschwestern), Nachbeobachtung von 1980-1986, 150 inzidente Fälle von Kolonkrebs (Adenokarzinome)	Frauen, 34-59 Jahre	1980er Häufigkeitsfragebogen (61 Lebensmittel) Mediane Aufnahme bei 1600 kcal/Tag: Gesamtfett 70 g/Tag; gesättigte Fette 27 g/Tag; einfach ungesättigte Fette 28 g/Tag; Linolsäure 7,2 g/Tag	Quintile	RR (Q1) = 1,0 (Referenz) <u>Gesamtfett</u> RR (Q2) = 2,48 (1,42-4,31) RR (Q3) = 1,88 (1,03-3,44) RR (Q4) = 2,61 (1,48-4,59) RR (Q5) = 2,00 (1,10-3,63) <u>gesättigtes Fett</u> RR (Q2) = 1,09 (0,62-1,91) RR (Q3) = 1,28 (0,76-2,15) RR (Q4) = 1,81 (1,13-2,90) RR (Q5) = 1,39 (0,83-2,33) <u>einfach ungesättigtes Fett</u> RR (Q2) = 1,74 (1,05-2,89) RR (Q3) = 1,31 (0,73-2,35) RR (Q4) = 2,03 (1,22-3,39) RR (Q5) = 1,72 (1,01-2,93) <u>Linolsäure</u> RR (Q2) = 1,03 (0,64-1,66) RR (Q3) = 0,86 (0,52-1,43) RR (Q4) = 1,13 (0,69-1,85) RR (Q5) = 0,93 (0,55-1,58)	p-Trend 0,05 0,95 0,05 0,99	Alter, Gesamtenergie

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

Kolonrektumkrebs: Kohortenstudien (EK IIb) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Kohorte	Geschlecht, Alter	Abschätzung der Exposition/Zahl der Items in Fragebogen	Anzahl der Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung an Confounder/ Stratifizierung
Bostick et al. 1994, USA	Prospektive Kohortenstudie, 5 Jahre Follow-up	35215 Teilnehmer aus Iowa, 212 neue Kolonkrebsfälle dokumentiert	Frauen, 55-69 Jahre	1986er Häufigkeitsfragebogen (127 Lebensmittel)	Quintile	RR (Q1) = 1,0 (Referenz) <u>Gesamtfett</u> RR (Q2) = 1,00 (0,65-1,52) RR (Q3) = 0,88 (0,57-1,36) RR (Q4) = 1,12 (0,74-1,69) RR (Q5) = 0,86 (0,54-1,33) <u>gesättigtes Fett</u> RR (Q2) = 1,41 (0,92-2,16) RR (Q3) = 1,06 (0,68-1,67) RR (Q4) = 0,97 (0,61-1,54) RR (Q5) = 1,21 (0,78-1,89) <u>einfach ungesättigtes Fett</u> RR (Q2) = 1,05 (0,68-1,62) RR (Q3) = 1,10 (0,72-1,69) RR (Q4) = 1,18 (0,78-1,81) RR (Q5) = 0,85 (0,54-1,35) <u>mehrfach ungesättigtes Fett</u> RR (Q2) = 0,54 (0,34-0,85) RR (Q3) = 0,90 (0,61-1,32) RR (Q4) = 0,72 (0,48-1,10) RR (Q5) = 0,74 (0,49-1,12) <u>n-3 ungesättigte FA</u> RR (Q2) = 0,82 (0,55-1,24) RR (Q3) = 0,77 (0,50-1,17) RR (Q4) = 0,96 (0,64-1,43) RR (Q5) = 0,70 (0,45-1,09)	p-Trend 0,70 0,98 0,70 0,53 0,26	Alter, Gesamtenergie, Größe, Schwangerschaften, Vitamin E-Aufnahme, Vitamin A-Supplementeinnahme

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

Kolonrektumkrebs: Kohortenstudien (EK IIb) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Kohorte	Geschlecht, Alter	Abschätzung der Exposition/Zahl der Items in Fragebogen	Anzahl der Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung an Confounder/ Stratifizierung
Giovanucci et al. 1994, USA	Health Professionals Follow-up Study	47949 Teilnehmer (Berufe mit medizinischem Hintergrund); Nachbeobachtung von 1986-1992; 251 inzidente Fälle von Kolonrektumkrebs	Männer, 40-70 Jahre	1986er Häufigkeitsfragebogen (131 Lebensmittel) Mediane Aufnahme Gesamtfett 72 g/Tag (Quintil-Bereich 24-41 En%); gesättigte Fette 25 g/Tag; einfach ungesättigte Fette 27 g/Tag; Linolsäure 11,6 g/Tag	Quintile	RR (Q1) = 1,0 (Referenz)) <u>Gesamtfett</u> RR (Q2) = 1,80 (1,18-2,74) RR (Q3) = 1,82 (1,19-2,77) RR (Q4) = 0,95 (0,57-1,56) RR (Q5) = 1,19 (0,74-1,90) <u>gesättigtes Fett</u> RR (Q2) = 1,01 (0,67-1,53) RR (Q3) = 1,13 (0,75-1,70) RR (Q4) = 1,07 (0,70-1,63) RR (Q5) = 0,88 (0,56-1,37) <u>einfach ungesättigtes Fett</u> RR (Q2) = 1,21 (0,78-1,87) RR (Q3) = 1,39 (0,91-2,12) RR (Q4) = 1,24 (0,80-1,93) RR (Q5) = 1,07 (0,68-1,69) <u>Linolsäure</u> RR (Q2) = 0,99 (0,66-1,49) RR (Q3) = 0,87 (0,57-1,34) RR (Q4) = 1,01 (0,67-1,52) RR (Q5) = 0,79 (0,51-1,22)	p-Trend 0,64 0,79 0,68 0,40	Alter, Gesamtenergie
Goldbohm et al. 1994, Niederlande	Prospektive Kohortenstudie	120852 Teilnehmer, 215 neue Fälle von Kolonkrebs; 3,3 Jahre Nachbeobachtung	Männer und Frauen, 55-69 Jahre	Selbstaussfüllbarer Häufigkeitsfragebogen; Fettaufnahme: Männer 94 g/d Frauen 74 g/d	Quintile	RR (Q1) = 1,0 (Referenz)) <u>Gesamtfett</u> RR (Q2) = 1,14 (0,61-2,13) RR (Q3) = 0,87 (0,45-1,67) RR (Q4) = 1,11 (0,60-2,07) RR (Q5) = 1,10 (0,59-2,07) <u>gesättigtes Fett</u> RR (Q2) = 0,79 (0,41-1,52) RR (Q3) = 1,23 (0,68-2,23) RR (Q4) = 0,90 (0,47-1,69) RR (Q5) = 0,90 (0,47-1,70) <u>einfach ungesättigtes Fett</u> RR (Q2) = 0,91 (0,47-1,75) RR (Q3) = 1,03 (0,55-1,93) RR (Q4) = 0,94 (0,50-1,77) RR (Q5) = 1,26 (0,69-2,31) <u>mehrfach ungesättigtes Fett</u> RR (Q2) = 1,20 (0,61-2,37) RR (Q3) = 1,63 (0,86-3,11) RR (Q4) = 1,17 (0,59-2,32) RR (Q5) = 1,49 (0,77-2,86)	p-Trend 0,79 0,88 0,45 0,30	Alter, Gesamtenergie

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

Kolonrektumkrebs: Kohortenstudien (EK IIb) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Kohorte	Geschlecht, Alter	Abschätzung der Exposition/Zahl der Items in Fragebogen	Anzahl der Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung an Confounder/ Stratifizierung
Gaard et al. 1996, Norwegen	Prospektive Kohortenstudie, Follow-up 11,4 Jahre	50535 Teilnehmer, 143 neue Fälle von Kolonkrebs für Studie analysiert	Männer und Frauen, 20-54 Jahre	Häufigkeitsfragebogen (80 Lebensmittel)	Quartile	RR (Q1) = 1,0 (Referenz)) <u>Männer</u> <u>Gesamtfett</u> RR (Q2) = 1,35 (0,76-2,39) RR (Q3) = 0,80 (0,41-1,55) RR (Q4) = 1,16 (0,62-2,15) <u>gesättigtes Fett</u> RR (Q2) = 1,04 (0,55-1,99) RR (Q3) = 1,34 (0,72-2,49) RR (Q4) = 1,34 (0,72-2,49) <u>einfach ungesättigtes Fett</u> RR (Q2) = 1,08 (0,60-1,98) RR (Q3) = 1,25 (0,69-2,25) RR (Q4) = 0,92 (0,47-1,78) <u>Frauen</u> <u>Gesamtfett</u> RR (Q2) = 1,10 (0,24-3,85) RR (Q3) = 0,75 (0,20-3,58) RR (Q4) = 0,47 (0,22-4,64) <u>gesättigtes Fett</u> RR (Q2) = 1,00 (0,52-1,92) RR (Q3) = 0,62 (0,29-1,31) RR (Q4) = 0,67 (0,32-1,41) <u>einfach ungesättigtes Fett</u> RR (Q2) = 1,29 (0,66-2,55) RR (Q3) = 1,05 (0,51-2,16) RR (Q4) = 0,74 (0,33-1,68)	p-Trend 0,92 0,24 0,87 0,06 0,20 0,44	Alter, BMI, Größe, Rauchen, Gesamtenergie
Kato et al. 1997, USA	prospektive Kohortenstudie, Follow-up 7,1 Jahre	14727 Frauen, 100 inzidierte Fälle Kolonrektumkrebs	Frauen, 34-65 Jahre	Häufigkeitsfragebogen (70 Lebensmittel)	Quartile	RR (Q1) = 1,0 (Referenz)) <u>Gesamtfett</u> RR (Q2) = 0,82 (0,46-1,44) RR (Q3) = 1,20 (0,71-2,02) RR (Q4) = 1,05 (0,60-1,84) <u>gesättigtes Fett</u> RR (Q2) = 0,92 (0,53-1,62) RR (Q3) = 1,37 (0,81-2,33) RR (Q4) = 1,05 (0,59-1,88)	p-Trend 0,458 0,506	Alter, Gesamtenergie, Zentrum, Bildung

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

Kolonrektumkrebs: Kohortenstudien (EK IIb) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Kohorte	Geschlecht, Alter	Abschätzung der Exposition/Zahl der Items in Fragebogen	Anzahl der Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung an Confounder/ Stratifizierung
Pietinen et al. 1999, Finnland, USA	Nachbeobachtung der ATBC-Studie, Follow-up 8 Jahre	27111 Männer (Raucher), 185 Fälle von Kolonrektumkrebs dokumentiert	Männer, 50-69 Jahre	Häufigkeitsfragebogen mit 276 Lebensmitteln über den Verzehr der letzten 12 Monate; Fettaufnahme 102,2 g/d; gesättigte Fette 50,4 g/d; MUFA 35,8 g/d; PUFA 10,1 g/d; trans-FA 3 g/d; Linolsäure 7,3 g/d; Linolensäure 1,6 g/d; n-3 Fischöle 0,4 g/d	Quartile	RR (Q1) = 1,0 (Referenz)) <u>Gesamtfett</u> RR (Q2) = 0,8 (0,5-1,2) RR (Q3) = 0,8 (0,6-1,1) RR (Q4) = 0,9 (0,6-1,3) <u>gesättigtes Fett</u> RR (Q2) = 1,1 (0,8-1,6) RR (Q3) = 0,7 (0,45-1,1) RR (Q4) = 0,9 (0,6-1,4) <u>einfach ungesättigtes Fett</u> RR (Q2) = 0,9 (0,6-1,4) RR (Q3) = 0,9 (0,6-1,3) RR (Q4) = 1,2 (0,8-1,8) <u>mehrfach ungesättigtes Fett</u> RR (Q2) = 1,2 (0,8-1,9) RR (Q3) = 1,2 (0,7-1,8) RR (Q4) = 1,4 (0,9-2,1) <u>trans-FA</u> RR (Q2) = 0,8 (0,5-1,2) RR (Q3) = 0,9 (0,6-1,4) RR (Q4) = 1,1 (0,7-1,6) <u>Linolsäure</u> RR (Q2) = 1,1 (0,7-1,7) RR (Q3) = 1,2 (0,8-1,9) RR (Q4) = 1,3 (0,8-2,0) <u>α-Linolensäure</u> RR (Q2) = 1,3 (0,8-2,0) RR (Q3) = 1,3 (0,8-2,0) RR (Q4) = 1,4 (0,9-2,1) <u>n-3 Fischöle</u> RR (Q2) = 1,7 (1,1-2,5) RR (Q3) = 1,1 (0,7-1,7) RR (Q4) = 1,2 (0,8-1,9)	p-Trend 0,41 0,27 0,44 0,18 0,49 0,20 0,17 0,84	Alter, Rauchen, BMI, Alkohol, Bildung, körperliche Arbeit, Calciumaufnahme

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

Kolonrektumkrebs: Kohortenstudien (EK IIb) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Kohorte	Geschlecht, Alter	Abschätzung der Exposition/Zahl der Items in Fragebogen	Anzahl der Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung an Confounder/Stratifizierung
Järvi- nen et al. 2001, Finn- land	Kohorten- studie, Finnish Mobile Clinic Health Examination Survey, Follow-up 27-32 Jahre	9959 Teilnehmer, davon 109 Darmkrebs- neuerkrankungen für Studie analysiert	Männer und Frauen, mittleres Kohorten- alter 39 Jah- re	Interview über habituelle Ernährung nach Lebensmittelliste und mit offenen Fragen Mittlere Aufnahmen: Gesamtfett 109 g/d; gesättigtes Fett 61,6 g/d; einfach ungesättigte Fette 35,2 g/d; mehrfach ungesättigte Fette 7,7 g/d	Quartile	RR (Q1) = 1,0 (Referenz)) <u>Gesamtfett</u> RR (Q2) = 1,47 (0,82-2,66) RR (Q3)= 1,63 (0,80-3,33) RR (Q4)= 1,47 (0,52-4,20) <u>gesättigtes Fett</u> RR (Q2) = 1,09 (0,60-1,99) RR (Q3)= 1,72 (0,88-3,36) RR (Q4)= 1,47 (0,56-3,83) <u>MUFA</u> RR (Q2) = 1,52 (0,83-2,77) RR (Q3)= 2,10 (1,04-4,26) RR (Q4)= 2,37 (0,86-6,51) <u>PUFA</u> RR (Q2) = 0,98 (0,57-1,70) RR (Q3)= 1,12 (0,61-2,04) RR (Q4)= 1,13 (0,56-2,26)	k. A.	Alter, Geschlecht, BMI, Rauchen, Wohnort (Region), Energieaufnahme, Verzehr von Obst, Gemüse, Cerealien

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

Kolonrektumkrebs: Kohortenstudien (EK IIb) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Kohorte	Geschlecht, Alter	Abschätzung der Exposition/Zahl der Items in Fragebogen	Anzahl der Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung an Confounder/ Stratifizierung
Kobayashi et al. 2004, Japan	Japan Public Health Center-based prospective Study on cancer and cardiovascular disease (JPHC)	57591 Männer und 49924 Frauen, davon 705 inzidente Adenoma-Krebsfälle in Kolon und Rektum; Nachbeobachtung von 1991/1993 bis 1999	Männer und Frauen, 40-59 Jahre (Kohorte I) oder 40-69 Jahre (Kohorte II)	Häufigkeitsfragebogen in Kohorte I mit 44 Lebensmitteln und in Kohorte II mit 52 Lebensmitteln	Quartile	RR (Q1) = 1,0 (Referenz)	p-Trend	Alter, Wohnort, CRC-Familienhistorie, BMI, körperliche Aktivität, Rauchstatus, Alkoholaufnahme, Vitaminsupplemente, Ernergie, Verzehr von Cerealien, Verzehr von Gemüse, Verzehr von Fleisch
						<u>Männer</u>	0,73	
						<u>Fisch</u>		
						RR (Q2) = 1,11 (0,76-1,63)		
						RR (Q3) = 1,17 (0,81-1,69)		
						<u>EPA</u>	0,74	
						RR (Q2) = 1,09 (0,75-1,60)		
						RR (Q3) = 1,19 (0,81-1,74)		
						RR (Q4) = 1,06 (0,71-1,58)		
						<u>DHA</u>	0,93	
						RR (Q2) = 0,97 (0,66-1,41)		
						RR (Q3) = 1,09 (0,75-1,58)		
RR (Q4) = 0,98 (0,66-1,46)								
<u>langkettige n-3/n-6PUFA-Verhältnis</u>	0,65							
RR (Q2) = 1,05 (0,73-1,51)								
RR (Q3) = 1,15 (0,80-1,64)								
RR (Q4) = 1,08 (0,74-1,56)								
<u>Frauen</u>	0,77							
<u>Fisch</u>								
RR (Q2) = 1,07 (0,65-1,78)								
RR (Q3) = 1,08 (0,65-1,79)								
<u>EPA</u>	0,87							
RR (Q2) = 1,09 (0,66-1,80)								
RR (Q3) = 1,02 (0,60-1,71)								
RR (Q4) = 1,04 (0,60-1,80)								
<u>DHA</u>	0,59							
RR (Q2) = 0,98 (0,59-1,63)								
RR (Q3) = 1,21 (0,73-2,00)								
RR (Q4) = 1,08 (0,63-1,87)								
<u>langkettige n-3/n-6PUFA-Verhältnis</u>	0,84							
RR (Q2) = 1,02 (0,62-1,68)								
RR (Q3) = 1,16 (0,72-1,87)								
RR (Q4) = 0,92 (0,55-1,54)								

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

Kolonrektumkrebs: Kohortenstudien (EK IIb) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Kohorte	Geschlecht, Alter	Abschätzung der Exposition/Zahl der Items in Fragebogen	Anzahl der Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung an Confounder/Stratifizierung
Lin et al. 2004, USA	Nachbeobachtung der Women's Health Study (Interventionsstudie mit Aspirin und Vitamin E)	37547 Frauen, 202 neue Fälle an Kolonrektumkrebs; 8,7 Jahre Nachbeobachtung (ab 1993)	Frauen, ≥ 45 Jahre	Häufigkeitsfragebogen mit 131 Lebensmitteln; Mediane Aufnahmen (En%): Gesamtfett 30 %; SFA 10 %; MUFA 11 %; PUFA 11 %, trans-FA 1,1 %; n-3 ungesättigte FA 0,08 %; n-6 ungesättigte FA 5,4 %	Quintile	RR (Q1) = 1,0 (Referenz)) <u>Gesamtfett</u> RR (Q2) = 1,24 (0,81-1,86) RR (Q3) = 0,99 (0,63-1,54) RR (Q4) = 0,95 (0,61-1,58) RR (Q5) = 1,00 (0,63-1,58) <u>SFA</u> RR (Q2) = (0,76 (0,50-1,15) RR (Q3) = 0,83 (0,55-1,25) RR (Q4) = 0,55 (0,35-1,25) RR (Q5) = 0,92 (0,61-1,41) <u>MUFA</u> RR (Q2) = 1,45 (0,96-2,20) RR (Q3) = 0,98 (0,62-1,56) RR (Q4) = 0,99 (0,62-1,57) RR (Q5) = 1,09 (0,68-1,73) <u>n-6 ungesättigte FA</u> RR (Q2) = 1,83 (1,13-2,95) RR (Q3) = 1,41 (0,85-2,34) RR (Q4) = 1,78 (1,10-2,88) RR (Q5) = 1,60 (0,98-2,60) <u>n-3 ungesättigte FA</u> RR (Q2) = 0,88 (0,56-1,37) RR (Q3) = 0,89 (0,57-1,39) RR (Q4) = 0,92 (0,59-1,43) RR (Q5) = 1,11 (0,73-1,69) <u>trans ungesättigte FA</u> RR (Q2) = 0,92 (0,59-1,44) RR (Q3) = 1,08 (0,72-1,69) RR (Q4) = 0,86 (0,55-1,40) RR (Q5) = 1,30 (0,89-2,05)	p-Trend 0,64 0,44 0,72 0,16 0,43 0,18	Alter, BMI, Familiengeschichte Kolonrektumkrebs u. Polyp, körperliche Aktivität, Rauchen, Alkohol, postmenopausale Hormontherapie, Gesamtenergie

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

Kolonrektumkrebs: Kohortenstudien (EK IIb) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Kohorte	Geschlecht, Alter	Abschätzung der Exposition/Zahl der Items in Fragebogen	Anzahl der Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung an Confounder/Stratifizierung	Anmerkung
Kojima et al. 2005, Japan	Eingebettete Fall-Kontrollstudie Japanese Collaborative Cohort Study for the Evaluation of Cancer Risk (JACC-Study)	Teilgruppe der JACC-Studie (110792 Studienteilnehmer mit 65184 Studienteilnehmer in Regionen mit Krebsregistern) mit Blutentnahme; Nachbeobachtung von 1988/1990 über 7,1 Jahre im Mittel, Studie mit 169 inzidenten Fällen an Kolonrektumkrebs und 481 Kontrollen	Männer und Frauen, 40-79 Jahre	Fettsäurenprofil im Serum (24 FA)	Quartile	RR (Q1) = 1,0 (Referenz) <u>Männer</u> SFA OR (Q2) = 1,22 (0,51-2,91) OR (Q3) = 1,12 (0,47-2,64) OR (Q4) = 1,71 (0,66-4,47) MUFA OR (Q2) = 1,04 (0,40-2,74) OR (Q3) = 1,48 (0,59-3,72) OR (Q4) = 2,05 (0,86-4,89) n-3 ungesättigte FA OR (Q2) = 0,76 (0,34-1,72) OR (Q3) = 1,09 (0,49-2,44) OR (Q4) = 0,24 (0,08-0,76) n-6 ungesättigte FA OR (Q2) = 0,79 (0,38-1,64) OR (Q3) = 0,67 (0,30-1,47) OR (Q4) = 0,69 (0,30-1,61) n-6/n-3 Verhältnis OR (Q2) = 2,36 (0,99-5,66) OR (Q3) = 1,76 (0,67-4,64) OR (Q4) = 2,05 (0,78-5,40) <u>Frauen</u> SFA OR (Q2) = 1,10 (0,53-2,32) OR (Q3) = 0,56 (0,24-1,30) OR (Q4) = 0,59 (0,23-1,52) MUFA OR (Q2) = 0,96 (0,45-2,02) OR (Q3) = 0,70 (0,30-1,65) OR (Q4) = 0,83 (0,36-1,92) n-3 ungesättigte FA OR (Q2) = 0,53 (0,23-1,20) OR (Q3) = 0,75 (0,35-1,63) OR (Q4) = 0,85 (0,38-1,91) n-6 ungesättigte FA OR (Q2) = 0,44 (0,17-1,11) OR (Q3) = 1,28 (0,58-2,82) OR (Q4) = 1,15 (0,48-2,75) n-6/n-3 Verhältnis OR (Q2) = 0,84 (0,37-1,92) OR (Q3) = 0,76 (0,35-1,65) OR (Q4) = 1,08 (0,50-2,36)*	p-Trend 0,36 0,06 0,08 0,36 0,33 0,17 0,51 0,96 0,32 0,90	Familiengeschichte Kolonrektumkarzinom, BMI, Bildung, Rauchen, Alkohol Blattgemüse, körperliche Aktivität	

*keine weiteren auffälligen Einzelbefunde

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

Kolonrektumkrebs: Kohortenstudien (EK IIb) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Kohorte	Geschlecht, Alter	Abschätzung der Exposition/Zahl der Items in Fragebogen	Anzahl der Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung an Confounder/ Stratifizierung
Norat et al. 2005, Europa	Prospektive Kohortenstudie	478040 Männer und Frauen (aus 10 europ. Ländern); 1329 inzidente Fälle an Kolonrektumkrebs; 4,8 Jahre Nachbeobachtung (ab 1992)	Männer und Frauen, mittleres Alter Männer 52,2 Jahre; Frauen 50,8 Jahre	Verschiedene Häufigkeitsfragebogen mit 88 bis 266 Lebensmitteln, Kalibrierung der Lebensmittelaufnahmen an 36994 24-Stunden-Erinnerungsprotokollen	pro 100 g Fisch/d	Fisch beobachtet 0,70 (0,57-0,87) kalibriert 0,46 (0,27-0,77)	p-Trend <0,001 0,003	Alter, Geschlecht, Energie, Größe, Gewicht, Alkohol, körperliche Arbeit, Rauchen, Ballaststoffzufuhr
Oh et al. 2005, USA	Nurses' Health Study	34451 Frauen	Frauen, 30-55 Jahre	Häufigkeitsfragebogen mit 61 Lebensmitteln	Quintile	RR (Q1) = 1,0 (Referenz)) <u>marine n-3 FA</u> RR (Q2) = 1,01 (0,86-1,19) RR (Q3) = 0,97 (0,81-1,15) RR (Q4) = 1,05 (0,87-1,26) RR (Q5) = 1,04 (0,84-1,27) <u>marine n-3/n-6 FA</u> RR (Q2) = 1,02 (0,87-1,21) RR (Q3) = 1,06 (0,90-1,26) RR (Q4) = 0,91 (0,76-1,09) RR (Q5) = 1,02 (0,83-1,25)	p-Trend 0,66 0,86	Alter, BMI, Rauchen, Alkohol, Familiengeschichte Kolonkrebs, Screening, Aspirin-einnahme, körperliche Aktivität, Menopausenstatus, Hormoneinnahme, Gesamtenergie, Ballaststoffe, rotes Fleisch, Calcium, Folat, Methionin, Vitamin D, n-6 FA

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

Kolonrektumkrebs: Meta-Analysen Fall-Kontroll-Studien (EK IIIa)

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Kohorte	Modell	Abschätzung der Exposition/ Zahl der Items in Fragebogen	Anzahl der Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)
Howe et al. 1997, Kanada	Meta-Analyse von 13 Fall-Kontroll-Studien	10470 Männer und Frauen, 5287 Fälle von Kolon- rektumkrebs		Verschieden je nach Studie; mittlere Gesamtaufnahme; Gesamtfett 98 g/d; SFA 35,1 g/d; MUFA 38,2 g/d; PUFA 15 g/d	Quintile	OR (Q1) = 1,0 (Referenz)) <u>Gesamtfett</u> OR (Q2) = 0,95 (0,82-1,11) OR (Q3) = 1,01 (0,86-1,19) OR (Q4) = 1,02 (0,86-1,22) OR (Q5) = 0,92 (0,77-1,10) <u>SFA</u> OR (Q2) = 1,08 (0,92-1,26) OR (Q3) = 1,06(0,89-1,26) OR (Q4) = 1,21 (1,00-1,46) OR (Q5) = 1,06 (0,86-1,30) <u>MUFA</u> OR (Q2) = 0,95 (0,82-1,10) OR (Q3) = 1,06 (0,90-1,24) OR (Q4) = 1,05 (0,89-1,24) OR (Q5) = 0,91 (0,76-1,08) <u>PUFA</u> OR (Q2) = 0,89 (0,78-1,01) OR (Q3) = 0,98 (0,86-1,12) OR (Q4) = 0,93 (0,81-1,07) OR (Q5) = 0,89 (0,77-1,02)	p-Trend 0,67 0,39 0,54 0,20
Zock und Katan, 1998, Niederlande	Meta-Analyse (15 Studien + 1 Meta-Analyse) 1966-96/Medline + Biological abstracts/alle Typen außer <i>in vitro</i> -Studien		Random-effects-model, Annahme von Heterogenität	k. A.	Höchste vs. niedrigste Aufnahme von Linolsäure bzw. PUFA in jeweiliger Studie	<u>PUFA</u> Gepoolter Schätzer pro 21,3 g PUFA/d RR = 0,92 (0,85-1,08) <u>Linolsäurezufuhr und Darmkrebs</u> : keine Gesamtangabe von gepooltem RR	k. A.

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

Kolonrektumkrebs: Fall-Kontroll-Studien (EK IIIb)

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Studienpopulation	Geschlecht, Alter	Abschätzung der Exposition/Zahl der Items in Fragebogen	Anzahl der Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung
Ghadirian et al. 1997, Kanada	Fall-Kontroll-Studie	402 Fälle und 668 Kontrollpersonen	Frauen und Männer, 35-78 Jahre	Interview mit Hilfe eines Häufigkeitsfragebogens (> 200 Lebensmittel)	Quartile	<p>OR (Q1) = 1,0 (Referenz)</p> <p><u>Gesamtfett</u></p> <p>OR (Q2) = 1,12 (0,77-1,63)</p> <p>OR (Q3) = 0,76 (0,51-1,13)</p> <p>OR (Q4) = 0,78 (0,53-1,14)</p> <p><u>gesättigtes Fett</u></p> <p>OR (Q2) = 0,70 (0,48-1,03)</p> <p>OR (Q3) = 0,70 (0,48-1,03)</p> <p>OR (Q4) = 0,71 (0,49-1,03)</p> <p><u>einfach ungesättigtes Fett</u></p> <p>OR (Q2) = 0,84 (0,57-1,24)</p> <p>OR (Q3) = 0,88 (0,60-1,29)</p> <p>OR (Q4) = 0,89 (0,61-1,30)</p> <p><u>mehrfach ungesättigtes Fett</u></p> <p>OR (Q2) = 1,08 (0,73-1,59)</p> <p>OR (Q3) = 0,77 (0,51-1,17)</p> <p>OR (Q4) = 0,96 (0,65-1,42)</p>	<p>p-Trend</p> <p>0,0637</p> <p>0,0893</p> <p>0,6336</p> <p>0,5104</p>	Geschlecht, Alter, Familienstand, Geschichte Kolonkrebs Angehöriger ersten Grades, Gesamtenergie
Slattery et al. 1997, USA	Fall-Kontroll-Studie	1993 Kolonkrebsfälle und 2410 Kontrollpersonen	Männer und Frauen, 30-79 Jahre	Ernährungsgeschichte	Quintile	<p>OR (Q1) = 1,0 (Referenz)</p> <p><u>Männer</u></p> <p><u>Gesamtfett</u></p> <p>OR (Q2) = 0,89 (0,67-1,17)</p> <p>OR (Q3) = 1,09 (0,83-1,44)</p> <p>OR (Q4) = 0,97 (0,72-1,30)</p> <p>OR (Q5) = 0,88 (0,64-1,22)</p> <p><u>SFA</u></p> <p>OR (Q2) = 0,89 (0,67-1,17)</p> <p>OR (Q3) = 1,09 (0,83-1,44)</p> <p>OR (Q4) = 0,97 (0,72-1,30)</p> <p>OR (Q5) = 0,88 (0,64-1,22)</p> <p><u>MUFA</u></p> <p>OR (Q2) = 0,84 (0,63-1,11)</p> <p>OR (Q3) = 1,10 (0,83-1,45)</p> <p>OR (Q4) = 1,10 (0,83-1,46)</p> <p>OR (Q5) = 0,89 (0,65-1,21)</p> <p><u>PUFA: gesamt</u></p> <p>OR (Q2) = 1,13 (0,87-1,47)</p> <p>OR (Q3) = 0,99 (0,76-1,30)</p> <p>OR (Q4) = 0,99 (0,75-1,30)</p> <p>OR (Q5) = 1,07 (0,82-1,41)</p> <p><u>PUFA: Linolsäure</u></p> <p>OR (Q2) = 1,12 (0,86-1,46)</p> <p>OR (Q3) = 1,08 (0,82-1,41)</p>	k. A.	Alter, Gesamtenergie, Ballaststoffe, Cholesteroll, Calcium, BMI, körperliche Aktivität, Familiengeschichte Kolonrektumkrebs

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

						<p>OR (Q4) = 1,01 (0,76-1,32) OR (Q5) = 1,12 (0,85-1,47)</p> <p><u>PUFA: n-3</u> OR (Q2) = 1,03 (0,79-1,35) OR (Q3) = 0,97 (0,74-1,26) OR (Q4) = 0,97 (0,74-1,28) OR (Q5) = 1,00 (0,76-1,31)</p> <p><u>PUFA: 20-C</u> OR (Q2) = 1,30 (0,99-1,72) OR (Q3) = 1,49 (1,13-1,98) OR (Q4) = 1,38 (1,03-1,84) OR (Q5) = 1,30 (0,96-1,78)</p> <p><u>PUFA: n-3/n-6</u> OR (Q2) = 0,98 (0,76-1,27) OR (Q3) = 0,84 (0,65-1,10) OR (Q4) = 0,94 (0,72-1,22) OR (Q5) = 0,99 (0,76-1,29)</p> <p><u>Frauen</u> <u>Gesamtfett</u> OR (Q2) = 1,05 (0,78-1,42) OR (Q3) = 0,95 (0,70-1,30) OR (Q4) = 0,95 (0,69-1,32) OR (Q5) = 1,01 (0,71-1,43)</p> <p><u>SFA</u> OR (Q2) = 1,01 (0,75-1,36) OR (Q3) = 0,88 (0,64-1,19) OR (Q4) = 0,97 (0,70-1,33) OR (Q5) = 0,96 (0,67-1,37)</p> <p><u>MUFA</u> OR (Q2) = 1,11 (0,82-1,49) OR (Q3) = 0,96 (0,70-1,30) OR (Q4) = 1,02 (0,73-1,40) OR (Q5) = 0,94 (0,66-1,34)</p> <p><u>PUFA: gesamt</u> OR (Q2) = 1,24 (0,92-1,66) OR (Q3) = 0,98 (0,72-1,33) OR (Q4) = 1,15 (0,85-1,56) OR (Q5) = 1,05 (0,77-1,43)</p> <p><u>PUFA: Linolsäure</u> OR (Q2) = 1,32 (0,98-1,77) OR (Q3) = 1,03 (0,76-1,40) OR (Q4) = 1,17 (0,86-1,58) OR (Q5) = 1,07 (0,79-1,46)</p> <p><u>PUFA: n-3</u> OR (Q2) = 1,04 (0,77-1,40) OR (Q3) = 1,08 (0,80-1,46)</p>		
--	--	--	--	--	--	---	--	--

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

						OR (Q4) = 1,04 (0,77-1,48) OR (Q5) = 0,89 (0,66-1,22) PUFA: 20-C OR (Q2) = 1,21 (0,91-1,62) OR (Q3) = 0,98 (0,72-1,32) OR (Q4) = 1,04 (0,77-1,42) OR (Q5) = 0,90 (0,65-1,24) PUFA: n-3/n-6 OR (Q2) = 1,17 (0,88-1,55) OR (Q3) = 1,13 (0,86-1,51) OR (Q4) = 0,94 (0,70-1,25) OR (Q5) = 0,95 (0,71-1,28)		
--	--	--	--	--	--	---	--	--

Kolonrektumkrebs: Fall-Kontroll-Studien (EK IIIb) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Studienpopulation	Geschlecht, Alter	Abschätzung der Exposition/Zahl der Items in Fragebogen	Anzahl der Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung
Franceschi et al. 1998, Italien	Fall-Kontroll-Studie	1953 Fälle und 4154 Kontrollpersonen	Frauen und Männer, 19-74 Jahre	Häufigkeitsfragebogen	100 kcal/d	<u>gesättigtes Fett</u> 1,00 (0,83-1,21) <u>einfach ungesättigtes Fett</u> 1,04 (0,91-1,19) <u>mehrfach ungesättigtes Fett</u> 0,73 (0,57-0,94)		Alter, Geschlecht, Studienzentrum, Bildung, körperliche Aktivität, Alkohol, Gesamtenergie
McKelvey et al. 1999, USA	Fall-Kontroll-Studie	516 Fälle von kolorektalen adenomatösen Polypen und 551 Kontrollen	Frauen und Männer, 50-74 Jahre	Häufigkeitsfragebogen mit 112 Lebensmitteln und 14 Getränken	Quartile (g/d) Q1 = <2 Q2 = 2 ≤ 4 Q3 = 4 ≤ 6 Q4 = >6	OR (Q1) = 1,0 (Referenz) <u>trans- FA</u> OR (Q2) = 0,86 (0,60-1,3); OR (Q3) = 1,0 (0,60-1,8); OR (Q4) = 0,90 (0,40-2,0)	k. A.	Alter, Geschlecht, Rauchen, körperliche Aktivität, Gesamtenergie, rotes Fleisch, Gemüse, süße Backwaren
Mao et al. 2003, Kanada	Fall-Kontroll-Studie	1447 Fälle von rektalem Krebs und 3106 Kontrollen aus der Bevölkerung	Männer und Frauen, 20-76 Jahre	Häufigkeitsfragebogen (60 Lebensmittel)	Quartile	OR (Q1) = 1,0 (Referenz) <u>Gesamtfett</u> <u>Frauen</u> OR (Q2) = 0,92 (0,69-1,24) OR (Q3) = 0,99 (0,72-1,36) OR (Q4) = 0,89 (0,60-1,20) <u>Männer</u> OR (Q2) = 1,22 (0,95-1,57) OR (Q3) = 1,10 (0,84-1,45) OR (Q4) = 1,19 (0,91-1,57)	p-Trend 0,45 0,35	

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

Kolonrektumkrebs: Fall-Kontroll-Studien (EK IIIb) - Fortsetzung

Nkondjock et al. 2003a	Fall-Kontroll-Studie	402 Fälle und 668 Kontrollpersonen	Männer und Frauen, 35-79 Jahre	Häufigkeitsfragebogen mit 200 Lebensmitteln	Quintile	<p>OR (Q1) = 1,0 (Referenz)</p> <p><u>Männer</u></p> <p><u>SFA</u></p> <p>OR (Q2) = 1,31 (0,75-2,28)</p> <p>OR (Q3) = 1,23 (0,71-2,15)</p> <p>OR (Q4) = 1,19 (0,68-2,10)</p> <p><u>MUFA</u></p> <p>OR (Q2) = 0,89 (0,52-1,51)</p> <p>OR (Q3) = 0,81 (0,47-1,40)</p> <p>OR (Q4) = 0,88 (0,51-1,52)</p> <p><u>PUFA</u></p> <p>OR (Q2) = 0,75 (0,44-1,28)</p> <p>OR (Q3) = 0,84 (0,48-1,48)</p> <p>OR (Q4) = 1,09 (0,66-1,79)</p> <p><u>Linolsäure</u></p> <p>OR (Q2) = 1,06 (0,61-1,81)</p> <p>OR (Q3) = 0,76 (0,43-1,34)</p> <p>OR (Q4) = 1,17 (0,68-2,01)</p> <p><u>α-Linolensäure</u></p> <p>OR (Q2) = 0,81 (0,47-1,39)</p> <p>OR (Q3) = 0,77 (0,45-1,33)</p> <p>OR (Q4) = 0,94 (0,55-1,60)</p> <p><u>n-3 FA</u></p> <p>OR (Q2) = 0,84 (0,49-1,45)</p> <p>OR (Q3) = 0,76 (0,44-1,32)</p> <p>OR (Q4) = 0,99 (0,58-1,67)</p> <p><u>n-6 FA</u></p> <p>OR (Q2) = 1,15 (0,67-1,98)</p> <p>OR (Q3) = 0,80 (0,46-1,42)</p> <p>OR (Q4) = 1,22 (0,71-2,10)</p> <p><u>n-6/n-3</u></p> <p>OR (Q2) = 0,86 (0,49-1,51)</p> <p>OR (Q3) = 1,17 (0,68-2,01)</p> <p>OR (Q4) = 1,22 (0,71-2,10)</p> <p><u>Frauen</u></p> <p><u>SFA</u></p> <p>OR (Q2) = 0,99 (0,36-0,95)</p> <p>OR (Q3) = 0,44 (0,26-0,75)</p> <p>OR (Q4) = 0,87 (0,53-1,41)</p> <p><u>MUFA</u></p> <p>OR (Q2) = 1,44 (0,87-2,37)</p> <p>OR (Q3) = 1,28 (0,76-2,14)</p> <p>OR (Q4) = 1,48 (0,89-2,48)</p>	p-Trend	Gesamtenergie, Alter, Familienstand, Familiengeschichte Kolonkrebs, BMI, körperliche Aktivität u. je nach Modell SFA, MUFA, PUFA
							0,524	
							0,852	
							0,293	
							0,488	
							0,821	
							0,780	
							0,433	
							0,364	
							0,049	
							0,565	

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

						<u>PUFA</u> OR (Q2) = 0,96 (0,57-1,69) OR (Q3) = 1,07 (0,64-1,79) OR (Q4) = 1,24 (0,75-2,04)	0,629	
						<u>Linolsäure</u> OR (Q2) = 0,52 (0,29-0,91) OR (Q3) = 1,34 (0,82-2,17) OR (Q4) = 1,09 (0,67-1,80)	0,253	
						<u>α-Linolensäure</u> OR (Q2) = 1,12 (0,69-1,80) OR (Q3) = 0,86 (0,52-1,43) OR (Q4) = 0,78 (0,46-1,32)	0,016	
						<u>n-3 FA</u> OR (Q2) = 1,12 (0,69- 1,80) OR (Q3) = 0,83 (0,50-1,39) OR (Q4) = 0,84 (0,50-1,41)	0,028	
						<u>n-6 FA</u> OR (Q2) = 0,54 (0,31-0,95) OR (Q3) = 1,32 (0,81-2,15) OR (Q4) = 1,15 (0,70-1,89)	0,208	
						<u>n-6/n-3</u> OR (Q2) = 0,80 (0,44-1,45) OR (Q3) = 1,64 (0,97-2,78) OR (Q4) = 1,47 (0,86-2,50)	0,001	

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

Kolonrektumkrebs: Fall-Kontroll-Studien (EK IIIb) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Studienpopulation	Geschlecht, Alter	Abschätzung der Exposition/Zahl der Items in Fragebogen	Anzahl der Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung
Satia-Abouta et al. 2004, USA	Fall-Kontroll-Studie, 4 Jahre	613 Fälle von Darmkrebs, 996 Kontrollen	Männer und Frauen, 40-80 Jahre	Häufigkeitsfragebogen (129 Lebensmittel)	Quartile	OR (Q1) = 1,0 (Referenz) <u>Weißer Probanden</u> <u>Gesamtfett (g/d)</u> OR (Q2) = 0,9 (0,6-1,4) OR (Q3) = 1,0 (0,6-1,6) OR (Q4) = 1,3 (0,6-2,5) <u>Gesamtfett (% kcal)</u> OR (Q2) = 0,7 (0,5-1,2) OR (Q3) = 0,7 (0,4-1,1) OR (Q4) = 0,5 (0,3-0,8) <u>gesättigtes Fett</u> OR (Q2) = 0,9 (0,6-1,4) OR (Q3) = 0,8 (0,5-1,4) OR (Q4) = 1,2 (0,6-2,2) <u>African Americans</u> <u>Gesamtfett (g/d)</u> OR (Q2) = 0,6 (0,3-1,0) OR (Q3) = 0,5 (0,3-1,0) OR (Q4) = 0,3 (0,1-0,8) <u>Gesamtfett (% kcal)</u> OR (Q2) = 0,8 (0,5-1,3) OR (Q3) = 0,8 (0,4-1,3) OR (Q4) = 0,7 (0,4-1,1) <u>gesättigtes Fett</u> OR (Q2) = 0,6 (0,3-1,0) OR (Q3) = 0,7 (0,4-1,3) OR (Q4) = 0,6 (0,2-1,3)	p-Trend 0,92 0,009 0,68 0,02 0,24 0,38	Gesamtenergie, Alter, Geschlecht, Bildung, BMI, Rauchen, körperliche Aktivität, Familiengeschichte Kolonkarzinom, Medikamente, Fett, Ballaststoffe, Calcium, Folat, Obst, Gemüse

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

Lungenkrebs: Meta-Analysen von Kohortenstudien (EK IIa)

Autor, Jahr, Land	Art der Studie	Erfasster Veröffentlichungszeitraum/Suche in/ Berücksichtigte Studientypen	Modell	Geschlecht, Alter	Breite der Exposition/ Anzahl der untersuchten Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung
Smith-Warner et al. 2002, USA	Meta-Analyse von 8 prospektiven Studien	Keine detaillierten Angaben vorhanden „Pooling Project“	Studien-spezifische relative Risiken mittels Cox proportional hazard model; Random-effects model; Heterogenitätstest; Meta-regression model	Frauen und Männer, 15-107 Jahre	Quartile der Zufuhr von Gesamtfett, SFA, MUFA, PUFA	RR (Q1) = 1,0 (Referenz) Gesamtfett: RR = 1,04 (0,93 - 1,17) RR = 1,0 (0,83 - 1,19) RR = 1,04 (0,92 - 1,17) SFA RR = 0,94 (0,81 - 1,10) RR = 0,99 (0,87 - 1,11) RR = 1,01 (0,89 - 1,14) MUFA RR = 1,02 (0,90 - 1,15) RR = 1,02 (0,88 - 1,19) RR = 1,03 (0,89 - 1,19) PUFA RR = 1,02 (0,88 - 1,18) RR = 0,99 (0,89 - 1,10) RR = 0,97 (0,86 - 1,09)	p-trend 0,67 0,57 0,67 0,65	Multivariate Adjustierung: Bildung, BMI, Rauchverhalten in der Vergangenheit, Alkoholkonsum, Gesamtab- und Gemüseverzehr, Energieaufnahme

Lungenkrebs: Kohortenstudien (EK IIb)

Autor, Jahr, Land	Art der Studie	Kohorte	Geschlecht, Alter	Abschätzung der Exposition/Zahl der Items in Fragebogen	Anzahl der Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung an Confounder/ Stratifizierung
Takezaki et al. 2003, Japan	Kohortenstudie	2798 Frauen; 3087 Männer	Männer und Frauen, 40-79 Jahre	Selbstausfüllbarer Fragebogen mit 25 Lebensmittel- und 7 Getränkeitems, die im letzten Jahr üblicherweise verzehrt wurden; Angaben zu weiteren Trink-, Ernährungs- und Kochgewohnheiten	Fischkonsum gering < 1x/Woche, mittel = 1-2x/Woche hoch ≥ 3x/Woche	Fischverzehr RR = 1,0 (gering/Referenz) RR = 0,99 (0,48 - 2,03) (mittel) RR = 0,32 (0,13 - 0,76) (hoch)	p-trend 0,003	Alter, Geschlecht, Rauchen, Beschäftigung, Alkohol, Bewegung, Verzehr von Fleisch, grün-gelbem Gemüse, gesalzenen/getrockneten Fisch

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

Blasenkrebs: Meta-Analyse von Fall-Kontroll-Studien (EK IIIa)

Autor, Jahr, Land	Art der Studie	Erfasster Veröffentlichungszeitraum/Suche in/ Berücksichtigte Studientypen	Modell	Geschlecht, Alter	Breite der Exposition/ Anzahl der untersuchten Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)	Statistische Signifikanz
Steinmaus et al. 2000, USA	Meta-Analyse	k. A. über Zeitraum Datenbanken Medline, CancerLit Fall-Kontroll-Studien (n=7) und Kohortenstudie (n=1)	Gepoolte Analyse, Heterogenitätstest	k. A.	Höchste vs. niedrigste Gesamtfettzufuhr	RR der Fall-Kontroll-Studien: 1. RR = 1,18 (0,62-2,24) 2. RR = 1,70 (1,00-2,80) 3. RR = 1,43 (0,91-2,22) 4. RR = 1,75 (0,74-4,13) 5. RR = 1,59 (0,93-2,17) 6. RR = 1,27 (0,74-2,19) 7. RR = 1,40 (1,00-1,80) RR der Kohortenstudie = 0,85 (0,51-1,43)	

Blasenkrebs: Kohortenstudien (EK IIb)

Autor, Jahr, Land	Art der Studie	Kohorte	Geschlecht, Alter	Abschätzung der Exposition/ Zahl der Items in Fragebogen	Anzahl der Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung an Confounder/ Stratifizierung
Michaud et al. 2000, USA	Kohortenstudie	320 Fälle und 47909 Kontrollen	Männer, 40-75 Jahre	Semiquantitativer Häufigkeitsfragebogen mit 131 Items, der den Verzehr im vorangegangenen Jahr erfragt	Quintile g/d <u>Gesamtfett:</u> Q1 = 53,4 Q2 = 64,5 Q3 = 71,6 Q4 = 78,3 Q5 = 88,5 <u>SFA:</u> Q1 = 16,7 Q2 = 21,3 Q3 = 24,3 Q4 = 27,3 Q5 = 32,1	RR (Q1) = 1,0 (Referenz) <u>Gesamtfett:</u> RR (Q2) = 1,01 (0,71 - 1,43) RR (Q3) = 1,08 (0,77 - 1,53) RR (Q4) = 1,08 (0,76 - 1,53) RR (Q5) = 0,90 (0,63 - 1,29) <u>SFA</u> RR (Q2) = 0,91 (0,64 - 1,29) RR (Q3) = 1,02 (0,72 - 1,43) RR (Q4) = 1,07 (0,76 - 1,51) RR (Q5) = 0,86 (0,60 - 1,24)	p-trend 0,71 0,67	Alter, Gesamtenergie, Rauchstatus, Zigarettenzahl, Region, Flüssigkeitsaufnahme, Kreuziferen

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

Blasenkrebs: Fall-Kontroll-Studien (EK IIIb)

Autor, Jahr, Land	Art der Studie	Studienpopulation	Geschlecht, Alter	Abschätzung der Exposition/Zahl der Items in Fragebogen	Anzahl der Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung
Wakai et al. 2000, Japan	Krankenhaus-basierte Fall-Kontroll-Studie	297 Fälle mit Blasenkrebs; 295 Kontrollen	Männer und Frauen, Durchschnittsalter: 66 +/- 11 Jahre	Häufigkeitsfragebogen (FFQ) mit 97 Lebensmittelitems, die im letzten Jahr vor der Untersuchung üblicherweise verzehrt wurden	Cutpoints g/d <u>Gesamtfett</u> Q1/Q2: 45,1 Q2/Q3: 52,2 Q3/Q4: 62,8 <u>SFA</u> Q1/Q2: 11,7 Q2/Q3: 14,4 Q3/Q4: 17,4 <u>MUFA – nur Männer</u> Q1/Q2: 15,5 Q2/Q3: 18,6 Q3/Q4: 22,7 <u>PUFA</u> Q1/Q2: 11,5 Q2/Q3: 13,8 Q3/Q4: 16,4	Q1 = 1,0 (Referenz) <u>Gesamtfett</u> OR = 0,54 (0,33 - 0,88) OR = 0,90 (0,56 - 1,44) OR = 0,53 (0,31 - 0,90) <u>SFA</u> OR = 0,55 (0,34 - 0,88) OR = 0,54 (0,34 - 0,88) OR = 0,60 (0,37 - 0,95) <u>MUFA – nur Männer</u> OR = 0,59 (0,35 - 0,99) OR = 0,69 (0,41 - 1,17) OR = 0,52 (0,30 - 0,92) <u>PUFA</u> OR = 0,94 (0,58 - 1,53) OR = 1,09 (0,69 - 1,74) OR = 0,64 (0,39 - 1,05)	p-trend 0,11 0,032 0,048 0,16	Alter, Geschlecht, Gesamtenergie, Jahr des ersten Krankenhausbesuchs, gesamte Zigarettenzahl
Wakai et al. 2004, Japan	Krankenhaus-basierte Fall-Kontroll-Studie	124 Fälle mit Blasenkrebs; 620 Kontrollen	Männer und Frauen, 20-76 Jahre	Selbstaussfüllbarer Häufigkeitsfragebogen für Lebensmittel und Getränke (keine Angabe der Itemzahl)	<u>getrockneter/gesalzener Fisch:</u> niemals; 1-3x/Monat; 1-2x/Woche; mehr als 3-4x/Woche <u>gekochter/roher Fisch</u> 1-3x/Monat; 1-2x/Woche, 3-4x/Woche; mehr als 5x/Woche	Q1 = 1,0 (Referenz) <u>getrockneter/gesalzener Fisch</u> OR (Q2) = 0,71 (0,40 - 1,24) OR (Q3) = 0,85 (0,50 - 1,46) OR (Q4) = 1,05 (0,54 - 2,05) <u>gekochter/roher Fisch</u> OR (Q2)= 0,66 (0,10 - 1,10) OR (Q3) =0,76 (0,44 - 1,31) OR (Q4) = 0,70 (0,32 - 1,54)	p-trend 0,70 0,48	Alter, Geschlecht, Jahr des ersten Krankenhausbesuchs, gesamte Zigarettenzahl

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

Pankreaskrebs: Kohortenstudien (EK IIb)

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Kohorte	Geschlecht, Alter	Abschätzung der Exposition/Zahl der Items in Fragebogen	Anzahl der Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung
Stolzenberg-Solomon et al. 2002, USA	Kohortenstudie, (ATBC), Follow-up 13 Jahre	27111 Raucher, davon 163 Neuerkrankungen an Pankreaskrebs	50-69 Jahre	Selbstausfüllbarer Häufigkeitsfragebogen mit 200 Lebensmittelitems zur Ernährung im Jahr vor der Untersuchung	Median der Aufnahme (g/d) für Fälle/Kontrollen: <u>Gesamtfett:</u> 121/119 <u>SFA:</u> 61,8/58,5 (p=0,004) <u>MUFA:</u> 35,6/35,2 <u>PUFA:</u> 9,4/10,1 <u>n-3 Fischöle:</u> 0,41/0,40 <u>α-Linolensäure (mg/d):</u> 1,47/1,54	Q1 = 1,0 (Referenz) <u>Gesamtfett:</u> RR (Q5) = 1,62 (0,99 - 2,65) <u>SFA:</u> RR (Q5) = 1,60 (0,96 - 2,64) <u>MUFA:</u> RR (Q5) = 1,19 (0,71 - 2,01) <u>PUFA:</u> RR (Q5) = 1,18 (0,66 - 2,10) <u>n-3 Fischöle:</u> RR (Q5) = 0,96 (0,58 - 1,58) <u>α-Linolensäure:</u> RR (Q5): 1,11 (0,65 - 1,91)	p-trend 0,07 0,02 0,56 0,45 0,90 0,77	Gesamtenergie

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

Pankreaskrebs: Kohortenstudien (EK IIb) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Kohorte	Geschlecht, Alter	Abschätzung der Exposition/Zahl der Items in Fragebogen	Anzahl der Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung
Michaud et al. 2003, USA	Kohortenstudie; Nurses' Health Study, Follow-up 18 Jahre	88802 Frauen, davon 178 Pankreaskarzinomfälle	Frauen, 30-55 Jahre	Häufigkeitsfragebogen mit 61 bzw. 131 Lebensmittelitems	Median der Aufnahme in Quintilen (g/d) <u>Gesamtfett:</u> Q1= 52 Q2 = 63 Q3 = 70 Q4 = 77 Q5 = 87 <u>SFA:</u> Q1= 20 Q2 = 25 Q3 = 28 Q4 = 31 Q5 = 36 <u>MUFA:</u> Q1= 20 Q2 = 25 Q3 = 29 Q4 = 32 Q5 = 38 <u>PUFA:</u> Q1= 6,2 Q2 = 7,7 Q3 = 9,0 Q4 = 10,4 Q5 = 12,9 <u>trans-FA:</u> Q1= 2,5 Q2 = 3,3 Q3 = 3,9 Q4 = 4,6 Q5 = 5,7 <u>α-Linolensäure:</u> Q1= 0,7 Q2 = 0,8 Q3 = 0,9 Q4 = 1,0 Q5 = 1,1	<u>Höchste vs. niedrigste Quartile</u> Q1 = 1,0 (Referenz) <u>Gesamtfett:</u> RR (Q5): 1,24 (0,70 - 2,20) <u>SFA:</u> RR (Q5): 0,95 (0,54 - 1,66) <u>MUFA:</u> RR (Q5): 0,77 (0,48 - 1,22) <u>PUFA:</u> RR (Q5): 1,10 (0,62 - 1,97) <u>trans-FA:</u> RR (Q5): 0,91 (0,58 - 1,43) <u>α-Linolensäure:</u> RR (Q5): 0,77 (0,47 - 1,26)	p-trend 0,52 0,55 0,71 0,78 0,44 0,16	Rauchen, BMI, Diabetesgeschichte, Gesamtenergie, Größe, körperliche Aktivität, Menopausenstatus, glykämische Last

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

Pankreaskrebs: Fall-Kontroll-Studien (EK IIIb)

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Studienpopulation	Geschlecht, Alter	Abschätzung der Exposition/Zahl der Items in Fragebogen	Anzahl der Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung
Farrow und Davis 1990	Fall-Kontroll-Studie	148 Pankreas-karzinomfälle; 188 Kontrollen	Männer 20-74 Jahre	Telefoninterview, Ernährungsfragebogen 135 Lebensmittelitems, die in den 3 Jahren vor der Diagnose verzehrt wurden	Gesamtfett-aufnahme in Quartilen (g/d)	Q1 = 1,0 (Referenz) <u>Gesamtfett:</u> OR (Q4) = 0,9 (0,5 - 1,8) Für n-3 FA, Linolsäure, PUFA gesamt und SFA wurde kein Zusammenhang zum Erkrankungsrisiko gefunden	k. A.	Alter Rauchen, Bildung, Gesamtenergie, Calciumzufuhr
Ghadirian et al. 1991	Fall-Kontroll-Studie	179 Pankreas-karzinomfälle; 239 Kontrollen	35-79 Jahre	Häufigkeitsfragebogen mit 200 Lebensmittelitems, die im Jahr vor der Diagnose verzehrt wurden	Höchste vs. niedrigste Quartile (kontinuierliche Exposition) (mittlere tägliche Aufnahme von 19,30 g in Quartile 1 versus 78,50 g in Quartile 4)	Q1 = 1,0 (Referenz) <u>Gesamtfett:</u> OR (Q4) = 2,79 (1,02 - 8,62) <u>SFA:</u> OR (Q4) = 5,02 (1,63 - 15,4)	k. A.	Alter, Geschlecht, Rauchen, Gesamtenergie

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

Pankreaskrebs: Fall-Kontroll-Studien (EK IIIb) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Studienpopulation	Geschlecht, Alter	Abschätzung der Exposition/Zahl der Items in Fragebogen	Anzahl der Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung
Olsen et al. 1991, USA	Fall-Kontroll-Studie	212 Todesfälle auf Grund eines Pankreas-karzinoms; 220 Kontrollen	40-84 Jahre	Häufigkeitsfragebogen, über den Lebensmittelverzehr der letzten 2 Jahre vor der Studie (Fälle: Befragung der Familienmitglieder)	Quartile (keine weiteren Angaben)	Q1 = 1,0 (Referenz) <u>Gesamtfett:</u> OR (Q2) = 0,6 (0,3 - 1,1) OR (Q3) = 0,8 (0,4 - 1,4) OR (Q4) = 1,1 (0,6 - 2,0) <u>SFA:</u> OR (Q2) = 1,7 (0,9 - 3,0) OR (Q3) = 1,1 (0,6 - 2,1) OR (Q4) = 1,5 (0,9 - 2,8) <u>MUFA:</u> OR (Q2) = 0,9 (0,5 - 1,7) OR (Q3) = 1,4 (0,8 - 2,4) OR (Q4) = 1,0 (0,5 - 1,7) <u>PUFA:</u> OR (Q2) = 1,0 (0,6 - 1,5) OR (Q3) = 0,8 (0,4 - 1,4) OR (Q4) = 0,4 (0,2 - 0,7) <u>Linolsäure:</u> OR (Q2) = 0,5 (0,3 - 0,9) OR (Q3) = 0,6 (0,3 - 1,0) OR (Q4) = 0,5 (0,3 - 0,9)	p-trend 0,57 0,37 0,77 0,01 0,03	Gesamtenergie, Alter, Zigarettenkonsum, Alkohol, Diabetes, Bildung
Zatonski et al. 1991, Polen	Fall-Kontroll-Studie	110 Pankreas-karzinomfälle, 195 Kontrollen	Männer und Frauen, k. A. zum Alter	Interview; Fragebogen mit 80 Lebensmittelitems über den Verzehr der vergangenen 1-2 Jahre vor dem Interview	Höchste vs. niedrigste Zufuhr in Quartilen (g/d) Gesamtfett SFA MUFA PUFA	Q1 = 1,0 (Referenz) <u>Gesamtfett:</u> OR (Q4) = 0,29 (0,08 - 1,05) <u>SFA:</u> OR (Q4) = 0,30 (0,09 - 1,02) <u>MUFA:</u> OR (Q4) = 0,14 (0,03 - 1,59) <u>PUFA:</u> OR (Q4) = 0,20 (0,06 - 0,62)	p-trend 0,10 0,12 0,019 0,058	Rauchen

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

Pankreaskrebs: Fall-Kontroll-Studien (EK IIIb) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Studienpopulation	Geschlecht, Alter	Abschätzung der Exposition/Zahl der Items in Fragebogen	Anzahl der Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung
Kalopothaki et al. 1993, Griechenland	Fall-Kontroll-Studie (Krankenhaus)	181 Pankreas-karzinomfälle, 362 Kontrollen (181 Krankenhauskontrollen, 181 Besucherkontrollen)	Männer und Frauen, k. A. zum Alter	Interview, Verwendung eines 110 Lebensmittelitems umfassenden Fragebogens über die Ernährung im Jahr vor Erkrankungsbeginn	Höchste vs. niedrigste Zufuhr in Quartilen (g/d) Gesamtfett SFA MUFA PUFA	Q1 = 1,0 (Referenz) <u>Gesamtfett:</u> Krankenhauskontrollen OR (Q4) = 1,08 (0,92 - 1,28) Besucherkontrollen: OR (Q4) = 1,03 (0,87 - 1,22) <u>SFA:</u> Krankenhauskontrollen: OR (Q4) = 1,27 (0,74 - 2,16) Besucherkontrollen: OR (Q4) = 1,19 (0,77 - 1,84) <u>MUFA:</u> Krankenhauskontrollen: OR (Q4) = 0,99 (0,65 - 1,49) Besucherkontrollen: OR (Q4) = 0,91 (0,64 - 1,30) <u>PUFA:</u> Krankenhauskontrollen: OR (Q4) = 1,33 (1,06 - 1,66) Besucherkontrollen: OR (Q4) = 1,24 (0,99 - 1,55)	p-trend 0,35 0,76 0,38 0,44 0,94 0,62 0,01 0,07	Alter, Geschlecht, Krankenhaus, Wohnort, Bildung, Rauchen, Diabetes, Gesamtenergie
Lyon et al. 1993, USA	Fall-Kontroll-Studie	149 Pankreas-karzinomfälle, 363 Kontrollen	Männer und Frauen, keine eindeutige Altersangabe	Telefoninterview; Häufigkeitsfragebogen mit 32 Lebensmittelitems über den Verzehrzeitraum der letzten 20 Jahre vor Interview	Fettreiche, tierische Lebensmittel (gering, mittel, hoher Verzehr)	OR (T1) = 1,0 (Referenz) <u>Männer:</u> OR (T2) = 1,56 (0,68 - 3,59) OT (T3) = 3,41 (1,59 - 7,29) <u>Frauen:</u> OR (T2) = 1,81 (0,78 - 4,24) OT (T3) = 1,81 (0,78 - 4,21)	p-trend 0,0005 0,11	Alter, Geschlecht, BMI, Rauchen, Alkohol, Kaffeekonsum
Ji et al. 1995, China	Fall-Kontroll-Studie	451 Pankreas-karzinomfälle; 1552 alters- und geschlechts-gematchte Kontrollen	Männer und Frauen, 30-74 Jahre	Interview mit Häufigkeitsfragebogen (86 Lebensmittelitems) über den Zeitraum der letzten 5 Jahre vor der Diagnose bzw. dem Interview	Höchste vs. niedrigste Quartile in % der Gesamtenergie für Gesamtfett <u>Männer:</u> Q1 = < 17,1 Q2 = 17,2 - 21,0 Q3 = 21,1 - 25,7 Q4 = > 25,8 <u>Frauen:</u> Q1 = < 17,5 Q2 = 17,6 - 21,1 Q3 = 21,2 - 25,5 Q4 = >25,6	Q1 = 1,0 (Referenz) <u>Gesamtfett</u> <u>Männer</u> OR (Q2) = 0,86 (0,56 - 1,31) OR (Q2) = 0,81 (0,53 - 1,26) OR (Q2) = 0,58 (0,36 - 0,93) <u>Frauen</u> <u>Frauen</u> OR (Q2) = 1,10 (0,65 - 1,85) OR (Q2) = 0,76 (0,44 - 1,32) OR (Q2) = 0,77 (0,44 - 1,34)	p-trend 0,02 0,21	Alter, Einkommen, Rauchen, Verzehr grünen Tees, Gesamtenergie Stratifizierung: Geschlecht

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

Brustkrebs: Meta-Analysen (EK IIa)

Autor, Jahr, Land	Art der Studie	Erfasster Veröffentlichungszeitraum/Suche in/ Berücksichtigte Studientypen	Modell	Geschlecht, Alter	Breite der Exposition	Relatives Risiko (95 % CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung
Hunter et al. 1996, USA	Meta-Analyse von 7 prospektiven Studien	Einschlusskriterien für Studien: 1.) mind. 200 Fälle 2.) ausführliche Ernährungserhebung zur Basisuntersuchung 3.) Verwendung validierter Ernährungsdaten	Gepoolte Analyse der Daten aus Kohortenstudien: 4980 Fälle, 337819 Kontrollen	28-93 Jahre	Höchste vs. niedrigste Quintile der energieadjustierten Nährstoffaufnahme: Gesamtfett, SFA, MUFA, PUFA, tier. Fett, pflanzl. Fett	Gepooltes RR für Gesamtfett: RR = 1,05 (0,94-1,16) Auch für SFA, MUFA, PUFA, tier. u. pflanzl. Fett konnte keine Risikoreduktion beobachtet werden. Bei Frauen, die weniger als 20 En% aus Fett zu sich nahmen, zeigte sich ebenfalls kein Zusammenhang.	p-trend 0,21	
Zock und Katan, 1998, Niederlande	Meta-Analyse (13 Kohortenstudien, 1 gepoolte Analyse)	1966-96/ Medline + Biological abstracts/ alle Typen außer <i>in vitro</i> -Studien 4980 Fälle unter 337819 Frauen	Random-effects-model, Annahme von Heterogenität	k. A.	Höchste vs. niedrigste Aufnahme von Linolsäure bzw. PUFA in jeweiliger Studie	PUFA (10g/d): RR = 1,05 (0,83 - 1,34) Linolsäurezufuhr: nur graphisch dargestellt, RR ca. 1,1 (ca. 0,6 - 2,4)	k. A.	
Smith-Warner et al. 2001, USA	Meta-Analyse von 8 prospektiven Studien	Einschlusskriterien für Studien: 4.) mind. 200 Fälle 5.) ausführliche Ernährungserhebung zur Basisuntersuchung 6.) Verwendung validierter Ernährungsdaten	Gepoolte Analyse der Daten aus Kohortenstudien: 7329 Fälle, 351821 Kontrollen	28-93 Jahre	Höchste vs. niedrigste Quintile der energieadjustierten Nährstoffaufnahme: Gesamtfett, SFA, MUFA, PUFA, tier. Fett, pflanzl. Fett	Gepoolte Risiken: Gesamtfett: RR = 1,00 (0,98 - 1,03) SFA: RR = 1,03 (0,95 - 1,10) MUFA: RR = 1,00 (0,94 - 1,07) PUFA: RR = 1,01 (0,94 - 1,08) Isokalorischer Austausch (5 En%) - von KH durch SFA: RR = 1,09 (1,0-1,19); - von KH durch MUFA: RR = 0,93 (0,84-1,03); - von KH durch PUFA: RR = 1,05 (0,96-1,16); - von SFA durch MUFA : RR = 1,18 (0,99-1,42); - von PUFA durch MUFA: RR = 0,87 (0,73-1,02); -Kein Effekt beim Austausch von SFA durch PUFA	p für Homogenität: 0,19 0,04 0,16 0,48 0,25 0,34 0,58 k. A. k. A.	Multivariate Adjustierung: Alter Menarche, Schwangerschaften, Geburt des 1. Kindes, Menopausenstatus, Postmenopausale Hormoneinnahme, Einnahme oraler Kontrazeptiva, Geschichte Brustkrebs, Familiengeschichte Brustkrebs, Rauchen, Bildung, BMI, Größe, Alkohol, Ballaststoffaufnahme, Gesamtenergie

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

Brustkrebs: Meta-Analysen (EK IIa) - Fortsetzung

Boyd et al. 2003, USA	14 Kohortenstudien	Datenbanken: Medline, Embase Zeitraum: Januar 1966 – Juli 2003 Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien	Heterogenitätstest	8735 Fälle; 568549 Kontrollen	Höchste vs. niedrigste Zufuhrmenge	Gesamteffekt über alle Studien: <u>Gesamtfett:</u> Alle Studien: RR = 1,13 (1,03 - 1,25) Kohortenstudien (n=14): RR = 1,11 (0,99 - 1,25) <u>SFA:</u> Alle Studien: RR = 1,19 (1,06 - 1,35) Kohortenstudien (n=12): RR = 1,15 (1,02 - 1,30) <u>MUFA:</u> Alle Studien: RR = 1,11 (0,96 - 1,28) Kohortenstudien (n=8): RR = 1,10 (0,83 - 1,44) <u>PUFA:</u> Alle Studien: RR = 0,94 (0,80 - 1,10) Kohortenstudien (n=7): RR = 1,11 (1,00 - 1,22)	k. A.	
Terry et al. 2003, Schweden	Meta-Analyse von 7 Kohortenstudien	Datenbanken: Medline, CancerLit	Zusammenfassende Darstellung der Relativen Risiken	k. A.	Fischverzehr, Aufnahme von n-3 FA sowie EPA und DHA	4 Studien in Ländern mit einer sehr niedrigen Zufuhr an n-3 FA finden keinen Zusammenhang zwischen Fischverzehr bzw. Aufnahme von EPA und DHA und Erkrankungsrisiko. In 3 Studien fand sich eine inverse Beziehung zwischen Fischverzehr und Brustkrebsrisiko; diese Untersuchungen wurden in Ländern mit einer hohen Aufnahme an n-3 FA durchgeführt	k. A.	

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

Brustkrebs: Meta-Analysen (EK IIa) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Art der Studie	Erfasster Veröffentlichungszeitraum/Suche in/ Berücksichtigte Studientypen	Modell	Geschlecht, Alter	Breite der Exposition	Relatives Risiko (95 % CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung
Saadatian-Elahi et al. 2004	Meta-Analyse von 3 Kohortenstudien	Datenbank Medline Zeitraum: 1966-2003 Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien	Zusammenfassende Darstellung der Relativen Risiken	Prä- und postmenopausale Frauen	Höchste vs. niedrigste Quartile der Aufnahme von Fettsäuren(gruppen)	Pre- und Postmenopausal SFA: 1,36 (0,84-2,19) Palmitinsäure: 1,74 (1,15-2,63) MUFA: 1,93 (1,03-3,61) Ölsäure: 2,15 (1,68-2,74) n-6 PUFA: 0,67 (0,44-1,02) Linolsäure: 0,91 (0,53-1,57) n-3 PUFA: 0,61 (0,40-0,93) ALA: 1,10 (0,74-1,63) EPA: 0,69 (0,45-1,05) DHA: 0,68 (0,44-1,04) Postmenopausal: SFA: 1,26 (1,10-1,45) Palmitinsäure: 1,89 (1,70-2,10) MUFA: 2,20 (1,93-2,52) Ölsäure: 1,45 (1,09-1,94) n-6 PUFA: 0,67 (0,59-0,75) Linolsäure: 0,88 (0,78-0,98) n-3 PUFA: 0,58 (0,52-0,64)) ALA: 1,14 (1,03-1,26) EPA: 0,91 (0,86-0,95) DHA: 0,66 (0,59-0,73)	n.s. sig. sig. sig. sig. k.A. sig. n.s. n.s. n.s. sig. sig. sig. sig. sig. sig. k.A. sig. sig.	

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

Brustkrebs: Kohortenstudien (EK IIb)

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Kohorte	Geschlecht, Alter	Abschätzung der Exposition/Zahl der Items in Fragebogen	Anzahl der Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung an Confounder / Stratifizierung
Chajès et al. 1999, Schweden	Eingebettete Fall-Kontroll-Studie	196 Brustkrebsfälle; 388 Kontrollen (gematcht für Alter, Dauer des Follow-up)	k. A.	Fettsäureanalyse im Fettgewebe	Höchste vs. niedrigste Quartile	Konzentration an SFA, MUFA und PUFA im Blut sowie Quotient aus n-3/n-6 war nicht mit dem Brustkrebsrisiko assoziiert		Alter Menarche, Alter erste Schwangerschaft, Zahl der Kinder, Hormonersatztherapie, Größe, Gewicht
Holmes et al. 1999, USA	Kohortenstudie, Nurses' Health Study, Follow-up 14 Jahre	88795 postmenopausale Teilnehmerinnen, davon 2956 Brustkrebsneuerkrankungen für Studie analysiert	Frauen, 35-55 Jahre	Häufigkeitsfragebogen	trans-FA: 1 En% n3-FA: 0,1 En%	<u>trans- FA</u> RR = 0,92 (0,86 - 0,98) <u>n3 FA:</u> RR = 1,09 (1,03 - 1,16)	k. A.	Alter, Geschichte Brustkrebs, Menopausenstatus, Alter Menopause, Dauer postmenopausaler Hormoneinnahme, Schwangerschaften, Alter bei Erstgeburt, Gewichtsveränderung ab 18. Lebensjahr, Alter Menarche, Größe, BMI im Alter von 18 Jahren, Familiengeschichte Brustkrebs
Byrne et al. 2002, USA	Kohortenstudie, Nurses' Health Study, Follow-up 14 Jahre	44697 postmenopausale Teilnehmerinnen, davon 1071 Brustkrebsneuerkrankungen für Studie analysiert	Frauen, 35-55 Jahre	Häufigkeitsfragebogen mit 131 Items	Höchste vs. niedrigste Quintile 1 Unit = 5 % change in energy	Q1 = 1,0 (Referenz) <u>Gesamtfett:</u> RR (Q5) = 0,94 (0,77 - 1,15) <u>SFA:</u> RR (Q5) = 0,88 (0,70 - 1,12) <u>Linolsäure</u> RR (Q5) = 0,93 (0,74 - 1,16) <u>trans-FA</u> RR (Q5) = 0,91 (0,73 - 1,13)	p-trend 0,57 0,05 0,75 0,33	Alter, Größe, Alter Menarche, Postmenopausale Hormoneinnahme, Dauer der postmenopausalen Hormoneinnahme, Schwangerschaften, Alter bei Erstgeburt, BMI im Alter von 18 Jahren, Gewichtszunahme seit dem 18. Lebensjahr, körperliche Aktivität, Gesamtenergie, Alkohol, Vitamin A
Horn-Ross et al. 2002, USA	Kohortenstudie, Follow-up 2 Jahre	111526 kalifornische Frauen, davon 711 Neuerkrankungen mit invasivem Brustkrebs für Studie analysiert	Frauen, 21-103 Jahre	Häufigkeitsfragebogen mit 103 Lebensmittelitems, der den Verzehr im vorangegangenen Jahr erfragt	Höchste vs. niedrigste Quintile	Q1 = 1,0 (Referenz) <u>Gesamtfett:</u> RR (Q5) = 0,8 (0,6 - 1,2) <u>SFA:</u> RR (Q5) = 0,8 (0,6 - 1,2) <u>Linolsäure</u> RR (Q5) = 0,9 (0,7 - 1,3)	p-trend 0,4 0,2 0,9	Alter, Ethnie, tägl. Kalorienzufuhr, Familiengeschichte zu Brustkrebs, Alter Menarche, Schwangerschaften, Alter bei Erstgeburt, körperliche Aktivität, Interaktionsterm BMI und Menopausenstatus

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

Brustkrebs: Kohortenstudien (EK IIb) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Kohorte	Geschlecht, Alter	Abschätzung der Exposition/Zahl der Items in Fragebogen	Anzahl der Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung an Confounder / Stratifizierung
Sieri et al. 2002, Italien	Nested case-control study, ORDET Kohorte, Follow-up 5,5 Jahre	56 Neuerkrankungen mit invasivem Brustkrebs 214 Kontrollfrauen aus derselben Kohorte, Matching bzgl. Alter, Rekrutierungs ort, -zeitpunkt, -zentrum, Hormonstatus zum Zeitpunkt der Rekrutierung (1:4)	Frauen, 41-70 Jahre	Semiquantitativer Häufigkeitsfragebogen mit 107 Lebensmittelitems, der den Verzehr im vorangegangenen Jahr erfragt	Höchste vs. niedrigste Tertile (g/d), energie-adjustiert Tertil 1: < 45,3 Tertil 2: 54,4-62,7 Tertil 3: 62,8-146,6	<u>Gesamtfett:</u> Q1 = 1,0 (Referenz) OR (T2) = 2,14 (0,86 - 5,36) OR (T3) = 3,47 (1,43 - 8,44) Für unterschiedliche Fett(säuren)fraktionen (tier. Fett, Pflanzliche Fette, SFA, MUFA, PUFA und Linolsäure) zeigen sich keine Effekte	p-trend 0,005	Gesamtenergie, Schwangerschaften, Geburtsort, Bildung
Voorrips et al. 2002, Niederlande	Kohortenstudie, Netherland Cohort Study, Follow-up 6,3 Jahre	941 inzidente Brustkrebsneuerkrankungen und 1598 Kontrollen	Frauen, 55-69 Jahre	Semiquantitativer Häufigkeitsfragebogen mit 150 Lebensmittelitems, der den Verzehr im vorangegangenen Jahr erfragt	Höchste vs. niedrigste Quintile (g/d) <u>Gesamtfett:</u> Q1 = 61 Q5 = 86 <u>SFA:</u> Q1 = 22 Q5 = 38 <u>MUFA:</u> Q1 = 18 Q5 = 27 <u>PUFA:</u> Q1 = 8 Q5 = 24 <u>trans-FA:</u> Q1 = 1,5 Q5 = 3,6	Q1 = 1,0 (Referenz) <u>Gesamtfett:</u> RR (Q1) = 1,0 RR (Q5) = 1,16 (0,87 - 1,56) <u>SFA:</u> RR (Q1) = 1,0 RR (Q5) = 1,10 (0,97 - 2,03) <u>MUFA:</u> RR (Q1) = 1,0 RR (Q5) = 0,61 (0,38 - 0,96) <u>PUFA:</u> RR (Q1) = 1,0 RR (Q5) = 0,88 (0,65 - 1,21) <u>trans-FA:</u> RR (Q1) = 1,0 RR (Q5) = 1,30 (0,93 - 1,80)	p-trend 0,23 0,11 0,001 0,39 0,01	Alter, gutartige Brustkrebs-erkrankung, Brustkrebs mütterlicherseits, Brustkrebs der Geschwister, Alter Menarche, Alter Menopause, Hormonein-nahme, Schwangerschaften, Alter Erstgeburt, Bildung, BMI, Alkohol, Zigarettenkonsum, Gesamtenergie

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

Brustkrebs: Kohortenstudien (EK IIb) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Kohorte	Geschlecht, Alter	Abschätzung der Exposition/Zahl der Items in Fragebogen	Anzahl der Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung an Confounder / Stratifizierung
Wirfält et al. 2002, Schweden	Nested case-control study, Malmö Diet and Cancer Kohorte	237 Brustkrebsneuerkrankte, 673 Kontrollfrauen aus derselben Kohorte, Matching bzgl. Alter und Screeningzeitpunkt	Frauen, 50-69 Jahre	Ernährungsgeschichte (7 Tage), Verzehrsprotokoll (18 Tage)	Höchste vs. niedrigste Quintile (g/d) <u>Gesamtfett:</u> Q1 = 69 Q5 = 105 <u>SFA:</u> Q1 = 28 Q5 = 53 <u>MUFA:</u> Q1 = 23 Q5 = 37 <u>PUFA:</u> Q1 = 9,3 Q5 = 19 <u>n-6 FA:</u> Q1 = 7,2 Q5 = 16 <u>n-3 FA:</u> Q1 = 1,5 Q5 = 3,2 <u>n-3/n-6:</u> Q1 = 0,15 Q5 = 0,33	Q1 = 1,0 (Referenz) <u>Gesamtfett:</u> RR (Q5) = 1,51 (0,92 - 2,49) <u>SFA:</u> RR (Q5) = 0,95 (0,57 - 1,61) <u>MUFA:</u> RR (Q5) = 2,01 (1,19 - 3,38) <u>PUFA:</u> RR (Q5) = 3,02 (1,75 - 5,21) <u>n-6 FA:</u> RR (Q5) = 3,02 (1,78 - 5,13) <u>n-3 FA:</u> RR (Q5) = 1,81 (1,09 - 2,99) <u>P/S ::</u> RR (Q5) = 1,86 (1,13 - 3,07) <u>n-3/n-6:</u> RR (Q5) = 0,66 (0,41 - 1,08)	p-trend 0,019 0,833 0,001 0,0007 0,0002 0,026 0,009 n.s.	Ernährungsverhaltensänderung in der Vergangenheit, Gesamtenergie, BMI, Größe, Taillenumfang, Alter bei Erstgeburt, derzeitige Hormontherapie, Alkoholgewohnheiten, Bildung
Bingham et al. 2003, UK	Kohortenstudie, EPIC-Kohorte von Norfolk	13070 Frauen, darunter 168 inzidente Fälle von Brustkrebs	Frauen, 45-74 Jahre	Häufigkeitsfragebogen, 7-Tage-Ernährungstagebuch	Quintile	<u>OR (Q1) = 1,0 (Referenz)</u> <u>Gesamtfett</u> OR (Q2) = 1,06 (0,56-2,00) OR (Q3) = 2,45 (1,35-4,46) OR (Q4) = 1,63 (0,84-3,14) OR (Q5) = 1,79 (0,89-3,56) <u>gesättigtes Fett</u> OR (Q2) = 0,96 (0,52-1,82) OR (Q3) = 2,11 (1,78-3,80) OR (Q4) = 1,88 (1,02-3,45) OR (Q5) = 1,98 (1,05-3,72)	p-trend 0,051 0,005	Gewicht, Größe, Menopausenstatus, Hormonersatztherapie, Energie

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

Brustkrebs: Kohortenstudien (EK IIb) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Kohorte	Geschlecht, Alter	Abschätzung der Exposition/Zahl der Items in Fragebogen	Anzahl der Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung an Confounder / Stratifizierung
Gago-Dominiguez et al. 2003, USA	Kohortenstudie, Singapore Chinese Health Study	Gesamtteilnehmer der Kohorte: 35298 Frauen, 314 Brustkrebsfälle; k. A. über Zahl der Kontrollen	Frauen, 45-74 Jahre	Semiquantitativer Häufigkeitsfragebogen mit 165 Lebensmittelitems, der den Verzehr im vorangegangenen Jahr erfragt	Höchste vs. niedrigste Quartile bzw. die höchsten 3 Quartile vs. niedrigste Quartile	Für Gesamtfett, SFA, MUFA, PUFA konnten keine Effekte gezeigt werden. n-3 FA aus Fisch: RR (Q1) = 1,0 RR (Q4) = 0,72 (0,53 - 0,98) Für n-3 FA aus anderen Lebensmitteln sowie für n-6 FA insgesamt wurde keine Beziehung zum Brustkrebsrisiko gefunden. Teilnehmer mit geringer Zufuhr an n-3 FA aber hoher Zufuhr an n-6 FA zeigten ein sig. erhöhtes Brustkrebsrisiko RR (Q1) = 1,0 RR (Q4) = 1,87 (1,06 - 3,27)	p-trend 0,04 0,08	Alter, Energie, Dialektgruppe, Interviewjahr, Bildung, Alkoholkonsum, Zahl der Lebendgeburten, Alter Menarche
Borugian et al. 2004,	Kohortenstudie	603 Brustkrebspatienten (235 prämenopausal, 368 postmenopausal)	Frauen, 19-75 Jahre	Selbstaussfüllbarer Häufigkeitsfragebogen	Gesamtfett und SFA in En% zum Zeitpunkt der Diagnose	Gesamtfett: RR = 1,02 (0,99-1,04)	n.s.	Alter, Diagnosestand, Gesamtenergiezufuhr
Frazier et al. 2004, USA	Kohortenstudie	834 Brustkrebspatientinnen, Kontrollgruppe wurde 1:10 entsprechend dem Geburtsmonat- und -jahr der Fälle gematcht	Frauen, 34-51 Jahre	Häufigkeitsfragebogen mit 131 Items	Quintile			Menopausenstatus, Familiengeschichte Brustkrebs, Diagnose gutartiger Brustkrebs, Schwangerschaft und Alter Erstgeburt, Kontrazeptiva, BMI im Alter von 18 Jahren, Gewichtszunahme seit dem 18. Lebensjahr, Alkohol, Gesamtenergie
Wirfält et al. 2004; Schweden	Nested case-control study, Malmo Diet and Cancer Kohorte	237 Brustkrebsneuerkrankte, 673 Kontrollfrauen aus derselben Kohorte, Matching bzgl. Alter u. Screeningzeitpunkt	Frauen, 50-69 Jahre	Ernährungsgeschichte (7 Tage), Verzehrsprotokoll (18 Tage)		Die Untersuchung der Fettsäurenprofile im Blut zeigte für keine Fettsäurenfraktion (SFA, MUFA, PUFA, P/S, n-3/n-6) einen sig. Zusammenhang mit dem Brustkrebsrisiko		

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

Brustkrebs: Meta-Analysen (EK IIIa)

Autor, Jahr, Land	Art der Studie	Erfasster Veröffentlichungszeitraum/Suche in/Berücksichtigte Studientypen	Modell	Geschlecht, Alter	Breite der Exposition / Anzahl der untersuchten Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)/ Anzahl Studien	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)
Howe et al. 1990, Kanada	Meta-Analyse von 12 Fall-Kontroll-Studien	Alle Fall-Kontroll-Studien bis Ende 1986 k. A. zur Suche	Relative Risiken pro 100 g Fettzufuhr/d, 45 g SFA bzw. MUFA/d	4427 Fälle und 6095 Kontrollen	Höchste vs. niedrigste Quintile <u>Gesamtfett:</u> Q1 = 45,7g Q5= 145,9g <u>SFA</u> Q1 = 8,49g Q5= 53,9g	<u>Gesamtfett</u> (8 Studien) – nur postmenopausale Frauen: RR (Q1)= 1,0 (Ref.) RR (Q5)= 1,46 (Sign) <u>SFA</u> (9 Studie) – nur postmenopausale Frauen: RR = 1,0 (Ref.) RR = 1,57 (sign) <u>MUFA:</u> RR (Q1)= 1,0 (Ref.) RR (Q5)= 1,41 (1,19 - 1,67)	p = 0,0002 p < 0,0001 p < 0,0001
Zock und Katan, 1998, Niederlande	Meta-Analyse (16 Studien)	1966-96/ Medline + Biological abstracts/ alle Typen außer <i>in vitro</i> -Studien; 6910 Brustkrebsfälle, 8536 Kontrollen	Random-effects-model, Annahme von Heterogenität	k. A.	Höchste vs. niedrigste Aufnahme von Linolsäure bzw. PUFA in jeweiliger Studie	<u>Linolsäurezufuhr:</u> RR = 0,84 (0,71 - 1,00)	
Boyd et al. 2003, USA	31 Fall-Kontroll-Studien	Datenbanken: Medline, Embase Zeitraum: Januar 1966 – Juli 2003 Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien		16280 Fälle; 18966 Kontrollen	Höchste vs. niedrigste Zufuhrmenge	<u>Gesamteffekt über alle Studien:</u> <u>Gesamtfett:</u> Alle Studien: RR = 1,13 (1,03 - 1,25) Fall-Kontroll-Studien (n=31) RR = 1,14 (0,99 - 1,32) <u>SFA:</u> Alle Studien: RR = 1,19 (1,06 - 1,35) Fall-Kontroll-Studien (n=23): RR = 1,23 (1,03 - 1,46) <u>MUFA:</u> Alle Studien: RR = 1,11 (0,96 - 1,28) Fall-Kontroll-Studien (n=17): RR = 1,12 (0,94 - 1,32) <u>PUFA:</u> Alle Studien: RR = 0,94 (0,80 - 1,10) Fall-Kontroll-Studien (n=18): RR = 0,50 (0,39 - 0,63)	

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

Brustkrebs: Meta-Analysen (EK IIIa) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Art der Studie	Erfasster Veröffentlichungszeitraum/Suche in/Berücksichtigte Studientypen	Modell	Geschlecht, Alter	Breite der Exposition / Anzahl der untersuchten Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)/ Anzahl Studien	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)
Terry et al. 2003, Schweden	Meta-Analyse von 19 Fall-Kontroll-Studien	Datenbanken: Medline, CancerLit	Zusammenfassende Darstellung der Relativen Risiken		Fischverzehr, Aufnahme von n-3 FS sowie EPA und DHA	<p>14 Studien untersuchten den Fischverzehr; 7 davon zeigten keinen Zusammenhang mit dem Brustkrebsrisiko. In 3 Ländern kamen mehrere Studien zum Fischverzehr zu unterschiedlichen Ergebnissen. Eine inverse Beziehung wurde in 2 Ländern mit kleinen Studiengruppen sowie in Untergruppen zweier anderer Studien gefunden.</p> <p>5 Studien untersuchten den Verzehr von fettem und magerem Fisch mit unterschiedlichen – nicht einheitlichen – Auswirkungen auf das Brustkrebsrisiko.</p> <p>2 Studien zeigten, dass die Aufnahme von n-3 FA invers mit dem Brustkrebsrisiko assoziiert ist.</p> <p>7 Studien untersuchten EPA und DHA im Fettgewebe bzw. Serum im Hinblick auf das Erkrankungsrisiko. Die Ergebnisse sind uneinheitlich; vermutlich hat weniger die absolute Konzentration als mehr das Verhältnis der einzelnen FA zueinander einen Einfluss auf das Brustkrebsrisiko.</p>	

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

Brustkrebs: Fall-Kontroll-Studien (EK IIIb)

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Studienpopulation	Geschlecht, Alter	Abschätzung der Exposition/Zahl der Items in Fragebogen	Anzahl der Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung
Hislop et al. 1986, Kanada	Fall-Kontroll-Studie	846 Brustkrebsfälle 862 Kontrollen	Frauen, jünger als 70 Jahre	Selbstaussfüllbarer Fragebogen mit 31 Items	Sehr selten selten gelegentlich oft sehr oft	Kategorie sehr selten = 1,0 (Referenz) <u>Aufnahme pflanzlicher Fette</u> <u>Alle Frauen</u> RR = 0,89 (0,65 - 1,23) RR = 0,96 (0,70 - 1,32) RR = 0,69 (0,47 - 1,01) RR = 0,69 (0,47 - 1,01) <u>Premenopausal</u> RR = 0,49 (0,26 - 0,92) RR = 0,61 (0,33 - 1,16) RR = 0,31 (0,16 - 0,61) RR = 0,48 (0,25 - 0,89) <u>Postmenopausal</u> RR = 1,13 (0,77 - 1,66) RR = 1,14 (0,78 - 1,67) RR = 1,06 (0,66 - 1,72) RR = 0,87 (0,54 - 1,43)	P<0,01	Alter, Menopausenstatus
Kohlmeier et al. 1997, Europa	Multi-zentrische Fall-Kontroll-Studie	209 Brustkrebsfälle, 407 Kontrollen	50-74 Jahre	Fragebogen für demographische Faktoren, Gesundheits- und Lebensstilinformationen; Konzentration von trans-FA im Fettgewebe gemessen	75. gegen 25. Perzentile	<u>Gesamt trans-FS:</u> OR = 1,40 (1,02 - 1,93) <u>trans-FS (in niedrigster PUFA-Tertile):</u> OR = 3,6 (2,2-6,1)	p-trend 0,035 0,001	Alter, BMI, Zentrum, aktueller/früherer Rauchstatus, Alkohol, postmenopausale Hormoneinnahme, sozioökonomischer Status
Maillard et al. 2002, Frankreich	Krankenhausbasierte Fall-Kontroll-Studie	329 Brustkrebspatienten, 241 nicht metastasierende invasive Brustkarzinomfälle; 88 Patienten mit gutartigen Brusterkrankungen	k. A.	Fettsäureanalyse im Fettgewebe	Höchste vs. niedrigste Tertile	OR (T1) = Referenz <u>α-Linolensäure:</u> OR (T3) = 0,39 (0,19 - 0,78) DHA : OR (T3) = 0,31 (0,13 - 0,75) <u>n-3/n-6 :</u> OR (T3) = 0,33 (0,17 - 0,66)	p-trend 0,01 0,0016 0,0002	Alter, Größe, Menopausenstatus, BMI
Terry et al. 2002, Schweden	Fall-Kontroll-Studie	2085 Brustkrebsfälle, 2000 Kontrollen	50-74 Jahre	Ernährungsfragebogen mit 34 items	Portionen pro Woche: Q1 = 0-≤0,5 Q1 = 0,5-≤1,0 Q1 = 1,0-≤2,0 Q1 = 2,0-≤3,5 Q1 = >3,5	OR (Q1) = Referenz <u>Gesamtfisch</u> OR = 1,12 (0,76 - 1,69) OR = 0,97 (0,68 - 1,38) OR = 0,93 (0,64 - 1,32) OR = 0,88 (0,60 - 1,29) <u>Fetter Fisch</u> OR = 0,95 (0,78 - 1,14) OR = 0,94 (0,78 - 1,14) OR = 0,92 (0,69 - 1,24) OR = 0,70 (0,45 - 1,10)	p-trend 0,15 0,18	Alter, BMI, Größe, Rauchen, körperliche Aktivität, Alkohol, Gemüsekonsum, Geschichte eines gutartigen Brustkrebs, Menopausenstatus, Schwangerschaften, Dauer der Hormonersatztherapie, Alter bei Menarche, Alter bei Menopause, Alter bei Erstgeburt

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

Endometriumkrebs: Meta-Analysen (EK IIa)

Autor, Jahr, Land	Art der Studie	Erfasster Veröffentlichungszeitraum/ Suche in/ Berücksichtigte Studientypen	Modell	Geschlecht, Alter	Breite der Exposition/ Anzahl der untersuchten Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)/ Anzahl Studien	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)
Terry et al. 2003, Schweden	Meta-Analyse von 7 Fall-Kontroll-Studien und 1 Kohortenstudie	Datenbanken: Medline, CancerLit	Zusammenfassende Darstellung der Relativen Risiken	Frauen, k. A. zum Alter	Fischverzehr	Gesamtfischverzehr ist invers mit Endometriumkrebs assoziiert; jedoch fanden nur zwei von 8 Studien eine signifikante Beziehung	k. A.

Endometriumkrebs: Kohortenstudie (EK IIb)

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Kohorte	Alter	Abschätzung der Exposition/Zahl der Items in Fragebogen	Anzahl der Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung
Jain et al. 2000, Kanada	Kohortenstudie, Nurses' Health Study, Follow-up 16 Jahre	221 inzidenten Fälle mit Adenokarzinom des Endometriums; 3697 Kontrollen	40-59 Jahre	semiquantitativer Verzehrshäufigkeitsfragebogen mit 86 Lebensmittelitems; über die Ernährung im Monat vor dem Interview befragt	Quintilcutpoints in g/d Gesamtfett: Q1/Q2=85,9 Q2/Q3 = 94,3 Q3/Q4 = 102,8 Ölsäure: Q1/Q2= 32,5 Q2/Q3 = 35,8 Q3/Q4 = 39,2 Linolensäure: Q1/Q2= 9,2 Q2/Q3 = 11,4 Q3/Q4 = 14,0 tierische Fette: Q1/Q2= 56,4 Q2/Q3 = 65,5 Q3/Q4 = 75,6 pflanzliche Fette: Q1/Q2= 20,2 Q2/Q3 = 26,4 Q3/Q4 = 33,6	Q1 = 1,0 (Referenz) <u>Gesamtfett:</u> RR = 0,72 (0,49 - 1,06) RR = 0,65 (0,44 - 0,96)* RR = 0,84 (0,58 - 1,23) <u>SFA:</u> RR = 0,63 (0,43 - 0,94)* RR = 0,80 (0,55 - 1,16) <u>Ölsäure:</u> RR = 0,77 (0,52 - 1,12) RR = 0,78 (0,53 - 1,15) RR = 0,79 (0,54 - 1,17) <u>Linolensäure:</u> RR = 0,81 (0,55 - 1,21) RR = 0,83 (0,56 - 1,25) <u>tierische Fette:</u> RR = 0,76 (0,52 - 1,11) RR = 0,75 (0,51 - 1,09) RR = 0,60 (0,40 - 0,90)** <u>pflanzliche Fette:</u> RR = 1,03 (0,68 - 1,55) RR = 1,11 (0,74 - 1,67) RR = 1,32 (0,90 - 1,93)	* = p ≤ 0,05 ** = p ≤ 0,01	Gesamtenergie, Alter, BMI, Rauchstatus, Hormoneinnahme, Hormonersatztherapie, Bildung, Geburten, Alter Menarche

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

Endometriumkrebs: Fall-Kontroll-Studien (EK IIIb)

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Studienpopulation	Alter	Abschätzung der Exposition/Zahl der Items in Fragebogen	Anzahl der Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung
Goodman et al. 1997, Hawaii	Fall-Kontroll-Studie	332 Frauen mit Endometriumkrebs, 511 Kontrollen	18-84 Jahre	Verzehrhäufigkeitsfragebogen mit 250 Lebensmittelitems; über die Ernährung im Jahr vor dem Interview befragt	Quintilcutpoints (g/d) <u>Gesamtfett:</u> Q1/Q2= 46,7 Q2/Q3 = 65,2 Q3/Q4 = 94,1 <u>SFA:</u> Q1/Q2= 12,5 Q2/Q3 = 18,5 Q3/Q4 = 27,2 <u>MUFA:</u> Q1/Q2= 15,7 Q2/Q3 = 22,6 Q3/Q4 = 32,5 <u>PUFA:</u> Q1/Q2= 13,3 Q2/Q3 = 18,6 Q3/Q4 = 27,0 <u>tierische Fette:</u> Q1/Q2 = 16,9 Q2/Q3 = 26,6 Q3/Q4 = 40,9 <u>pflanzliche Fette:</u> Q1/Q2= 26,1 Q2/Q3 = 37,0 Q3/Q4 = 53,8	Q1 = 1,0 (Referenz) <u>Gesamtfett:</u> OR = 1,1 OR = 1,4 OR = 1,7 <u>SFA:</u> OR = 1,2 OR = 0,98 OR = 2,2 <u>MUFA:</u> OR = 1,0 OR = 1,4 OR = 2,5* <u>PUFA:</u> OR = 1,0 OR = 1,4 OR = 1,5 <u>tierische Fette:</u> OR = 1,3 OR = 1,0 OR = 1,7 <u>pflanzliche Fette:</u> OR = 0,9 OR = 1,4 OR = 1,7 * CI ohne 1	p-trend 0,17 0,13 0,003 0,17 0,37 0,09	Schwangerschaft, Hormoneinnahme, Östrogeneinnahme, Diabetesgeschichte, BMI, Gesamtenergie

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

Endometriumkrebs: Fall-Kontroll-Studien (EK IIIb) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Studien-typ und -daten	Studien-population	Alter	Abschätzung der Exposition/Zahl der Items in Fragebogen	Anzahl der Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjus-tierung
McCann et al. 2000, USA	Fall-Kontroll-Studie	232 Fälle; 639 Kontrollen	40-85 Jahre	Interview, in dem Häufigkeit und Menge von 172 Lebensmittel und Getränken erfragt wurde, die in den vergangenen 2 Jahren üblicherweise verzehrt wurden.	Quartile (g/d) <u>Gesamtfett</u> Q1, ≤60 Q2: 60 - 77 Q3: 78 - 102 Q4 > 104 <u>SFA</u> Q1 : ≤21 Q2: 22 - 27 Q3: 28 - 37 Q4 > 37 <u>MUFA</u> Q1≤ 16 Q2: 17 - 22 Q3: 23 - 28 Q4 > 28 <u>PUFA</u> Q1 ≤ 8 Q2: 9 –11 Q3: 12 –15 Q4 > 15	Q1 = 1,0 (Referenz) <u>Gesamtfett</u> OR = 1,1 (0,7 - 1,7) OR = 1,0 (0,6 - 1,7) OR = 1,6 (0,7 - 3,4) <u>SFA</u> OR = 0,8 (0,5 - 1,3) OR = 0,9 (0,5 - 1,6) OR = 1,1 (0,5 - 2,4) <u>MUFA</u> OR = 0,9 (0,6 - 1,5) OR = 0,8 (0,5 - 1,4) OR = 0,9 (0,4 - 1,8) <u>PUFA</u> OR = 1,0 (0,6 - 1,6) OR = 0,8 (0,5 - 1,3) OR = 1,0 (0,5 - 1,8)	p-trend 0,75 0,75 0,08 0,58	Alter Bildung, BMI, Diabetes, Bluthochdruck, Zigarettenkonsum, Alter Menarche, Schwangerschaften, Hormoneinnahme, Menopausenstatus, postmenopausale Östrogeneinnahme, Gesamtenergie
Littman et al. 2001, USA	Fall-Kontroll-Studie	679 Endometriumkrebsfälle, 944 Kontrollpersonen	45-74 Jahre	semiquantitativer Häufigkeitsfragebogen mit 98 Lebensmittelitems für die 5 letzten Jahre	<u>Quintile Gesamtfett (g/1000 kcal/d):</u> Q1 < 13,3 Q2: 13,3–19 Q3: 19,1–25,0 Q4: 25,1–33,4 Q5: > 35,9	OR (Q1) = 1,0 (Referenz) <u>Gesättigtes Fett</u> OR (Q2) =1,2 (0,86 - 1,8) OR (Q3) =1,6 (1,1 - 2,2) OR (Q4) =1,9 (1,3 - 2,7) OR (Q5) =1,6 (1,1 - 2,3) <u>Linolsäure</u> OR (Q2) = 1,1 (0,80-1,6) OR (Q3) = 1,1 (0,80-1,6) OR (Q4) = 1,1 (0,77-1,5) OR (Q5) = 1,0 (0,74-1,5) <u>Ölsäure</u> OR (Q2) =1,0 (0,72-1,5) OR (Q3) =1,2 (0,86-1,7) OR (Q4) =1,5 (1,0-2,1) OR (Q5) =1,4 (1,0-2,0)	p-trend 0,001 0,94 0,01	Alter, Wohnort, Gesamtenergieaufnahme, Östrogeneinnahme, Rauchen

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

Endometriumkrebs: Fall-Kontroll-Studien (EK IIIb) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Studienpopulation	Alter	Abschätzung der Exposition/Zahl der Items in Fragebogen	Anzahl der Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung
Petridou et al. 2002, Griechenland	Fall-Kontroll-Studie	84 Frauen mit Endometriumkrebs, 84 Kontrollen	k. A.	Semiquantitativer Verzehrshäufigkeitsfragebogen mit 110 Lebensmittelitems; über die Ernährung im Jahr vor dem Interview befragt	Quintile Gesamtfett (g/d): <u>Fälle:</u> Q1 = 31 Q2 = 19 Q3 = 16 Q4 = 18 <u>Kontrollen:</u> Q1 = 20 Q2 = 21 Q3 = 22 Q4 = 21	OR = 0,76 (0,53-1,08)	p= 0,12	Bildung, BMI, Schwangerschaft, Gesamtenergie
Terry et al. 2002, Schweden	Fall-Kontroll-Studie	698 Frauen mit Endometriumkrebs, 2720 Kontrollen	50-74 Jahre	Verzehrshäufigkeitsfragebogen zum Verzehr unterschiedlicher Fischarten sowie 32 anderer Lebensmittelitems; über die Ernährung im Jahr vor dem Interview befragt	Durchschnittl. Verzehr/Wo <u>Quartile fettreicher Fisch:</u> Q1 = 0,2 Q2 = 0,6 Q3 = 1,0 Q4 = 2,0 <u>Quartile magerer Fisch:</u> Q1 = 0,6 Q2 = 0,9 Q3 = 1,1 Q4 = 2,5 <u>Quartile für Gesamt-Fisch:</u> Q1 = 0,9 Q2 = 1,7 Q3 = 2,4 Q4 = 3,5	Q1 = 1,0 (Referenz) <u>Fettreicher Fisch:</u> RR (Q2) = 1,0 (0,8 - 1,3) RR (Q3) = 0,8 (0,6 - 1,09) RR(Q4) = 0,6 (0,5 - 0,8) <u>Magerer Fisch</u> RR (Q2) = 1,0 (0,7 - 1,3) RR (Q3) = 0,9 (0,7 - 1,2) RR (Q4) = 1,0 (0,8 - 1,3) <u>Gesamt-Fisch</u> RR (Q2) = 1,0 (0,8 - 1,2) RR (Q3) = 0,8 (0,6 - 1,0) RR (Q4) = 0,8 (0,6 - 1,0)	p< 0,0002 p=0,72 p=0,05	Alter, BMI, Rauchen, körperliche Aktivität, Alkoholkonsum, Multivitamineneinnahme, Diabetesprävalenz

Ovarialkrebs: Meta-Analysen (EK IIa)

Autor, Jahr, Land	Art der Studie	Erfasster Veröffentlichungszeitraum/Suche in/ Berücksichtigte Studientypen	Modell	Geschlecht, Alter	Breite der Exposition/ Anzahl der untersuchten Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)/ Anzahl Studien	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)
Huncharek und Kupelnick 2001, USA	Meta-Analyse von 8 prospektiven Studien (1 Kohortenstudie, 7 Fall-Kontroll-Studien)	1966-01/2001 CancerLit, EMBASE , Bibliographien, Textbooks Alle Typen außer tiereperimentelle Studien, in-vitro Studien, Reviewartikel, Briefe an den Editor, Abstracts	Allgemeines Varianz- basiertes Modell, Homogenitäts- test, Sensitivitäts- analyse	k. A.	Höchste vs. niedrigste Aufnahme von Gesamtfett, tierischem Fett, gesättigtem Fett	<u>Gesamtfett:</u> RR = 1,24 (1,07 - 1,43) (5 Studien) RR=1,29 (1,01 - 1,48) (6 Studien inkl. Kohortenstudie) <u>gesättigtes Fett:</u> RR = 1,20 (1,04 - 1,39) (3 Studien) <u>tierisches Fett:</u> RR = 1,70 (1,43 - 2,03) (3 Studien)	k. A.

Ovarialkrebs: Meta-Analysen (EK IIIa)

Autor, Jahr, Land	Art der Studie	Erfasster Veröffentlichungszeitraum/Suche in/ Berücksichtigte Studientypen	Modell	Geschlecht, Alter	Breite der Exposition/ Anzahl der untersuchten Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)/ Anzahl Studien	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)
Terry et al. 2003, Schweden	Meta-Analyse von 5 Fall-Kontroll-Studien	Datenbanken: Medline, CancerLit	Zusammen- fassende Darstellung der Relativen Risiken	k. A.	Fischverzehr	Studien in Ländern mit hoher Aufnahme an n-3 FA zeigten keine eindeutige Risikoreduktion zwischen Fischverzehr und Ovarialkrebsrisiko. 2 Studien aus Italien zeigten eine sig. inverse Beziehung zwischen Fischverzehr und Ovarialkrebs; absolute Aufnahmemengen wurden nicht spezifisch in Quintilen dargestellt.	

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

Ovarialkrebs: Kohortenstudien (EK IIb)

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Kohorte	Alter	Abschätzung der Exposition/Zahl der Items in Fragebogen	Anzahl der Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung
Kushi et al. 1999, USA	Kohortenstudie (Iowa Women's Health Study); 10 Jahre Follow-up	139 inzidente Ovarialkrebsfälle, 28944 Kontrollen	55-96 Jahre	Häufigkeitsfragebogen mit 126 Items	Höchste vs. niedrigste Quartile der Zufuhr an Gesamtfett, SFA, MUFA, PUFA	Weder für die Gesamtfetzzufuhr noch für einzelne Fettsäurefraktionen zeigen sich sig. Effekte einer Risikoerhöhung.		Alter, Gesamtenergie, Zahl der Geburten, Alter Menopause, Familiengeschichte eines Ovarialkarzinoms, Entfernung Gebärmutter, WHR, körperliche Aktivität, Zigarettenanzahl, Bildung
Bertone et al. 2002, USA	Kohortenstudie, Nurses' Health Study, Follow-up 16 Jahre	80258 Teilnehmerinnen, davon 301 Neuerkrankungen an invasivem epitheliale Ovarialkrebs für Studie analysiert	30-55 Jahre	Semiquantitativer Verzehrshäufigkeitsfragebogen (FFQ) mit 61-136 Lebensmittelitems	<p>Quintile (energieadjustiert in g/d)</p> <p><u>Tierisches Fett</u> Q1: 34,7 Q2: 45,3 Q3: 52,2 Q4: 58,7 Q5: 65,8</p> <p><u>Pflanzliches Fett</u> Q1: 13,9 Q2: 17,4 Q3: 18,7 Q4: 19,0 Q5: 17,7</p>	<p>Q1 = 1,0 (Referenz)</p> <p><u>Gesamtfett</u> RR = 0,91 (0,64 - 1,30) RR = 0,90 (0,63 - 1,28) RR = 0,90 (0,63 - 1,28) RR = 1,03 (0,72 - 1,45)</p> <p><u>SFA</u> RR = 1,06 (0,75 - 1,50) RR = 1,00 (0,70 - 1,43) RR = 1,21 (0,86 - 1,71) RR = 0,91 (0,62 - 1,32)</p> <p><u>MUFA</u> RR = 0,99 (0,70 - 1,40) RR = 0,90 (0,63 - 1,29) RR = 0,88 (0,61 - 1,26) RR = 1,07 (0,75 - 1,52)</p> <p><u>PUFA</u> RR = 1,27 (0,90 - 1,81) RR = 1,00 (0,69 - 1,45) RR = 1,15 (0,80 - 1,65) RR = 1,14 (0,79 - 1,63)</p> <p><u>α-Linolensäure</u> RR = 0,75 (0,53 - 1,08) RR = 0,64 (0,44 - 0,94) RR = 0,88 (0,63 - 1,24) RR = 1,00 (0,72 - 1,39)</p>	<p>p-trend 0,97</p> <p>0,97</p> <p>0,99</p> <p>0,74</p> <p>0,72</p>	Alter, Gesamtenergie, Anzahl der Schwangerschaften, Alter Menarche, Hormoneinnahme und Dauer der Hormoneinnahme, Menopausenstatus, Rauchen

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

Ovarialkrebs: Fall-Kontroll-Studien (EK IIIb)

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Studienpopulation	Alter	Abschätzung der Exposition/Zahl der Items in Fragebogen	Anzahl der Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung
Pan et al. 2004, Kanada	Fall-Kontroll-Studie	442 Fälle mit Ovarialkrebs, 2135 Kontrollen aus 8 Provinzen	20-76 Jahre	Selbstausfüllbarer Häufigkeitsfragebogen (FFQ) mit 69 Lebensmittelitems	Quartile in g/Woche	Q1 = 1,0 (Referenz) <u>Gesamtfett</u> OR (Q2) = 1,11 (0,81 - 1,52) OR (Q3) = 1,02 (0,74 - 1,41) OR (Q4) = 1,21 (0,88 - 1,65) <u>SFA</u> OR (Q2) = 0,85 (0,61 - 1,16) OR (Q3) = 1,02 (0,74 - 1,39) OR (Q4) = 1,06 (0,78 - 1,45) <u>MUFA</u> OR (Q2) = 1,09 (0,79 - 1,50) OR (Q3) = 1,15 (0,83 - 1,59) OR (Q4) = 1,26 (0,92 - 1,72) <u>PUFA</u> OR (Q2) = 1,13 (0,83 - 1,55) OR (Q3) = 1,09 (0,79 - 1,49) OR (Q4) = 1,28 (0,94 - 1,76)	p-trend 0,34 0,45 0,14 0,16	Alter, Provinz, Bildung, Alkoholkonsum, Zigarettenzahl, BMI, Gesamtenergie, körperliche Aktivität, Zahl der Geburten, Zahl der Jahre mit Menstruation, Menopausenstatus
Zhang et al. 2004, China	Fall-Kontroll-Studie	254 Fälle mit Ovarialkrebs, 652 Kontrollen	Frauen unter 75 Jahre	Häufigkeitsfragebogen (FFQ) mit 120 Lebensmittelitems	Quartile in g/d Q1: ≤42,9 Q2: 42,9-54,00 Q3: 54,05-69,70 Q4: >69,75	Q1 = 1,0 (Referenz) <u>Gesamtfett</u> OR (Q2) = 1,05 (0,66 - 1,66) OR (Q3) = 1,31 (0,83 - 2,09) OR (Q4) = 2,17 (1,26 - 3,75)	p<0,001	Alter, Stadt/Land, Bildung, Familieneinkommen, Gesamtenergie, Rauchen, Alkohol, Ovarialkrebs in der Familie, Schwangerschaft, Menopausenstatus, Hormoneinnahme

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

Prostatakrebs: Meta-Analysen von Kohortenstudien (EK IIa)

Autor, Jahr, Land	Art der Studie	Erfasster Veröffentlichungszeitraum/Suche in/ Berücksichtigte Studientypen	Modell	Geschlecht, Alter	Breite der Exposition/ Anzahl der untersuchten Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)/ Anzahl Studien	Signifikanz
Zock und Katan, 1998, Niederlande	Meta-Analyse (2 Studien)	1966-96/ Medline + Biological abstracts/ alle Typen außer <i>in vitro</i> -Studien 399 Prostatakrebsfälle unter 62771 Männern	Random Effect Model, Annahme von Heterogenität	k. A.	Höchste vs. niedrigste Aufnahme von Linolsäure bzw. MUFS in jeweiliger Studie	Linolsäurezufuhr: RR = 0,83 (0,56 - 1,24)	
Terry et al. 2003, Schweden	Meta-Analyse von 8 Kohortenstudien und 9 Fall-Kontroll-Studien	Datenbanken: Medline, CancerLit	Zusammenfassende Darstellung der Relativen Risiken	k. A.	Fischverzehr, Aufnahme von n-3, sowie Serum oder Plasmakonzentrationen an n-3, n-6 FA, EPA und DHA	Kohortenstudien (n=8): Für n-3 und n-6-Serumkonzentrationen konnten keine Unterschiede zwischen Erkrankten und Nichterkrankten gefunden werden; es konnte kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Gesamtfischverzehr und Prostatakrebsrisiko gezeigt werden Fall-Kontroll-Studien (n=9): 4 Studien fanden eine inverse Beziehung zwischen Fischverzehr und Prostatakrebsrisiko (nicht-signifikante und signifikante Ergebnisse) EPA und DHA im Erythrozyten und im Fettgewebe waren nicht einheitlich mit dem Erkrankungsrisiko assoziiert.	
Brouwer et al. 2004, Niederlande	Meta-Analyse	4 Kohorten- und 5 Fall-Kontroll-Studien zu α -Linolensäurezufuhr/-status und Prostatakrebsprävalenz/-inzidenz Datenbank: Medline	Random Effect Model	30-75 Jahre	Höchste vs. niedrigste Zufuhr oder Blutspiegel	Gesamteffekt über alle 4 prospektiven Studien (Vergleich höchste vs. niedrigste Zufuhr oder Blutspiegel): RR = 1,32 (0,80-2,18) Gesamteffekt über prospektive und nicht-prospektive Studien (Vergleich höchste vs. niedrigste Zufuhr oder Blutspiegel): RR = 1,70 (1,12-2,58)	

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

Prostatakrebs: Meta-Analysen von Kohortenstudien (EK IIa) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Art der Studie	Erfasster Veröffentlichungszeitraum/Suche in/ Berücksichtigte Studientypen	Modell	Geschlecht, Alter	Breite der Exposition/ Anzahl der untersuchten Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)/ Anzahl Studien	Signifikanz
Dennis et al. 2004, USA	Gepoolte Meta-Analyse	29 Studien Datenbank: Medline	Random Effect Model Heterogenitätstest	k. A.	Schätzer der gepoolten Analyse beziehen sich auf die Veränderung der Fett-/Fettsäurezufuhr in Einheiten: Gesamtfett: 45 g/d SFA: 25 g/d MUFA: 20 g/d PUFA: 20 g/d <u>α-Linolensäure</u> : 1,5 g/d	energieadjustierte Auswertung: Gesamtfett: 10 Studien RR = 1,11 (1,01-1,22) SFA: 10 Studien RR = 1,03 (0,89-1,19) MUFA: 8 Studien RR = 1,01 (0,90-1,1135) PUFA: 7 Studien RR = 1,0 (0,82-1,22) Nur fortgeschrittene Prostatakarzinome Gesamtfett: 4 Studien RR = 1,14 (0,97-1,34) SFA: 4 Studien RR = 1,13 (0,88 - 1,46)	

Prostatakrebs: Kohortenstudien (EK IIb)

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Kohorte	Alter	Abschätzung der Exposition/Zahl der Items in Fragebogen	Anzahl der Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung
Schuurman et al. 1999, Niederlande	Kohortenstudie	642 inzidente Prostatakarzinome	55-69 Jahre	Selbstausfüllbarer semiquantitativer Häufigkeitsfragebogen mit 150 Items	Quintile: Median Aufnahme (g/d) trans-FA Q1 = 1,9 Q2 = 2,6 Q3 = 3,2 Q4 = 3,7 Q5 = 4,7	Q1 = 1,0 (Referenz) trans-FA: RR = 1,25 (0,90 - 1,72) RR = 1,20 (0,86 - 1,65) RR = 1,12 (0,80 - 1,55) RR = 0,99 (0,70 - 1,40)	p-trend 0,72	Alter, Familiengeschichte Prostatakarzinom, Sozioökonomischer Status, Gesamtenergie, energieadjustierte Fettzufuhr
Terry et al. 2001, Schweden	Kohortenstudie	6272 Männer	Männer, Zwillinge zwischen 1886 und 1925 geboren	Fischverzehr mittels einzelner Fragen (4-Punkte-Skala) erhoben	Fischverzehr nie/selten (Q1); geringe Menge (Q2); moderate Menge (Q3); große Menge (Q4)	Q3 = 1,0 Referenz Fischverzehr: OR (Q1) = 2,3 (1,2-4,5) OR (Q2) = 1,2 (1,0-1,4) OR (Q4) = 1,0 (0,7-1,6)	p-trend 0,05	Alter, BMI, körperliche Aktivität, Rauchen, Alkohol, Rotes Fleisch, verarbeitetes Fleisch, Obst und Gemüse, Milch

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

Prostatakrebs: Kohortenstudien (EK IIb) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Kohorte	Alter	Abschätzung der Exposition/Zahl der Items in Fragebogen	Anzahl der Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung
Augustsson et al. 2003, USA	Kohortenstudie, Health Professionals Follow-up Study, Follow-up 12 Jahre	47882 Männer, davon 2482 Prostatakrebsneuerkrankungen für Studie analysiert	40-75 Jahre	Semiquantitativer Häufigkeitsfragebogen mit 131 Items, der den Verzehr im vorangegangenen Jahr erfragt	Quartile: Fischmahlzeiten (servings) Q1: <2x/Monat Q2: 2x/Monat bis 1x/Woche Q3: 2-3x/Woche Q4: >3x/Woche	Zusätzlich 0,5 g/d EPA/DHA senken das Risiko um 24%: RR = 0,76 (0,58 - 0,98)		Alter, Gesamtenergie, FA, rotes Fleisch, Lycopene, Fruktose, Vit. D, Retinol, BMI, körperliche Aktivität, Rauchen, Vorfahren, PSA-Test
Hsieh et al. 2003, USA	Baltimore Longitudinal Study of Aging	68 Prostatakrebsneuerkrankungen	45-92 Jahre	Semiquantitativer Häufigkeitsfragebogen mit 100 Items	Quintile der Energiezufuhr: g Fett/d Q1: 23,1-51,0 Q2: 51,1-60,8 Q3: 60,8-67,5 Q4: 67,7-74,0 Q5: 74,3-97,6	Q1 = 1,0 (Referenz) <u>Gesamtfett</u> OR (Q2) = 0,85 (0,35 - 2,08) OR (Q3) = 0,90 (0,38 - 2,13) OR (Q4) = 0,88 (0,38 - 2,05) OR (Q5) = 0,72 (0,29 - 1,75)	p-trend 0,53	Alter, Energie
Mannisto et al. 2003, Finnland	eingebettete Fall-Kontroll-Studie in einer randomisierten, placebokontrollierten Interventionsstudie (ATBC), Follow-up 5-8 Jahre	29133 Raucher, davon 198 Prostatakrebsneuerkrankungen und 198 Kontrollen für Studie analysiert, Matching bzgl. Alter	50-69 Jahre	Semiquantitativer Häufigkeitsfragebogen mit 276 Lebensmittelitems, der den Verzehr im vorangegangenen Jahr erfragt	Mittlere Zufuhr aus Lebensmitteln (g/d): <u>Linolsäure</u> Fälle: 9,2 +/-0,4 Kontrollen: 9,7 +/-0,5 <u>α-Linolensäure</u> Fälle 1,65 +/-0,06 Kontrollen 1,62 +/-0,05	FA aus Lebensmittelzufuhr und im Serum hatten keine konsistente Assoziation zum Prostatakrebsrisiko. Serum-α-Linolensäure hatte keine Beziehung zum Prostatakrebsrisiko α-Tocopherolsupplementation modifizierte die Beziehung zwischen Serum-Linolsäure und Prostatakrebsrisiko: Q1 = 1,0 (Referenz) RR (Q2) = 0,27 (0,07 - 1,05) RR (Q3) = 0,38 (0,12 - 1,20) RR (Q4) = 0,17 (0,04 - 0,68)	p-trend 0,02 p for interaction = 0,03	Energie, Bildung, Alkohol, Rauchen

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

Prostatakrebs: Kohortenstudien (EK IIb) - Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Kohorte	Alter	Abschätzung der Exposition/Zahl der Items in Fragebogen	Anzahl der Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung
Leitzmann et al. 2004, USA	Kohortenstudie: Health Professionals Follow-up Study, Follow-up 14 Jahre	47866 Männer, 2965 Prostatakrebsneuerkrankungen während Follow-up	40-65 Jahre	Semiquantitativer Häufigkeitsfragebogen mit 131 Items, der den Verzehr im vorangegangenen Jahr erfragt	Quintile der Zufuhr von α -Linolensäure (En%) α -Linolensäure aus tier. Lebensmitteln Q1: 0,09 +/- 0,02 Q5: 0,25 +/- 0,06 α -Linolensäure aus pflanzl. Lebensmitteln Q1: 0,39 +/- 0,19 Q5: 0,24 +/- 0,15	Q1 = 1,0 (Referenz) <u>RR für allgemeine Prostatakarzinome</u> RR (Q2) = 1,09 (0,97 - 1,23) RR (Q3) = 1,10 (0,97 - 1,25) RR (Q4) = 1,18 (1,03 - 1,34) RR (Q5) = 1,09 (0,93 - 1,2) <u>RR für fortgeschrittene Prostatakarzinome</u> RR = 1,0 (Referenz) RR (Q2) = 1,47 (1,07 - 2,01) RR (Q3) = 1,57 (1,12 - 2,21) RR (Q4) = 1,77 (1,24 - 2,53) RR (Q5) = 1,98 (1,34 - 2,93)	p-trend 0,26 0,001	Alter, Vorfahren, Familiengeschichte Prostatakrebs, BMI mit 21 Jahren, Größe, Diabetesgeschichte, Rauchen, körperliche Aktivität, Gesamtenergie, En% Protein, En% MUFA, En% SFA, En% trans-FA, Calcium, Vit. E Supplemente, Lycopren
King et al. 2005, USA	eingebettete Fall-Kontroll-Studie in einer randomisierten Interventionssstudie (CARET)	272 Fälle; 426 Kontrollen	k. A.	Keine Ernährungserhebungsinstrumente eingesetzt		Konsistenter Trend: das Prostatakrebsrisiko steigt signifikant mit höheren Spiegeln an 18:1 (p=0,04) und 18:2 (p=0,04) trans-FA, aber nicht mit 16:1 trans-Fettsäure		Alter, Center, Ethnizität, Rauchen, BMI, Alkohol, Alter bei Blutentnahme

Prostatakrebs: Meta-Analysen Fall-Kontroll-Studien (EK IIIa)

Autor, Jahr, Land	Art der Studie	Erfasster Veröffentlichungszeitraum/Suche in/ Berücksichtigte Studientypen	Modell	Geschlecht, Alter	Breite der Exposition/ Anzahl der untersuchten Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)/ Anzahl Studien	Anmerkungen
Zock und Katan, 1998, Niederlande	Meta-Analyse (3 Studien)	1966-96/ Medline + Biological abstracts/ alle Typen außer <i>in vitro</i> -Studien	Random-effects-model, Annahme von Heterogenität	k. A.	Höchste vs. niedrigste Aufnahme von Linolsäure bzw. PUFA in jeweiliger Studie	Linolsäurezufuhr: RR = 1,27 (0,97 - 1,66)	

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

Prostatakrebs: Fall-Kontroll-Studie (EK IIIb)

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Studienpopulation	Geschlecht, Alter	Abschätzung der Exposition/Zahl der Items in Fragebogen	Anzahl der Kategorien	Relatives Risiko (95 % CI)	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung
Hodge et al. 2004, Australien	Fall-Kontroll-Studie	858 Prostatakrebsfälle; 905 Kontrollen	Männer, < 70 Jahre	Häufigkeitsfragebogen mit 121 Items	<p>Quartile in g/d:</p> <p><u>16:1 trans-FS (g/d):</u></p> <p>Referenzgruppe mit geringster Aufnahme wurde weggelassen</p> <p>Q2 : 0,01-0,012 Q3: 0,013 - 0,022 Q4: 0,023 - 0,04 Q5: mehr als 0,04</p> <p><u>18:1 trans-FS (g/d)</u></p> <p>Q2 : 0,01-0,012 Q3: 0,013 - 0,042 Q4: 0,043 - 0,074 Q5: mehr als 0,075</p> <p><u>18:2 n-6 trans-FS (g/d)</u></p> <p>Q2 : 0,016-0,044 Q3: 0,045 - 0,071 Q4: 0,072 - 0,115 Q5: mehr als 0,116</p>	<p>Q1 = 1,0 (Referenz)</p> <p>RR für <u>16:1 trans-FS (g/d):</u> RR (Q2) = 1,0 (0,8 - 1,4) RR (Q3) = 0,9 (0,7 - 1,3) RR (Q4) = 0,8 (0,5 - 0,9) RR (Q5) = 1,2 (0,6 - 1,1)</p> <p><u>18:1 trans-FS (g/d):</u> RR (Q2) = 1,1 (0,8 - 1,5) RR (Q3) = 1,2 (0,8 - 1,6) RR (Q4) = 1,3 (0,9 - 1,8) RR (Q5) = 0,9 (0,6 - 1,2)</p> <p><u>18:2 n-6 trans-FS (g/d):</u> RR (Q2) = 1,2 (0,9 - 1,6) RR (Q3) = 1,4 (1,0 - 2,0) RR (Q4) = 1,1 (0,8 - 1,6) RR (Q5) = 1,0 (0,7 - 1,4)</p>	<p>p-trend</p> <p>0,4</p> <p>0,9</p> <p>0,8</p>	Energie, Bundesland, Alter, Jahr, Geburtsort, sozioökonomischer Status, Familiengeschichte von Prostatakrebs

10 Fettkonsum und Prävention von Krebserkrankungen

Sekundärprävention: Interventionsstudien, randomisiert (EK Ib)

Autor, Jahr, Land	Studientyp und -daten	Probanden	Geschlecht, Alter	Intervention	Ergebnis	Statistische Signifikanz (ggfs. P für Trend)	Adjustierung an Confounder /Stratifizierung
Copeland et al. 2000, USA	Klinische Interventionsstudie, randomisiert, 4 Jahre Intervention, Sekundärprävention (Women's Intervention Nutrition Study)	2027 Probanden	Postmenopausale Frauen mit Brustkrebs im Frühstadium, mittleres Alter	Intervention: Kost mit 15 En% Fett Kontrolle: übliche Kost	Ernährungsdaten mittels 24h-recall erhoben Es liegen noch keine detaillierten Auswertungen zum Fettverzehr und Krebsrisiko vor		
Pierce et al. 2002, USA	Women's Healthy Eating and Living Study (WHEL) 4 Jahre Follow-up	3088 Frauen Interventionsgruppe: 1540 Frauen Kontrollgruppe: 1551 Frauen	Frauen mit Brustkrebs im Frühstadium (Stadium I, II, IIIa), 18-70 Jahre zum Zeitpunkt der Diagnose	Intervention: telefonische Beratung, mit dem Ziel, durch Verhaltensänderung folgende LM/Nährstoffmengen zu verzehren: 5 Portionen Gemüse, Fruchtsaft, 3 Portionen Obst, 30 g Ballaststoffe und 15-20 En% Fett	Ernährungsdaten mittels Häufigkeitsfragebogen und 24h-recall erhoben Erste Ergebnisse werden für 2007 erwartet		

11 Zusammenfassende Bewertung

Die Datenlage zum Zusammenhang zwischen Fettkonsum und Erkrankungsrisiko, die biologischen Grundlagen und deren detaillierte Bewertung bezüglich der Evidenz zur Prävention ausgewählter chronischer ernährungsmitbedingter Krankheiten wurden in den Kapiteln 4 bis 10 ausführlich dargestellt. In diesem Kapitel 11 wird eine zusammenfassende Bewertung vorgenommen. Die Bewertung des Fettkonsums hat die primäre Prävention chronischer ernährungsmitbedingter Krankheiten zum Ziel und richtet sich somit an die gesamte Bevölkerung. Jedoch war es bei der Erstellung der Leitlinie notwendig, Daten aus dem Bereich der Sekundärprävention heranzuziehen, um eine gute Beurteilungsbasis zu besitzen, da häufig nicht genügend qualitativ gut durchgeführte Studien aus dem primärpräventiven Bereich vorhanden sind.

Das Ziel der Leitlinie ist es, auf der Grundlage einer systematischen Analyse und Bewertung der bestehenden Literatur evidenzbasierte Aussagen zum Bezug zwischen Fettkonsum und Konsum einzelner Fettsäuren und der Entstehung ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten zu gewinnen und allgemeine Empfehlungen zur primären Prävention abzuleiten. Mit der Zielsetzung einer primären Prävention chronischer ernährungsmitbedingter Krankheiten unterscheidet sich die DGE-Leitlinie von den durch medizinische Fachgesellschaften erstellten Leitlinien, die überwiegend therapeutisch ausgerichtet sind und eine einzelne Krankheit untersuchen. In therapeutisch ausgerichteten Leitlinien finden sich jedoch auch Aussagen zur Primärprävention, so dass ein wissenschaftlicher Dialog unter den an der Erstellung der Leitlinien beteiligten Experten der einzelnen Fachgesellschaften notwendig ist.

11.1 Evidenz zu Fettkonsum und primärer Prävention ausgewählter Krankheiten

Die Aussagen zum Einfluss des Konsums von Fett und von verschiedenen Fettsäuren auf das Erkrankungsrisiko sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Übersicht stellt eine zusammenfassende Bewertung des Fettkonsums dar, die aus den Ergebnissen am Ende der einzelnen Kapitel abgeleitet wurde. Die tabellarische Darstellung der Evidenz wurde in Anlehnung an die Gliederung der Kapitel zusammengestellt und dient der krankheitsübergreifenden Betrachtung. Nachfolgend sind zu Gesamtfett und einzelnen Fettsäuren die wesentlichen Schlussfolgerungen aufgeführt. Einzelaspekte zu bestimmten Fettsäuren sind in den jeweiligen Kapiteln zu finden.

Ein ansteigender *Gesamtfettkonsum* erhöht mit wahrscheinlicher Evidenz das Adipositasrisiko. Überzeugend ist die Evidenz für einen Anstieg des Dyslipoproteinämierisikos in Form einer Hyperbetalipoproteinämie, wenn die erhöhte Zufuhr auf einer gesteigerten Zufuhr von gesättigten Fettsäuren beruht. Für einen fehlenden Zusammenhang des Gesamtfettkonsums

Tabelle 1: Zusammenfassende Bewertung der Evidenz zur Assoziation zwischen Fettkonsum und der primären Prävention einzelner ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten bei der Betrachtung von Gesamtfett und einzelnen Fettsäuregruppen bzw. Fettsäuren. Die Zahl der Pfeile sagt nur etwas über die Beweiskraft der Daten und nichts über das Ausmaß des Risikos aus.

Evidenz	Risiko erhöhend	Risiko senkend	kein Zusammenhang
▶ überzeugend	↑↑↑	↓↓↓	○○
▶ wahrscheinlich	↑↑	↓↓	○
▶ möglich	↑	↓	○
▶ unzureichend	~	~	
▶ keine Studie identifiziert	—		

Erhöhung von	Adipositas	Diabetes mellitus	Dyslipoproteinämie	Hypertonie	KHK	Schlaganfall	Krebs
Gesamtfett	↑↑	○○	↑↑↑ ^{1,2}	~	○○	○	○○
SFA	—	○○	↑↑↑ ¹	○○○	↑	○	○○ ↑ ⁶
MUFA	~	○○	↓↓↓	~	○	○○	○○ ↓ ⁶
PUFA/n-6 FA	~	↓	↓↓↓ ¹	~	↓	○○	○○
langkettigen n-3 PUFA	—	~	↓↓↓ ³	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓ ⁴ ○○ ⁵	↓ ⁷
trans-FA	—	~	↑↑↑	—	↑↑↑	○	~

¹Hyperbetalipoproteinämie, ²durch gesättigte Fettsäuren, ³Hypertriglyceridämie, ⁴ischämischer Schlaganfall, ⁵hämorrhagischer Schlaganfall, ⁶Brustkrebs, ⁷Darmkrebs

mit dem Risiko für Typ 2 Diabetes mellitus, KHK und Krebs besteht eine wahrscheinliche Evidenz, während die Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang mit dem Schlaganfallrisiko möglich ist.

Die *gesättigten Fettsäuren* (SFA) erhöhen mit überzeugender Evidenz das Risiko für eine Dyslipoproteinämie in Form einer Hyperbetalipoproteinämie mit Anstieg des LDL-Cholesterols und mit möglicher Evidenz das Risiko für KHK, während sich eine Erhöhung bzw. Absenkung der Zufuhr gesättigter Fette mit überzeugender Evidenz nicht auf Hypertonie, mit wahrscheinlicher Evidenz nicht auf Typ 2 Diabetes mellitus und Krebserkrankungen (Ausnahme Brustkrebs) sowie mit möglicher Evidenz nicht auf Schlaganfall auswirkt. Das Risiko für Brustkrebs ist durch eine erhöhte SFA-Zufuhr mit möglicher Evidenz erhöht.

Einfach ungesättigte Fettsäuren (MUFA) senken mit überzeugender Evidenz das Dyslipoproteinämierisiko. Sie haben mit wahrscheinlicher Evidenz keinen Einfluss auf das Risiko für einen Typ 2 Diabetes mellitus, einen Schlaganfall und Krebs (Ausnahme Brustkrebs) und mit möglicher Evidenz keinen Einfluss auf das Risiko für KHK. Es besteht eine mögliche Evidenz für die Senkung des Brustkrebsrisikos durch MUFA. Für den Einfluss dieser Fettsäuren auf Adipositas und Hypertonie existieren keine aussagefähigen Daten.

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFA/n-6 FA) senken das Dyslipoproteinämierisiko in Form einer Hyperbetalipoproteinämie mit überzeugender Evidenz und das Risiko für KHK und Typ 2 Diabetes mellitus mit möglicher Evidenz. Mit der Entstehung von Schlaganfall und Krebs besteht mit wahrscheinlicher Evidenz kein Zusammenhang. Für Adipositas und Hypertonie ist die Datenlage unzureichend.

Langkettige n-3 Fettsäuren (PUFA/n-3 FA) senken mit überzeugender Evidenz das Risiko für eine Dyslipoproteinämie in Form einer Hypertriglyceridämie sowie für Hypertonie und eine tödliche KHK. Das Risiko des ischämischen Schlaganfalls senken sie mit wahrscheinlicher Evidenz, während zum Risiko für den hämorrhagischen Schlaganfall mit wahrscheinlicher Evidenz keine Beziehung besteht. Für die Senkung des Darmkrebsrisikos durch langkettige n-3 Fettsäuren besteht eine mögliche Evidenz.

trans-Fettsäuren erhöhen mit überzeugender Evidenz das Risiko für Dyslipoproteinämien mit erhöhtem LDL- und erniedrigtem HDL-Cholesterol und für KHK. Mit der Entstehung eines Schlaganfalls besteht mit möglicher Evidenz kein Zusammenhang. Ein Einfluss auf das Risiko für die übrigen untersuchten ernährungsmitbedingten Krankheiten ist nicht belegt.

Die stärksten Beziehungen zwischen Fett/Fettsäuren und den ausgewählten ernährungsmitbedingten Krankheiten lassen sich wie folgt herausstellen:

Der Fettkonsum als quantitative Größe hat sich als einziger relevanter, hier untersuchter Nahrungsfaktor für die primäre Prävention der Adipositas ergeben. Die Evidenz für den Zusammenhang wird als wahrscheinlich bewertet. Für die Dyslipoproteinämie in Form einer Hyperbetalipoproteinämie gilt dies ebenfalls und mit überzeugender Evidenz, wenn der erhöhte Fettkonsum durch gesättigte Fettsäuren verursacht ist. Das Fettsäurenmuster ist für die Dyslipoproteinämie mit überzeugender Evidenz von präventiver Bedeutung. Die langkettigen n-3 PUFA sind mit überzeugender Evidenz bei Dyslipoproteinämie, Hypertonie und KHK präventiv wirksam und die trans- Fettsäuren erhöhen mit überzeugender Evidenz das Risiko für Dyslipoproteinämie und KHK (s. Tabelle 1).

Bei der Zusammenstellung der einzelnen Kapitel ist deutlich geworden, dass eine umfassende Datenlage zu Austauschbeziehungen nicht existiert. Das Wissen um die Veränderung des Risikos, wenn eine Nahrungskomponente durch eine andere ausgetauscht wird, sollte in systematischer Art vorliegen, da bei gegebenem, unverändertem Körpergewicht und gleich bleibender Energiezufuhr der Austausch von Nahrungskomponenten das vorrangige Ziel von Empfehlungen ist. Bezogen auf den Fettkonsum stellt sich die Frage, welche Veränderung des Risikos zu erwarten ist, wenn Fette z. B. durch verschiedene Kohlenhydrate ersetzt werden oder wenn eine Fettsäure durch eine andere ausgetauscht wird. Daher stehen wir erst am Anfang eines notwendigen systematischen Erkenntnisgewinns, aus dem die Härtegrade für die Evidenz abgeleitet und formuliert werden können.

12 Umsetzung der Leitlinie

In der vorliegenden Leitlinie wurde der Bezug zwischen Fettkonsum und ausgewählten ernährungsmitbedingten Krankheiten (Adipositas, Typ 2 Diabetes mellitus, Dyslipoproteinämie, Hypertonie, koronare Herzkrankheiten, Schlaganfall und Krebs) untersucht und die Evidenz des Zusammenhangs bewertet.

Im Rahmen eines umfassenden primärpräventiven Ansatzes ist es prinzipiell wichtig, die gesamte Wirkungskette zu beurteilen. Das Ziel von Ernährungs- und Verhaltensempfehlungen sollte es sein, dass wesentliche Krankheitsmechanismen frühzeitig nicht wirksam oder zumindest in ihrer Wirkung aufgehoben werden. Es ist jedoch offensichtlich, dass die empirische Datenbasis es derzeit noch nicht erlaubt, komplexe Wirkungsketten in ihrer Auswirkung auf eine Krankheit quantitativ zu beurteilen. Als eine sehr wichtige Aussage dieser Leitlinie ist zu werten, dass für keine Fettsäure bzw. Fettsäurengruppe, weder im Hinblick auf das Risiko für verschiedene Krankheiten noch im Vergleich zwischen primärer und sekundärer Prävention, entgegengesetzte Wirkungen beobachtet wurden. Dies erlaubt, dort wo angezeigt, eindeutige Verhaltensempfehlungen auszusprechen.

Die Evidenzlage ergibt, dass sowohl die Restriktion des Fettkonsums als auch die Modifikation des Fettsäurenusters Gegenstand von Ernährungsempfehlungen sein müssen. Die Restriktion des Fettkonsums lässt sich durch die Rolle dieser Nahrungskomponente bei der Entstehung von Adipositas und Dyslipoproteinämien (Hyperbetalipoproteinämie) begründen. Inwieweit die Reduktion des Fettkonsums die wichtigste Einzelmaßnahme bei diesen Krankheiten darstellt, wurde nicht untersucht. Es ist daher vorstellbar, dass die Begrenzung des Fettkonsums zwar als Einzelmaßnahme sowohl bei der Adipositas als auch bei der Dyslipoproteinämie (Hyperbetalipoproteinämie) wirksam ist, jedoch das Risiko weniger senkt als andere Maßnahmen (z. B. Energierestriktion, erhöhte körperliche Aktivität bzw. Gewichtsstabilität auf niedrigem Niveau).

Der Adipositas als gesichertem Risikofaktor für Hypertonie, Dyslipoproteinämie, KHK, Typ 2 Diabetes mellitus, Schlaganfall und einige Krebserkrankungen kommt im Rahmen des Krankheitsgeschehens eine Schlüsselrolle zu. Die Vermeidung einer starken Gewichtszunahme mit zunehmendem Alter ist daher zentrale primärpräventive Zielstellung, zu der eine Begrenzung des Fettkonsums beitragen kann.

Die Datenlage fordert außer der Begrenzung des Fettkonsums eine Verschiebung der Fettsäurezusammensetzung in Richtung ungesättigter Fettsäuren mit Schwerpunkt auf langkettigen n-3 Fettsäuren und eine Verringerung von gesättigten Fettsäuren und von trans-

Fettsäuren. Eine solche Empfehlung hat nach derzeitigem Kenntnisstand bevorzugt positive Auswirkungen auf KHK, Dyslipoproteinämien (Hyperbetalipoproteinämie) und Hypertonie. Das Risiko für Typ 2 Diabetes mellitus (PUFA/n-6 Fettsäuren) und bestimmte Krebserkrankungen (langkettige n-3 Fettsäuren) sinkt möglicherweise bei einer Veränderung der Fettsäurezusammensetzung. Für die anderen o. g. Krankheiten gibt es weder wahrscheinliche noch überzeugende Hinweise, dass eine Verschiebung im Fettsäuremuster das Risiko beeinflusst.

Die Ergebnisse der Leitlinie unterstützen zentrale Aussagen der D-A-CH-Referenzwerte (DGE et al. 2000) und der Empfehlungen zur Lebensmittelauswahl (Stehle et al. 2005; DGE 2006). Entsprechend den D-A-CH-Referenzwerten wird eine fettmoderate und fettmodifizierte Ernährung mit etwa 30 % (PAL > 1,4) bis 35 % (PAL > 1,7) der Energie als Fett befürwortet. Für die Zufuhr von Fettsäuren und Cholesterin gelten folgende Referenzwerte: Langkettige gesättigte Fettsäuren 7 bis 10 %, trans-Fettsäuren < 1 %, mehrfach ungesättigte Fettsäuren (n-6 und n-3 Fettsäuren) 7 % bis maximal 10 % der Energie. Der Anteil der einfach ungesättigten Fettsäuren ergibt sich aus der Differenz der genannten Fettsäuren zum Gesamtfett. Ein Verhältnis der (n-6) Linolsäure zur (n-3) α -Linolensäure von 5 : 1 oder darunter wird im Hinblick auf die Bildung von Eicosanoiden als günstig bewertet. Der Gehalt von Cholesterin in der Nahrung sollte etwa 300 mg pro Tag betragen. Die Senkung der Cholesterinzufuhr war auch Bestandteil erfolgreicher Interventionen zur Senkung des Risikos für eine KHK (s. Kapitel 6 und 8). Der Richtwert von maximal 10 Energie% gesättigten Fettsäuren wird durch Interventionsstudien zur Sekundärprävention gestützt, in denen eine Reduktion der gesättigten Fettsäuren auf weniger als 10 Energie% in Bezug auf die Hyperbetalipoproteinämie als überzeugend und in Bezug auf das KHK-Risiko als möglich eingestuft wurde. Die überzeugende Evidenz für die risikosenkende Wirkung der langkettigen n-3 Fettsäuren leitet sich vor allem aus den Studien zur primären und sekundären Prävention der KHK ab. Nach einer gepoolten Analyse der Ergebnisse von 20 Studien sind 250 mg EPA und DHA pro Tag in der primären Prävention der KHK-Todesfälle wirksam (s. 8.3.2.6). α -Linolensäure wurde bei den beiden Interventionsstudien mit erfolgreicher sekundärer Prävention der KHK in Mengen von 1,8 bis 2,0 g pro Tag eingesetzt (s. 8.3.3.1).

Die Umsetzung der Leitlinie und der Referenzwerte in die Praxis, d. h. in Lebensmittel, erfolgt am besten durch die Wahl fettarmer Varianten bei tierischen Lebensmitteln und durch eine Steigerung des Verzehrs von Lebensmitteln pflanzlicher Herkunft, die weniger Fett sowie kein Cholesterin enthalten und außerdem in der Fettsäurezusammensetzung günstiger sind. An die Stelle eingesparter Fette sollen ballaststoffreiche Vollkornprodukte, Gemüse und Obst treten, deren Energiedichte wegen des hohen Wassergehalts geringer ist.

Wenn Vollkornprodukte und 5 Portionen Gemüse und Obst am Tag sowie fettarme Milch und Milchprodukte die Grundlage der Ernährung bilden, fällt es leichter, auch bei moderatem Verzehr von fettarmem Fleisch und fettarmen Fleischwaren Fett zu sparen und dafür vermehrt die unten genannten pflanzlichen Öle sowie fetten Seefisch bei der Speisenplanung einzusetzen. Die beiden letzteren begünstigen vor allem eine Erhöhung der Zufuhr von n-3 Fettsäuren. Pflanzliche Öle sollten nach einem günstigen Verhältnis von Linolsäure zu α -Linolensäure ($\leq 5 : 1$) ausgewählt werden. Diesem Qualitätsmerkmal werden entsprechend unseren Ernährungsgewohnheiten Rapsöl und Walnussöl am besten gerecht. Fisch sollte 1- bis 2-mal pro Woche verzehrt werden.

Außerdem ist es wichtig, dass das eingesparte Fett nicht durch die Zufuhr von Kohlenhydraten mit hohem glykämischen Index kompensiert wird, sondern der Forderung nach Lebensmitteln mit hohem Ballaststoffgehalt und niedrigem glykämischen Index Rechnung getragen wird. Stark mit verschiedenen Zuckerarten gesüßte Getränke haben ebenfalls einen hohen glykämischen Index und liefern überflüssige Energie.

12.1 Literatur

Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung und Schweizerische Vereinigung für Ernährung. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Umschau Braus, Frankfurt, 2000

Deutsche Gesellschaft für Ernährung. Die 10 Regeln der DGE. In: Deutsche Gesellschaft für Ernährung, aid infodienst (Hrsg.): Fachinformationen – Die Dreidimensionale Lebensmittelpyramide. Bonn, 2. Auflage 2006, S. 18

Stehle P, Oberritter H, Büning-Fesel M, Heseke H. Grafische Umsetzung von Ernährungsrichtlinien – traditionelle und neue Ansätze. Ernährungs-Umschau 2006; 52: 128-35

Abkürzungsverzeichnis

AA	Arachidonsäure
ALA	α -Linolensäure
AP	Angina Pectoris
ATBC	Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study
BGS	Bundesgesundheitsurvey
BMI	Body Mass Index [kg/m ²]
CI	Konfidenzintervall (confidence interval)
CLA	konjugierte Linolsäuren
d	Tag(e)
DART	Diet and Reinfarction Trial
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension
DB	doppel-blind geführt
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V.
dias.	diastolisch
DHA	Docosahexaensäure
DPA	Docosapentaensäure
EK	Evidenzklasse
En%	Prozent der Gesamtenergiezufuhr
EPA	Eicosapentaensäure
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
EVS	Einkommens- und Verbrauchsstichproben
FA	Fettsäure(n) (fatty acid(s))
FFM	Fettfreie Körpermasse (fat free mass)
GM	Gesamtmortalität
GISSI	Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico
HDL	Lipoprotein mit hoher Dichte (high density lipoprotein)
HDL-C	HDL-Cholesterol
HI	Herzinfarkt
HPFS	Health Professionals Follow-up Study
HRT	Hormonersatz-Therapie (hormone replacement therapy)
IARC	Europäisches Krebsforschungszentrum (International Agency for Research on Cancer)
IFG	gestörte Nüchtern-glucose (impaired fasting glucose)
J	Jahre
K	kontrolliert
KHK	koronare Herzkrankheit
KS	Koronarstenose
LA	Linolsäure
LDL	Lipoprotein mit geringer Dichte (low density lipoprotein)
LDL-C	LDL-Cholesterol
Lp (a)	Lipoprotein (a)
MCT	mittelkettige Triglyceride

Anhang

m	Männer/männlich
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MONICA	Monitoring Trends and Determinants of Cardiovascular Disease
MRFIT	Multiple Risk Factor Intervention Trial
MUFA	einfach ungesättigte Fettsäure (mono unsaturated fatty acid)
n	Anzahl
n-3 FA	n-3 Fettsäuren
n-6 FA	n 6 Fettsäuren
NGT	normale Glucosetoleranz
NHS	Nurses' Health Study
NIDDM	nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus (non-insulin-dependent diabetes mellitus)
n. s.	nicht signifikant
nt	nicht tödlich
OR	Odds Ratio
PAL	physical activity level
PPAR	Peroxisomen-Proliferator-Activated-Rezeptor
PUFA	mehrfach ungesättigte Fettsäure(n) (polyunsaturated fatty acid(s))
P:S-Quotient	Verhältnis von mehrfach ungesättigten zu gesättigten Fettsäuren
pT	plötzlicher Tod
Q	Quintil bzw. Quartil
R	randomisiert
RR	relatives Risiko
SB	einfach-blind geführt
SFA	gesättigte Fettsäure(n) (saturated fatty acid(s))
sig.	signifikant
SREBP-1	Sterol Regulator Element Binding Protein-1
sys.	systolisch
t	tödlich
TC	gesamtes Cholesterol
TG	Triglyceride
TNF α	Tumornekrosefaktor α
VF	Kammerflimmern
VLDL	Lipoprotein mit sehr geringer Dichte (very low density lipoprotein)
VT	Kammertachykardie
w	Frauen/weiblich
WCRF	World Cancer Research Fund
WHI	Women's Health Initiative Dietary Modification Trial
WHEL	Women's Healthy Eating and Living
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
WHR	Verhältnis von Taillen- zu Hüftumfang (waist to hip ratio)
WINS	Women's Intervention Nutrition Study
Wo	Woche(n)

Anhang

Im Text häufig zitierte prospektive Studien mit umfassenden Ernährungsdaten zum Fettkonsum und zum Krankheitsrisiko

Name der Studie	Land der Untersuchung	Studienbevölkerung	Anzahl der Studien teilnehmer	Beginn der Studie	Adipositas	Diabetes	Dyslipoproteinämie	Hypertonie	KHK	Schlaganfall	Krebs
Kohortenstudie											
The Alpha-tocopherol Beta-carotene Cancer Prevention Study	Finnland	Männer	29.000	1985					X		X
Iowa Women's Health Study	USA	Frauen	42.000	1986		X			X		X
Health Professionals Follow-up Study (HPFS)	USA	Männer	52.000	1986		X		X	X	X	X
Nurses' Health Study (NHS)	USA	Frauen	90.000	1980	X	X			X	X	X
European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)	Europa	Männer/ Frauen	475.000	1993	X	X					X
Shanghai Cohort Study	China	Männer	18.244	1986					X	X	
Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study	Finland	Männer	2.682	1984		X			X		
Klinische Studie											
GISSI Prevention Study	Italien	Männer/Frauen	4.271	1993					X	X	
Women's Health Initiative Dietary Modification Trial (WHI)	USA	Frauen	48.835	1993	X		X		X		X
Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)	USA	Männer	12.866	1972				X	X		
Survey											
Seven Countries Study	Jugoslawien, Italien, Finnland, USA, Griechenland, Niederland, Japan	Männer	12.763	1958		X			X		
Western Electric Study	USA	Männer	2.107	1957				X	X		