



**Evidenzbasierte Leitlinie**

**Fettzufuhr und Prävention  
ausgewählter ernährungsmitbedingter  
Krankheiten**

**2. Version 2015**

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

Herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE), Godesberger Allee 18, 53175 Bonn, mit Förderung des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft aufgrund eines Beschlusses des Deutschen Bundestages.

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

Autoren bzw. Mitglieder der Leitlinienkommission der DGE:

**Vorsitz: Prof. Dr. Günther Wolfram**

Department für Lebensmittel und Ernährung der TU München, München

**Dipl. oec. troph. Angela Bechthold**

Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V., Bonn

**Prof. Dr. Heiner Boeing**

Deutsches Institut für Ernährungsforschung (DIFE), Potsdam-Rehbrücke

**Dipl. oec. troph. Jessica Dinter**

Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V., Bonn

**Prof. Dr. Sabine Ellinger**

Fachbereich Oecotrophologie, Hochschule Niederrhein

**Prof. Dr. Hans Hauner**

Else Kröner-Fresenius-Zentrum für Ernährungsmedizin, TU München

**Prof. Dr. Anja Kroke**

Fachbereich Oecotrophologie, Hochschule Fulda

**Dr. Eva Leschik-Bonnet**

Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V., Bonn

**Prof. Dr. Jakob Linseisen**

Institute of Epidemiology, Helmholtz Zentrum München (HMGU)

**Prof. Dr. Stefan Lorkowksi**

Institut für Ernährungswissenschaften, Friedrich-Schiller-Universität Jena

**Prof. Dr. Matthias Schulze**

Deutsches Institut für Ernährungsforschung (DIFE), Potsdam-Rehbrücke

**Prof. Dr. Peter Stehle**

Institut für Ernährungs- und Lebensmittelwissenschaften, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1	Literatur .....	2
<b>2</b>	<b>Fetzzufuhr in Deutschland</b> .....	<b>3</b>
2.1	Datenquellen .....	3
2.2	Zufuhr von Fett, Fettsäuren und Cholesterol bei Männern und Frauen .....	4
2.3	Zufuhr von Fett, Fettsäuren und Cholesterol bei Kindern .....	15
2.4	Literatur .....	17
<b>3</b>	<b>Methodische Vorgehensweise bei der Erstellung und Überarbeitung der DGE-Leitlinie zur Fetzzufuhr</b> .....	<b>19</b>
3.1	Einleitung .....	19
3.2	Methodik .....	19
3.3	Anmerkungen zum methodischen Vorgehen bei der Erstellung der Leitlinie zur Fetzzufuhr .....	26
3.3.1	Berücksichtigung von Studien zur Primärprävention .....	26
3.3.2	Auswertung von Ernährungsdaten zur Fetzzufuhr .....	27
3.4	Literatur .....	28
<b>4</b>	<b>Fetzzufuhr und Prävention der Adipositas</b> .....	<b>30</b>
4.1	Einleitung .....	30
4.2	Personen mit einem erhöhten Risiko für Adipositas .....	30
4.3	Bedeutung der Fetzzufuhr für das Adipositasrisiko .....	31
4.3.1	Wirkungsmechanismen von Fett/Fettsäuren mit potenzieller Relevanz für Adipositas .....	31
4.3.2	Quantität und Qualität der Zufuhr von Nahrungsfett und -fettsäuren und primäre Prävention der Adipositas .....	33
4.3.2.1	Gesamtfett .....	33
4.3.2.2	Gesättigte Fettsäuren .....	38
4.3.2.3	Einfach ungesättigte Fettsäuren .....	38
4.3.2.4	Mehrfach ungesättigte Fettsäuren .....	39
	a) Mehrfach ungesättigte Fettsäuren gesamt .....	39
	b) n-6 Fettsäuren .....	40
	c) n-3 Fettsäuren .....	40
4.3.2.5	trans-Fettsäuren .....	41
4.3.2.6	Sonstiges .....	41
4.3.3	Quantität und Qualität der Zufuhr von Nahrungsfett und -fettsäuren und sekundäre Prävention der Adipositas .....	42
4.4	Unterscheiden sich Strategien zur Primärprävention der Adipositas von solchen zur Sekundärprävention (Ernährungstherapie)? .....	44
4.5	Bewertung der Evidenz für die Fetzzufuhr zur Primärprävention der Adipositas .....	45
4.6	Forschungsbedarf .....	47

4.7	Literatur.....	48
<b>5</b>	<b>Fettzufuhr und Prävention des Diabetes mellitus Typ 2 .....</b>	<b>55</b>
5.1	Einleitung.....	55
5.2	Personen mit einem erhöhten Risiko für Diabetes mellitus Typ 2.....	56
5.3	Bedeutung der Fettzufuhr für das Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 .....	56
5.3.1	Wirkungsmechanismen von Fett/Fettsäuren mit potenzieller Relevanz für Diabetes mellitus Typ 2.....	56
5.3.2	Quantität und Qualität der Zufuhr von Nahrungsfett und -fettsäuren und primäre Prävention des Diabetes mellitus Typ 2 .....	57
5.3.2.1	Gesamtfett .....	57
5.3.2.2	Gesättigte Fettsäuren.....	60
5.3.2.3	Einfach ungesättigte Fettsäuren.....	61
5.3.2.4	Mehrfach ungesättigte Fettsäuren .....	62
	a) Mehrfach ungesättigte Fettsäuren gesamt .....	62
	b) n-6 Fettsäuren.....	63
	c) n-3 Fettsäuren.....	63
	d) Verhältnis von n-6 zu n-3 Fettsäuren.....	64
5.3.2.5	trans-Fettsäuren.....	65
5.3.3	Quantität und Qualität der Zufuhr von Nahrungsfett und -fettsäuren und sekundäre Prävention des Diabetes mellitus Typ 2 .....	66
5.4	Unterscheiden sich Strategien zur Primärprävention des Diabetes mellitus Typ 2 von solchen zur Sekundärprävention (Ernährungstherapie)? .....	66
5.5	Bewertung der Evidenz für die Fettzufuhr zur Primärprävention des Diabetes mellitus Typ 2.....	66
5.6	Forschungsbedarf.....	68
5.7	Literatur .....	68
<b>6</b>	<b>Fettzufuhr und Prävention der Dyslipoproteinämie .....</b>	<b>72</b>
6.1	Einleitung.....	72
6.2	Personen mit einem erhöhten Risiko für eine Dyslipoproteinämie.....	74
6.3	Bedeutung der Fettzufuhr für das Risiko einer Dyslipoproteinämie .....	75
6.3.1	Wirkungsmechanismen von Fett/Fettsäuren mit potenzieller Relevanz für eine Dyslipoproteinämie .....	75
6.3.2	Quantität und Qualität der Zufuhr von Nahrungsfett und -fettsäuren und primäre Prävention der Dyslipoproteinämie.....	76
6.3.2.1	Gesamtfett .....	78
6.3.2.2	Gesättigte Fettsäuren.....	79
6.3.2.3	Einfach ungesättigte Fettsäuren.....	82
6.3.2.4	Mehrfach ungesättigte Fettsäuren .....	84
	a) Mehrfach ungesättigte Fettsäuren gesamt .....	84
	b) n-6 Fettsäuren.....	85

c) n-3 Fettsäuren.....	86
d) Verhältnis von n-6 zu n-3 Fettsäuren.....	91
<b>6.3.2.5</b> trans-Fettsäuren.....	91
<b>6.3.2.6</b> Sonstiges .....	93
<b>6.3.3</b> Quantität und Qualität der Zufuhr von Nahrungsfett und -fettsäuren und sekundäre Prävention der Dyslipoproteinämie .....	95
<b>6.4</b> Unterscheiden sich Strategien zur Primärprävention der Dyslipoproteinämie von solchen zur Sekundärprävention (Ernährungstherapie)? .....	96
<b>6.5</b> Bewertung der Evidenz für die Fettzufuhr zur Primärprävention der Dyslipoproteinämie.....	97
<b>6.6</b> Forschungsbedarf.....	101
<b>6.7</b> Literatur .....	103
<b>7    Fettzufuhr und Prävention der Hypertonie .....</b>	<b>110</b>
<b>7.1</b> Einleitung .....	110
<b>7.2</b> Personen mit einem erhöhten Risiko für Hypertonie .....	111
<b>7.3</b> Bedeutung der Fettzufuhr für das Hypertonierisiko .....	111
<b>7.3.1</b> Wirkungsmechanismen von Fett/Fettsäuren mit potenzieller Relevanz für eine Hypertonie .....	111
<b>7.3.2</b> Quantität und Qualität der Zufuhr von Nahrungsfett und -fettsäuren und primäre Prävention der Hypertonie .....	112
<b>7.3.2.1</b> Gesamtfett .....	112
<b>7.3.2.2</b> Gesättigte Fettsäuren .....	113
<b>7.3.2.3</b> Einfach ungesättigte Fettsäuren.....	113
<b>7.3.2.4</b> Mehrfach ungesättigte Fettsäuren.....	115
a) Mehrfach ungesättigte Fettsäuren gesamt .....	115
b) n-6 Fettsäuren.....	115
c) n-3 Fettsäuren.....	115
d) Verhältnis von n-6 zu n-3 Fettsäuren.....	116
<b>7.3.2.5</b> trans-Fettsäuren.....	117
<b>7.3.3</b> Quantität und Qualität der Zufuhr von Nahrungsfett und -fettsäuren und sekundäre Prävention der Hypertonie .....	117
<b>7.4</b> Unterscheiden sich Strategien zur Primärprävention der Hypertonie von solchen zur Sekundärprävention (Ernährungstherapie)? .....	117
<b>7.5</b> Bewertung der Evidenz für die Fettzufuhr zur Primärprävention der Hypertonie .....	117
<b>7.6</b> Forschungsbedarf.....	119
<b>7.7</b> Literatur .....	119
<b>8    Fettzufuhr und Prävention des Metabolischen Syndroms.....</b>	<b>123</b>
<b>8.1</b> Einleitung.....	123
<b>8.2</b> Personen mit einem erhöhten Risiko für das Metabolische Syndrom.....	125
<b>8.3</b> Bedeutung der Fettzufuhr für das Risiko des Metabolischen Syndroms.....	125

8.3.1	Wirkungsmechanismen von Fett/Fettsäuren mit potenzieller Relevanz für das Metabolische Syndrom.....	125
8.3.2	Quantität und Qualität der Zufuhr von Nahrungsfett und -fettsäuren und primäre Prävention des Metabolischen Syndroms .....	126
8.3.2.1	Gesamtfett .....	126
8.3.2.2	Gesättigte Fettsäuren .....	128
8.3.2.3	Einfach ungesättigte Fettsäuren.....	128
8.3.2.4	Mehrfach ungesättigte Fettsäuren .....	129
8.3.2.5	trans-Fettsäuren.....	130
8.3.3	Quantität und Qualität von Nahrungsfett und -fettsäuren und sekundäre Prävention des Metabolischen Syndroms .....	130
8.4	Unterscheiden sich Strategien zur Primärprävention des Metabolischen Syndroms von solchen zur Sekundärprävention (Ernährungstherapie)? .....	131
8.5	Bewertung der Evidenz für die Fettzufuhr zur Primärprävention des Metabolischen Syndroms .....	131
8.6	Forschungsbedarf.....	132
8.7	Literatur .....	132
<b>9</b>	<b>Fettzufuhr und Prävention der koronaren Herzkrankheit .....</b>	<b>135</b>
9.1	Einleitung.....	135
9.2	Personen mit einem erhöhten Risiko für eine KHK .....	135
9.3	Bedeutung der Fettzufuhr für das KHK-Risiko .....	136
9.3.1	Wirkungsmechanismen von Fett/ Fettsäuren mit potenzieller Relevanz für eine KHK .....	136
9.3.2	Quantität und Qualität der Zufuhr von Nahrungsfett und -fettsäuren und primäre Prävention der KHK .....	137
9.3.2.1	Gesamtfett .....	138
9.3.2.2	Gesättigte Fettsäuren .....	139
9.3.2.3	Einfach ungesättigte Fettsäuren.....	141
9.3.2.4	Mehrfach ungesättigte Fettsäuren.....	142
	a) Mehrfach ungesättigte Fettsäuren gesamt .....	142
	b) n-6 Fettsäuren.....	143
	c) n-3 Fettsäuren.....	144
9.3.2.5	trans-Fettsäuren.....	149
9.3.2.6	Sonstiges .....	150
9.3.3	Quantität und Qualität der Zufuhr Nahrungsfett und -fettsäuren und sekundäre Prävention der KHK .....	151
9.4	Unterscheiden sich Strategien zur Primärprävention der KHK von solchen zur Sekundärprävention (Ernährungstherapie)? .....	153
9.5	Bewertung der Evidenz für die Fettzufuhr zur Primärprävention der KHK .....	153
9.6	Forschungsbedarf.....	155
9.7	Literatur .....	156

<b>10 Fettzufuhr und Prävention des Schlaganfalls.....</b>	<b>163</b>
10.1 Einleitung.....	163
10.2 Personen mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfall .....	164
10.3 Bedeutung der Fettzufuhr für das Schlaganfallrisiko .....	165
10.3.1 Wirkungsmechanismen von Fett/Fettsäuren mit potenzieller Relevanz für einen Schlaganfall .....	165
10.3.2 Quantität und Qualität der Zufuhr von Nahrungsfett und -fettsäuren und primäre Prävention des Schlaganfalls .....	166
10.3.2.1 Gesamtfett .....	166
10.3.2.2 Gesättigte Fettsäuren.....	167
10.3.2.3 Einfach ungesättigte Fettsäuren.....	168
10.3.2.4 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren .....	168
a) Mehrfach ungesättigte Fettsäuren gesamt .....	168
b) n-6 Fettsäuren.....	169
c) n-3 Fettsäuren.....	169
10.3.2.5 trans-Fettsäuren.....	170
10.3.2.6 Sonstiges .....	171
10.3.3 Quantität und Qualität der Zufuhr von Nahrungsfett und -fettsäuren und sekundäre Prävention des Schlaganfalls .....	172
10.4 Unterscheiden sich Strategien zur Primärprävention des Schlaganfalls von solchen zur Sekundärprävention (Ernährungstherapie)? .....	172
10.5 Bewertung der Evidenz für die Fettzufuhr zur Primärprävention des Schlaganfalls...	172
10.6 Forschungsbedarf.....	173
10.7 Literatur .....	174
<b>11 Fettzufuhr und Prävention von Krebskrankheiten .....</b>	<b>178</b>
11.1 Einleitung.....	178
11.2 Personen mit einem erhöhten Risiko für Krebskrankheiten .....	179
11.3 Bedeutung der Fettzufuhr für das Krebsrisiko .....	180
11.3.1 Wirkungsmechanismen von Fett/Fettsäuren mit potenzieller Relevanz für Krebskrankheiten .....	180
11.3.2 Quantität und Qualität von Nahrungsfett und -fettsäuren und primäre Prävention von Krebskrankheiten .....	182
11.3.2.1 Gesamtfett .....	183
11.3.2.2 Gesättigte Fettsäuren.....	185
11.3.2.3 Einfach ungesättigte Fettsäuren.....	188
11.3.2.4 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren .....	189
a) Mehrfach ungesättigte Fettsäuren gesamt .....	190
b) n-6 Fettsäuren.....	191
c) n-3 Fettsäuren und Verhältnis von n-6 zu n-3 Fettsäuren.....	193
11.3.2.5 trans-Fettsäuren.....	196

11.3.3	Quantität und Qualität der Zufuhr von Nahrungsfett und -fettsäuren und sekundäre Prävention von Krebskrankheiten.....	196
11.4	Unterscheiden sich Strategien zur Primärprävention von Krebskrankheiten von solchen zur Sekundärprävention (Ernährungstherapie)? .....	197
11.5	Bewertung der Evidenz für die Fettzufuhr zur Primärprävention von Krebskrankheiten.....	197
11.6	Forschungsbedarf.....	198
11.7	Literatur .....	199
<b>12</b>	<b>Zusammenfassung der Ergebnisse.....</b>	<b>203</b>
<b>13</b>	<b>Umsetzung der Leitlinie .....</b>	<b>215</b>
13.1	Literatur .....	217
<b>Anhang.....</b>		
	Glossar.....	219
	Abkürzungsverzeichnis .....	220
<b>Literaturtabellen .....</b>		
	Fettzufuhr und Prävention der Adipositas.....	
	Fettzufuhr und Prävention des Diabetes mellitus Typ 2.....	
	Fettzufuhr und Prävention der Dyslipoproteinämie .....	
	Fettzufuhr und Prävention der Hypertonie .....	
	Fettzufuhr und Prävention des Metabolischen Syndroms.....	
	Fettzufuhr und Prävention der koronaren Herzkrankheit.....	
	Fettzufuhr und Prävention von Krebskrankheiten .....	



## **Evidenzbasierte Leitlinie: Fettzufuhr und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten**

### **1 Einleitung**

G. Wolfram und A. Kroke

Die Prävention von Krankheiten ist von hoher gesellschaftlicher Bedeutung und meist wesentlich kostengünstiger als eine spätere Therapie. Besonders für ernährungsmitbedingte Krankheiten ist in vielen Fällen der Zusammenhang zwischen ernährungsbedingter Ursache und deren Folge gut bekannt. Präventive Maßnahmen, sowohl im Bereich der Verhaltens- als auch der Verhältnisprävention, lassen sich somit anhand umfassender wissenschaftlicher Evidenz ableiten und sollten daher auch umgesetzt werden.

Nahrungsfette stehen seit Jahrzehnten im Zentrum wissenschaftlicher Überlegungen und experimenteller Untersuchungen, um die Zusammenhänge zwischen Menge und Qualität von Fett und deren Bedeutung für die Entstehung von Krankheiten wie Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2, Dyslipoproteinämie, Hypertonie, koronarer Herzkrankheit, Schlaganfall, Metabolischem Syndrom und verschiedener Krebsarten aufzuklären.

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE) hat bereits vor 8 Jahren ihre erste Leitlinie zur Prävention dieser ernährungsmitbedingten Krankheiten dem Nährstoff Fett gewidmet und damit erstmals eine Leitlinie zur primären Prävention von ernährungsmitbedingten Krankheiten vorgelegt (DGE 2006). Die Argumente für die Erstellung dieser Leitlinie und die Abgrenzung zu den D-A-CH-Referenzwerten sind in der Einleitung zur damaligen ersten Auflage der Leitlinie Fettkonsum dargelegt.

Grundlage der hier vorliegenden Aktualisierung der Leitlinie „Fettzufuhr und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten“ sind systematische Literaturrecherchen und die standardisierte Auswertung der Rechercheergebnisse (s. Kapitel 3). Die systematische Literaturrecherche beinhaltet nach wie vor das Gesamtfett und die ernährungsphysiologisch und pathophysiologisch wichtigsten Fettsäuren sowie das tierische Cholesterin, nicht aber die pflanzlichen Phytosterole. Grundlage der Literaturanalyse sind Beobachtungs- und Interventionsstudien zur Primärprävention, während Fall-Kontroll- und Querschnittsstudien wegen ihrer geringeren Aussagekraft nicht berücksichtigt wurden. Gemäß der vorrangigen Aufgabenstellung der DGE, Empfehlungen für eine vollwertige und die Gesundheit der Bevölkerung erhaltende Ernährung zu erstellen, liegt der Schwerpunkt vermehrt auf der primären Prävention, während die sekundäre Prävention nur berücksichtigt wird, so weit es für das Verständnis der Entstehung und Prävention der jeweiligen Krankheit notwendig erscheint.

Mit dieser 2. Version der Leitlinie „Fettzufuhr und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten“ sollen Fachkräften, Mittlerkräften und Medien die neuesten wissenschaftlich abgesicherten Informationen zur primären Prävention

## 1 Einleitung

ernährungsmitbedingter Krankheiten durch eine angemessene Zufuhr von Nahrungsfetten zur Verfügung gestellt werden.

### 1.1 Literatur

Deutsche Gesellschaft für Ernährung (Hrsg.): Fettkonsum und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten – Evidenzbasierte Leitlinie. Bonn (2006)  
<http://www.dge.de/rd/leitlinie/>

## 2 Fettzufuhr in Deutschland

J. Dinter und A. Bechthold

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. Aufgrund der hohen Energiedichte und der Erkenntnisse zu biologischen und physiologischen Wirkungen steht die Fettzufuhr seit Jahrzehnten im Blickpunkt des gesundheitlichen Interesses. Empfehlungen zur Fettzufuhr für die Bevölkerung gehen bis ins 19. Jahrhundert zurück. Gemäß den D-A-CH-Referenzwerten für die Nährstoffzufuhr liegt der Richtwert für die Fettzufuhr bei Jugendlichen und Erwachsenen bei 30 Energieprozent (En%). Für Kleinkinder (1 bis unter 4 Jahre) liegt der Richtwert bei 30–40 En% und bei Kindern (4 bis unter 15 Jahre) bei 30–35 En% (DGE et al. 2013). Vor der Darstellung der wissenschaftlichen Beweislage (Evidenz) zu Wirkungen von Fett und Fettsäuren in der Prävention ausgewählter chronischer Krankheiten wird in diesem einleitenden Beitrag die aktuelle Zufuhr von Fett, Fettsäuren und Cholesterin für Erwachsene und Kinder in Deutschland beschrieben.

### 2.1 Datenquellen

Als Datenquellen wurden die verfügbaren großen deskriptiven Studien mit deutschen Kollektiven herangezogen. Als repräsentative Studien standen die Nationalen Verzehrsstudien I (NVS I; 10/1985 bis 01/1989, alte Bundesländer, Auswertung auf Basis des Bundeslebensmittelschlüssels [BLS] II.2, Karg & Gedrich 1996) und II (NVS II; 11/2005 bis 01/2007, Auswertung auf Basis des BLS II.4, Max Rubner-Institut (MRI) 2008 sowie Erhebungszeitraum 11/2005 bis 01/2007, Auswertung auf Basis des BLS 3.02, Krems et al. 2012) zur Verfügung. Ebenso lieferte das Robert Koch-Institut (RKI) repräsentative bundesweite Daten anhand des im Rahmen des Bundesgesundheits surveys (BGS) 1998 erhobenen Ernährungssurveys (Mensink 2002).

Für Kinder und Jugendliche stammten repräsentative Daten aus zwei bundesweit durchgeführten Ernährungssurveys: der Verzehrsstudie zur Ermittlung der Lebensmittelaufnahme von Säuglingen und Kleinkindern (VELS; 06/2001 bis 09/2002, Alter: 6 Monate bis 4 Jahre, Heseke & Mensink 2008) und der Ernährungsstudie als Modul des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (EsKiMo; 01/2006 bis 12/2006, Alter: 6 bis 17 Jahre, Heseke & Mensink 2008).

Die Bayerischen Verzehrsstudien I (Karg et al. 1997) und II (Himmerich et al. 2004) sowie die 1. und 2. Sächsische Verzehrsstudie (Sächsisches Staatsministerium für Umwelt und Landwirtschaft 2001, Sächsisches Staatsministerium für Soziales 2006) lieferten für das jeweilige Bundesland repräsentative Daten. Weiterhin lagen Querschnittsdaten aus deutschen Zentren großer internationaler Studien vor: MONICA-Augsburg (Döring et al. 1998) sowie EPIC-Heidelberg und EPIC-Potsdam (Linseisen et al. 2003, Linseisen et al.

2009). Letztere sind populationsbasierte Studien, deren Ergebnisse z. T. gewichtet für die Altersstruktur der bundesdeutschen Bevölkerung dargestellt wurden. DONALD, (*Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally Designed Study*) eine regional durchgeführte, prospektive offene Kohortenstudie, lieferte anhand von 3-Tage-Wiege-Ernährungsprotokollen Langzeitdaten zur Nährstoffzufuhr 2- bis 18-jähriger Kinder und Jugendlicher (Kersting et al. 2004).

Grundsätzliche Unterschiede aller herangezogener Studien bestehen hinsichtlich der Studiendesigns, der Methodik der Ernährungserhebung, der Erhebungszeiträume und der untersuchten Altersgruppen, was die Vergleichbarkeit der Daten aus den verschiedenen Studien einschränkt. Hinsichtlich der spezifischen Unterschiede in der Methodik der Datenerhebung und -auswertung zwischen den einzelnen Studien wird auf die Originalarbeiten verwiesen.

Die einheitliche Auswertung der Einkommens- und Verbrauchsstichproben (EVS) von 1988, 1993 und 1998 ermöglichte Trendanalysen, wenngleich diese Auswertungen auf Verbrauchsdaten und nicht auf Verzehrdaten beruhen (Gedrich et al. 2004). Trendanalysen unter Berücksichtigung der Ergebnisse der EVS 2003 bzw. 2008 liegen nicht vor.

Schätzungen zur Zufuhr von trans-Fettsäuren in Deutschland lieferte eine Stellungnahme des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) aus dem Jahr 2013 basierend auf Verzehrdaten der NVS II, trans-Fettsäuregehaltsdaten aus der Lebensmittelüberwachung und Forschungsprojekten des Instituts für Ernährungsphysiologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena sowie Daten für Pizza vom Tiefkühlinstitut e. V. (BfR 2013).

### 2.2 Zufuhr von Fett, Fettsäuren und Cholesterin bei Männern und Frauen

Die mittlere Fettzufuhr in den ausgewählten Studien ist in Tabelle 1 beschrieben. Der Fettanteil an der täglichen Energiezufuhr reichte bei Frauen und Männern von 35 En% bis 40 En% (Ausnahme BGS 1998: 33–34 En%). Aus den Trendanalysen der EVS ging hervor, dass die Fettzufuhr im Jahr 1998 bei Frauen und Männern aus den alten Bundesländern geringer war als im Jahr 1988. Betrachtete man die neuen Bundesländer (Zeitraum 1993 bis 1998), so zeichnete sich sowohl bei den weiblichen als auch den männlichen Personen ein Anstieg der Fettzufuhr ab (Gedrich et al. 2004, s. Tab. 2). Die Daten aus MONICA-Augsburg deuteten auf einen geringen Rückgang der Fettzufuhr zwischen den Untersuchungszeiträumen 1984/85 und 1994/95 bei den Männern hin (Döring et al. 1998, s. Tab. 1). Die ausgewählten Studien zeigten eine mittlere, tägliche Cholesterinzufuhr in Deutschland zwischen 256 mg und 485 mg bei Frauen und zwischen 335 mg und 584 mg bei Männern (s. Tab. 1).

In den Tabellen 3a und 3b sind Angaben zur mittleren Zufuhr von Fettsäuren, unterteilt in Fettsäurefraktionen, aufgeführt. Der höchste Anteil an der Energie wurde von den gesättigten Fettsäuren (SFA) geliefert (14–17 En%), gefolgt von den einfach ungesättigten Fettsäuren (MUFA) (11–15 En%). Die Zufuhr mehrfach ungesättigter Fettsäuren (PUFA) lag zwischen 4,8 En% und 7,6 En%. Die Zufuhr einzelner PUFA war in den Studien nicht

einheitlich ausgewiesen. Die mittlere Zufuhr von Linolsäure (LA; C18:2 n-6) und  $\alpha$ -Linolensäure (ALA; C18:3 n-3) lag bei Frauen zwischen 7,6 g/Tag und 11,6 g/Tag (LA) bzw. 1,0 g/Tag und 1,5 g/Tag (ALA) und bei Männern zwischen 10,1 g/Tag und 18,6 g/Tag (LA) bzw. 1,3 g/Tag und 2,3 g/Tag (ALA).

Die Ergebnisse aus EPIC-Heidelberg/EPIC-Potsdam zeigten darüber hinaus eine mittlere Zufuhr von Arachidonsäure (AA; C20:4 n-6), Eicosapentaensäure (EPA; C20:5 n-3) und Docosahexaensäure (DHA; C22:6 n-3) bei Frauen in Höhe von 0,16/0,14 g/Tag (AA), 0,07/0,08 g/Tag (EPA) und 0,14/0,14 g/Tag (DHA) sowie bei Männern in Höhe von 0,23/0,23 g/Tag (AA), 0,10/0,13 g/Tag (EPA) und 0,19/0,21 g/Tag (DHA). Der Anteil von n-6 Fettsäuren insgesamt lag bei Männern und Frauen zwischen 5,3 En% und 6,5 En% und der Anteil von n-3 Fettsäuren insgesamt zwischen 0,7 En% und 0,9 En%. Das Verhältnis der Summe der n-6 Fettsäuren zur Summe der n-3 Fettsäuren bewegte sich zwischen 7,2 und 8,6 (Linseisen et al. 2003, s. Tab. 4).

Weitere Daten zur Zufuhr von langkettigen PUFA lieferten *Bauch* et al. (2006) anhand des im Rahmen des Bundesgesundheits surveys 1998 durchgeführten Ernährungssurveys. Bei Frauen im Alter zwischen 45 und 54 Jahren lag die Zufuhr der Summe aus EPA und DHA bei 207 mg/Tag, was einem Anteil der n-3 Fettsäuren an der Gesamtfettzufuhr von 0,23 % entspricht. Bei Männern der gleichen Altersklasse betrug die Höhe der Zufuhr von EPA und DHA 295 mg/Tag; dies entspricht einem Anteil der n-3 Fettsäuren an der Gesamtfettzufuhr von 0,25 %.

Bei der Neuauswertung der Daten der NVS II für den Ernährungsbericht 2012 betrug die tägliche Zufuhr von EPA bei Frauen und Männern im Alter von 35 bis 50 Jahren im Median 57 mg bzw. 80 mg und die tägliche Zufuhr von DHA lag im Median bei 108 mg bzw. 130 mg (Krems et al. 2012).

Gemäß der Stellungnahme des BfR aus dem Jahr 2013 liegt die mittlere Zufuhr von trans-Fettsäuren in der Population der 14- bis 80-Jährigen in Deutschland bei 1,6 g/Tag bzw. 0,66 En%. 10 % der Deutschen ernähren sich so, dass sie trans-Fettsäuremengen in Höhe von 1 En% bis 2 En% zuführen (BfR 2013).

Die Daten der EVS (alte Bundesländer) wiesen auf einen Anstieg der Zufuhr von PUFA über die Zeit hin, verbunden mit einem geringen Rückgang der Zufuhr von SFA und MUFA (Gedrich et al. 2004, s. Tab. 2).

Die Ergebnisse aus EPIC-Heidelberg und EPIC-Potsdam zeigten Unterschiede in der Zufuhr von Fett bzw. Fettsäuren, die auf einen unterschiedlich hohen Verzehr von Margarine in alten und neuen Bundesländern zurückgeführt wurden (Linseisen et al. 2003).

### *Hauptquellen für Fett, Fettsäuren und Cholesterin bei Männern und Frauen*

Die im Ernährungsbericht 2012 veröffentlichten Daten der NVS II zeigten, dass bei Männern Fleischerzeugnisse und Wurstwaren den größten Beitrag zur Fettzufuhr leisteten, gefolgt von Milch und Milcherzeugnissen, tierischen und pflanzlichen Fetten sowie Backwaren und Fleisch. Bei Frauen waren Milch und Milcherzeugnisse die bedeutendste Quelle der

## 2 Fettzufuhr in Deutschland

Fettzufuhr, gefolgt von Fleischerzeugnissen und Wurstwaren, Backwaren sowie tierischen und pflanzlichen Fetten (Krems et al. 2012).

Auswertungen der EPIC-Daten aus Potsdam und Heidelberg lieferten darüber hinaus Informationen zu den wichtigsten Lebensmittelquellen für die Zufuhr von SFA, MUFA, PUFA und Cholesterol. Die Zufuhr von SFA und MUFA erfolgte sowohl bei Männern als auch bei Frauen der EPIC-Zentren in Heidelberg und Potsdam vor allem durch tierische und pflanzliche Fette, Milchprodukte sowie Fleisch und Fleischerzeugnisse. Den größten Teil der PUFA-Zufuhr lieferten bei beiden Geschlechtern tierische und pflanzliche Fette, Soßen und Gewürze sowie Fleisch und Fleischerzeugnisse. Den bedeutendsten Beitrag zur Cholesterolzufuhr bei Männern und Frauen lieferten die Lebensmittelgruppen Fleisch und Fleischerzeugnisse, Milchprodukte sowie Eier und Eiprodukte. Des Weiteren haben Butter und Margarine sowie Kuchen zur Cholesterolzufuhr beigetragen; Butter und Margarine mengenmäßig stärker bei den Männern, Kuchen mengenmäßig stärker bei den Frauen (Linseisen et al. 2009).

## 2 Fettzufuhr in Deutschland

**Tabelle 1:** Mittlere tägliche Zufuhr von Fett (g, En%) und Cholesterol (mg) in ausgewählten Verzehrstudien in Deutschland. Angaben als Mittelwerte ( $\pm$  Standardabweichung)

Studie (Erhebungsjahr) <i>(Methodik, Altersgruppe in Jahren [J.])</i>	Frauen			Männer		
	Fett	Cholesterol		Fett	Cholesterol	
	(g)	(En%)	(mg)	(g)	(En%)	(mg)
Nationale Verzehrsstudie I (1985–1989) <sup>1</sup> <i>(7-Tage-Verzehrprotokoll, 25–50 J.)</i>	81,2	40,1	335	104,4	39,1	413
Nationale Verzehrsstudie II (2005–2007) <sup>2</sup> <i>(Diet history, 35–50 J.)</i>	76,3	35,4	285	106,4	36,2	398
MONICA-Augsburg (1984–1985) <sup>3</sup> <i>(7-Tage-Verzehrprotokoll, 45–64 J.)</i>	-	-	-	107,7 (29,9)	38,4 (5,4)	499 (170)
MONICA-Augsburg (1994–1995) <sup>3</sup> <i>(7-Tage-Verzehrprotokoll, 45–64 J.)</i>	-	-	-	103,4 (30,2)	37,4 (5,2)	449 (152)
EPIC-Potsdam (1996–1998) <sup>4</sup> <i>(24-Stunden-Recalls, 35–64 J.)</i>	76,1 (34,5)	37,4 (9,6)	264 (177)	116,8 (51,5)	40,3 (9,5)	377 (225)
EPIC-Heidelberg (1996–1998) <sup>4</sup> <i>(24-Stunden-Recalls, 35–65 J.)</i>	78,0 (38,0)	36,6 (9,1)	285 (185)	100,9 (48,1)	36,0 (9,4)	371 (266)
EPIC-Potsdam (1995–2000) <sup>5</sup> <i>(24-Stunden-Recalls, 35–74 J.)</i>	76,0	36,2	267	110,5	39,3	366
EPIC-Heidelberg (1995–2000) <sup>5</sup> <i>(24-Stunden-Recalls, 35–74 J.)</i>	77,2	36,6	283	102,5	36,2	378

## 2 Fettzufuhr in Deutschland

**Tabelle 1:** Mittlere tägliche Zufuhr von Fett (g, En%) und Cholesterol (mg) in ausgewählten Verzehrstudien in Deutschland. Angaben als Mittelwerte ( $\pm$  Standardabweichung) – Fortsetzung

Studie (Erhebungsjahr) <i>(Methodik, Altersgruppe in Jahren [J.])</i>	Frauen			Männer		
	Fett (g)	Fett (En%)	Cholesterol (mg)	Fett (g)	Fett (En%)	Cholesterol (mg)
Bundes-Gesundheitssurvey (1998) <sup>6</sup> <i>(Diet history, 45–54 J.)</i>	73,0 (23,3)	33/34 <sup>#</sup>	307 (111)	94,7 (36,7)	33/33*	387 (166)
1. Sächsische Verzehrstudie (1999) <sup>7</sup> <i>(FFQ und 3-Tage-Verzehrprotokoll, 15–80 J.)</i>	-	38,4	-	-	37,7	-
2. Sächsische Verzehrstudie (2004–2005) <sup>8</sup> <i>(FFQ und 3-Tage-Verzehrprotokoll, 15–80 J.)</i>	114	36	485	136	37	584
1. Bayerische Verzehrsstudie (1995) <sup>9</sup> <i>(FFQ und 7-Tage-Verzehrprotokoll, 25–50 J.)</i>	82,2	38,1	330	97,3	35,9	376
2. Bayerische Verzehrsstudie (2002–2003) <sup>10</sup> <i>(24-Stunden-Recalls, 25–50 J.)</i>	70,6	37	256,3	99,6	38	334,9

<sup>1</sup> Karg & Gedrich 1996, <sup>2</sup> MRI 2008, <sup>3</sup> Döring et al. 1998, <sup>4</sup> Linseisen et al. 2003, <sup>5</sup> Linseisen et al. 2009, <sup>6</sup> Mensink 2002, <sup>7</sup> Sächsisches Staatsministerium für Umwelt und Landwirtschaft 2001, <sup>8</sup> Sächsisches Staatsministerium für Soziales 2006, <sup>9</sup> Karg et al. 1997, <sup>10</sup> Himmerich et al. 2004

<sup>#</sup> Daten für Frauen, 18–79 Jahre, aus Ost-/Westdeutschland (Mensink & Beitz 2004)

\* Daten für Männer, 18–79 Jahre, aus Ost-/Westdeutschland (Mensink & Beitz 2004)



## 2 Fettzufuhr in Deutschland

**Tabelle 2:** Mittlere tägliche Zufuhr (En%) von Fett, gesättigten Fettsäuren (SFA), einfach ungesättigten Fettsäuren (MUFA) und mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA) 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 (Gedrich et al. 2004)

Studie (Erhebungsjahr)	Frauen				Männer			
	Fett (En%)	SFA (En%)	MUFA (En%)	PUFA (En%)	Fett (En%)	SFA (En%)	MUFA (En%)	PUFA (En%)
<b>Alte Bundesländer</b>								
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
<b>Neue Bundesländer</b>								
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 Fettzufuhr in Deutschland

**Tabelle 3a:** Mittlere tägliche Zufuhr (En%) von gesättigten Fettsäuren (SFA), einfach ungesättigten Fettsäuren (MUFA) und mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA) in ausgewählten Verzehrstudien in Deutschland. Angaben als Mittelwerte ( $\pm$  Standardabweichung)

Studie (Erhebungsjahr)		SFA	MUFA	PUFA
<i>(Methodik, Altersgruppe in Jahren [J.])</i>		(En%)	(En%)	(En%)
Nationale Verzehrsstudie I (1985–1989) <sup>1</sup> <i>(7-Tage-Verzehrprotokoll, 25–50 J.)</i>	Frauen	17,0	14,8	5,6
	Männer	16,3	14,9	5,4
*Nationale Verzehrsstudie II (2005–2007) <sup>2</sup> <i>(24-Stunden-Recalls, 35–50 J.)</i>	Frauen	15,8	11,3	4,8
	Männer	16,1	12,2	4,8
MONICA-Augsburg (1984–1985) <sup>3</sup> <i>(7-Tage-Verzehrprotokoll, 45–64 J.)</i>	Frauen	-	-	-
	Männer	14,7 (2,7)	13,2 (2,1)	5,2 (1,4)
MONICA-Augsburg (1994–1995) <sup>3</sup> <i>(7-Tage-Verzehrprotokoll, 45–64 J.)</i>	Frauen	-	-	-
	Männer	14,3 (2,8)	12,7 (2,1)	5,6 (1,7)
EPIC-Potsdam (1996–1998) <sup>4</sup> <i>(24-Stunden-Recalls, 35–64 J.)</i>	Frauen	15,6 (5,1)	12,6 (3,8)	-
	Männer	16,5 (5,2)	13,7 (3,7)	-
EPIC-Heidelberg (1996–1998) <sup>4</sup> <i>(24-Stunden-Recalls, 35–65 J.)</i>	Frauen	15,7 (5,1)	12,3 (3,8)	-
	Männer	15,1 (5,0)	12,6 (4,0)	-
EPIC-Potsdam (1995–2000) <sup>5</sup> <i>(24-Stunden-Recalls, 35–74 J.)</i>	Frauen	14,7	12,1	6,8
	Männer	15,9	13,2	7,6

**Tabelle 3a:** Mittlere tägliche Zufuhr (En%) von gesättigten Fettsäuren (SFA), einfach ungesättigten Fettsäuren (MUFA) und mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA) in ausgewählten Verzehrstudien in Deutschland. Angaben als Mittelwerte ( $\pm$  Standardabweichung) – Fortsetzung

Studie (Erhebungsjahr)		SFA	MUFA	PUFA
<i>(Methodik, Altersgruppe in Jahren [J.])</i>		(En%)	(En%)	(En%)
EPIC-Heidelberg (1995–2000) <sup>5</sup> <i>(24-Stunden-Recalls, 35–74 J.)</i>	Frauen	15,1	12,7	6,3
	Männer	14,6	12,7	6,3
1. Bayerische Verzehrsstudie (1995) <sup>6</sup> <i>(FFQ und 7-Tage-Verzehrprotokoll, 25–50 J.)</i>	Frauen	16,4	13,5	5,7
	Männer	15,1	13,1	5,4

<sup>1</sup> Karg & Gedrich 1996, <sup>2</sup> Krems et al. 2012, <sup>3</sup> Döring et al. 1998, <sup>4</sup> Linseisen et al. 2003, <sup>5</sup> Linseisen et al. 2009, <sup>6</sup> Karg et al. 1997

\* Da in der Originalpublikation zur NVS II vom MRI keine Zahlen für die Zufuhr von SFA, MUFA und PUFA vorhanden waren, wurden die Zahlen der für den Ernährungsbericht 2012 durchgeführten Auswertung der NVS II Daten angegeben. Es gilt zu beachten, dass die tägliche Zufuhr hier nicht als Mittelwert, sondern als Median angegeben wurde.

## 2 Fettzufuhr in Deutschland

**Tabelle 3b:** Mittlere tägliche Zufuhr (g) von gesättigten Fettsäuren (SFA), einfach ungesättigten Fettsäuren (MUFA), mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA), Linolsäure (LA) und  $\alpha$ -Linolensäure (ALA) in ausgewählten Verzehrstudien in Deutschland. Angaben als Mittelwerte ( $\pm$  Standardabweichung)

Studie (Erhebungsjahr)		SFA	MUFA	PUFA	LA	ALA
<i>(Methodik, Altersgruppe in Jahren [J.])</i>		(g)	(g)	(g)	(g)	(g)
Nationale Verzehrsstudie I (1985–1989) <sup>1</sup> <i>(7-Tage-Verzehrprotokoll, 25–50 J.)</i>	Frauen	34,4	30,0	11,3	9,6	1,3
	Männer	43,4	39,7	14,4	12,2	1,5
*Nationale Verzehrsstudie II (2005–2007) <sup>2</sup> <i>(24-Stunden-Recalls, 35–50 J.)</i>	Frauen	29	21	9	7,6	1,0
	Männer	41	31	12	10,1	1,3
MONICA-Augsburg (1984–1985) <sup>3</sup> <i>(7-Tage-Verzehrprotokoll, 45–64 J.)</i>	Frauen	-	-	-	-	-
	Männer	41,8 (12,9)	37,3 (10,7)	14,6 (4,9)	-	-
MONICA-Augsburg (1994–1995) <sup>3</sup> <i>(7-Tage-Verzehrprotokoll, 45–64 J.)</i>	Frauen	-	-	-	-	-
	Männer	39,5 (12,8)	35,3 (10,4)	15,5 (6,7)	-	-
EPIC-Potsdam (1996–1998) <sup>4</sup> <i>(24-Stunden-Recalls, 35–64 J.)</i>	Frauen	31,9 (16,1)	25,6 (12,4)	-	11,6 (7,6)	1,5 (0,9)
	Männer	48,1 (23,7)	39,8 (18,3)	-	18,6 (12,8)	2,3 (1,7)
EPIC-Heidelberg (1996–1998) <sup>4</sup> <i>(24-Stunden-Recalls, 35–65 J.)</i>	Frauen	33,7 (17,9)	26,5 (14,1)	-	10,9 (9,3)	1,3 (0,9)
	Männer	42,4 (22,7)	35,3 (18,3)	-	14,3 (10,4)	1,6 (1,0)
EPIC-Potsdam (1995–2000) <sup>5</sup> <i>(24-Stunden-Recalls, 35–74 J.)</i>	Frauen	31,0	25,6	14,2	-	-
	Männer	44,8	37,2	21,2	-	-
EPIC-Heidelberg (1995–2000) <sup>5</sup> <i>(24-Stunden-Recalls, 35–74 J.)</i>	Frauen	31,9	26,8	13,2	-	-
	Männer	41,7	36,1	17,7	-	-

## 2 Fettzufuhr in Deutschland

**Tabelle 3b:** Mittlere tägliche Zufuhr (g) von gesättigten Fettsäuren (SFA), einfach ungesättigten Fettsäuren (MUFA), mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA), Linolsäure (LA) und  $\alpha$ -Linolensäure (ALA) in ausgewählten Verzehrstudien in Deutschland. Angaben als Mittelwerte ( $\pm$  Standardabweichung) – Fortsetzung

Studie (Erhebungsjahr)		SFA	MUFA	PUFA	LA	ALA
<i>(Methodik, Altersgruppe in Jahren [J.])</i>		(g)	(g)	(g)	(g)	(g)
Bundes-Gesundheitssurvey (1998) <sup>6</sup> <i>(Diet history, 45–54 J.)</i>	Frauen	31,8 (10,9)	25,3 (8,5)	10,8 (5,1)	9,1 (4,7)	-
	Männer	40,7 (16,8)	34,1 (14,0)	13,3 (5,9)	11,1 (5,1)	-
1. Bayerische Verzehrsstudie (1995) <sup>7</sup> <i>(FFQ und 7-Tage-Verzehrprotokoll, 25–50 J.)</i>	Frauen	35,2	29,7	11,8	9,9	1,3
	Männer	40,2	36,3	14,1	11,9	1,5
2. Bayerische Verzehrsstudie (2002–2003) <sup>8</sup> <i>(24-Stunden-Recalls, 25–50 J.)</i>	Frauen	29,0	24,7	12,2	-	-
	Männer	39,3	37,1	16,7	-	-

<sup>1</sup> Karg & Gedrich 1996, <sup>2</sup> Krems et al. 2012, <sup>3</sup> Döring et al. 1998, <sup>4</sup> Linseisen et al. 2003, <sup>5</sup> Linseisen et al. 2009, <sup>6</sup> Mensink 2002, <sup>7</sup> Karg et al. 1997, <sup>8</sup> Himmerich et al. 2004

\*Da in der Originalpublikation zur NVS II vom MRI keine Zahlen für die Zufuhr von SFA, MUFA, PUFA, LA und ALA vorhanden waren, werden die Zahlen der für den Ernährungsbericht 2012 durchgeführten Auswertung der NVS II Daten angegeben. Es gilt zu beachten, dass die tägliche Zufuhr hier nicht als Mittelwert, sondern als Median angegeben wurde.

## 2 Fettzufuhr in Deutschland

**Tabelle 4:** Mittlere tägliche Zufuhr (g, En%) von mehrfach ungesättigten n-6 Fettsäuren (n-6 PUFA) und mehrfach ungesättigten n-3 Fettsäuren (n-3 PUFA) sowie das Verhältnis von n-6 zu n-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren (n-6/n-3 Ratio) in den beiden deutschen Kohorten der EPIC-Studie (Linseisen et al. 2003). Angaben als Mittelwerte ( $\pm$  Standardabweichung)

Studie (Erhebungsjahr)		n-6 PUFA		n-3 PUFA		n-6/n-3 Ratio
		(g)	(En%)	(g)	(En%)	
<i>(Methodik, Altersgruppe in Jahren [J.])</i>						
EPIC-Potsdam (1996–1998) <i>(24-Stunden-Recalls, 35–64 J.)</i>	Frauen	11,7 (7,6)	5,8 (3,1)	1,7 (1,1)	0,9 (0,5)	7,2 (3,7)
	Männer	18,8 (12,8)	6,5 (3,5)	2,6 (2,0)	0,9 (0,6)	7,7 (4,1)
EPIC-Heidelberg (1996–1998) <i>(24-Stunden-Recalls, 35–65 J.)</i>	Frauen	11,0 (9,3)	5,3 (3,3)	1,5 (1,1)	0,7 (0,5)	8,0 (5,6)
	Männer	14,5 (10,5)	5,3 (3,0)	1,9 (1,3)	0,7 (0,5)	8,6 (5,0)

### 2.3 Zufuhr von Fett, Fettsäuren und Cholesterol bei Kindern

In der von Juni 2001 bis September 2002 durchgeführten Verzehrsstudie zur Ermittlung der Lebensmittelaufnahme von Säuglingen und Kleinkindern (VELS) im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren lag die mediane Fettzufuhr mit 34,0–36,0 En% im Bereich der D-A-CH-Referenzwerte (35–45 En% für Säuglinge; 30–40 En% für Kleinkinder). Das Fettsäurenmuster war nicht zufriedenstellend, da Kleinkinder im Mittel zu viel SFA und deutlich zu wenig PUFA zugeführt haben. Die Cholesterolzufuhr lag bei den Säuglingen im Median zwischen 46 mg/Tag und 61 mg/Tag und bei den Kleinkindern zwischen 151 mg/Tag und 188 mg/Tag. Bei Kindern wird der Richtwert für die Cholesterolzufuhr in Relation zur Energiezufuhr angegeben (80 mg/1000 kcal). Kleinkinder der VELS nahmen im Median zwischen 1058 kcal/Tag und 1414 kcal/Tag zu sich; rechnerisch überschritten die Kleinkinder damit den Richtwert für die Cholesterolzufuhr (Heseker & Mensink 2008, DGE et al. 2013).

Die von Januar bis Dezember 2006 durchgeführte Ernährungsstudie EsKiMo als Modul des repräsentativen Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS) lieferte Daten zur Nährstoffzufuhr 6- bis 17-Jähriger. Der mediane Fettanteil lag über alle Altersgruppen betrachtet bei 31,0–33,6 En% (s. Tab. 5). Der Referenzwert liegt für Heranwachsende bis 14 Jahre bei 30–35 En% Fett. Ältere Jugendliche sollten weniger als 30 En% Fett zuführen. Letzteres wurde für die 15- bis 17-Jährigen im Median nicht erreicht. Die Fettsäurenzusammensetzung war sowohl bei den Kindern als auch den Jugendlichen nicht optimal, da SFA mit 13–15 En% zu reichlich, MUFA mit 10–12 En% gerade ausreichend und PUFA mit 3–4,8 En% in zu geringer Menge zugeführt wurden. Die Cholesterolzufuhr der 6- bis 11-Jährigen lag im Median bei 187 mg/Tag bis 249 mg/Tag bei einer medianen Energiezufuhr von 1471 kcal/Tag bis 1850 kcal/Tag. Damit wurde der Richtwert von 80 mg Cholesterol/1000 kcal überschritten. Die 12- bis 17-Jährigen wiesen im Median eine Cholesterolzufuhr zwischen 258 mg/Tag und 422 mg/Tag auf und überschritten damit z. T. den für Erwachsene angegebenen Richtwert für die Cholesterolzufuhr von 300 mg/Tag (Mensink 2007, Heseker & Mensink 2008, DGE et al. 2013).

#### *Hauptquellen für Fett bei Kindern*

Hauptquellen für die Zufuhr von Fett waren bei den 6- bis 11-jährigen Jungen Fleisch- und Wurstwaren gefolgt von Milch und Milchprodukten sowie Süßwaren. Weitere wichtige Fettlieferanten stellten Brot und Backwaren sowie Speisefette und Öle dar. Bei den 6- bis 11-jährigen Mädchen spielten vor allem Süßwaren sowie Fleisch- und Fleischwaren eine wichtige Rolle als Fettlieferanten. Weitere bedeutende Quellen für die Fettzufuhr waren Milch und Milchprodukte gefolgt von Brot und Backwaren sowie Speisefette und Öle.

Bei den 12- bis 17-jährigen Jungen und Mädchen waren Speisefette und Öle sowie Fleisch- und Wurstwaren die Hauptquellen für die Zufuhr von Fett, gefolgt von Butter, Milch und Milchprodukten, Süßwaren sowie Käse und Quark bei den Jungen. Bei den 12- bis 17-jährigen Mädchen war lediglich die Reihenfolge anders: Milch und Milchprodukte lieferten

den drittgrößten Beitrag zur Fettzufuhr gefolgt von Butter, Käse und Quark sowie Süßwaren (Heseker & Mensink 2008).

**Tabelle 5:** Tägliche Fett-, Fettsäuren- und Cholesterolzufuhr (Median) von 6- bis 17-Jährigen, Ergebnisse aus EsKiMo (Mensink et al. 2007). Die Erhebungsmethodik unterschied sich in Abhängigkeit vom Alter (6- bis 11-Jährige: 3-Tage-Ernährungsprotokoll; 12- bis 17-Jährige: standardisiertes Ernährungsinterview).

Alter		Fett (g)	Fett (En%)	SFA (g)	MUFA (g)	PUFA (g)	Cholesterol (mg)
6 Jahre	Mädchen	54,7	32,4	22,8	19,3	6,7	187
	Jungen	61,5	32,2	26,0	21,7	7,3	242
7–9 Jahre	Mädchen	58,3	31,2	25,3	19,8	7,2	215
	Jungen	67,2	32,7	28,7	23,8	8,7	230
10–11 Jahre	Mädchen	65,1	32,2	28,4	22,7	8,3	249
	Jungen	65,6	32,3	28,3	23,4	8,3	245
12 Jahre	Mädchen	78,5	33,3	32,8	26,8	10,7	267
	Jungen	89,3	33,4	37,3	30,7	12,5	310
13–14 Jahre	Mädchen	82,2	32,9	34,7	27,4	11,5	282
	Jungen	99,5	33,6	43,1	35,1	13,8	356
15–17 Jahre	Mädchen	77,6	31,0	32,6	26,1	11,5	258
	Jungen	125,3	33,4	53,3	43,9	16,7	422

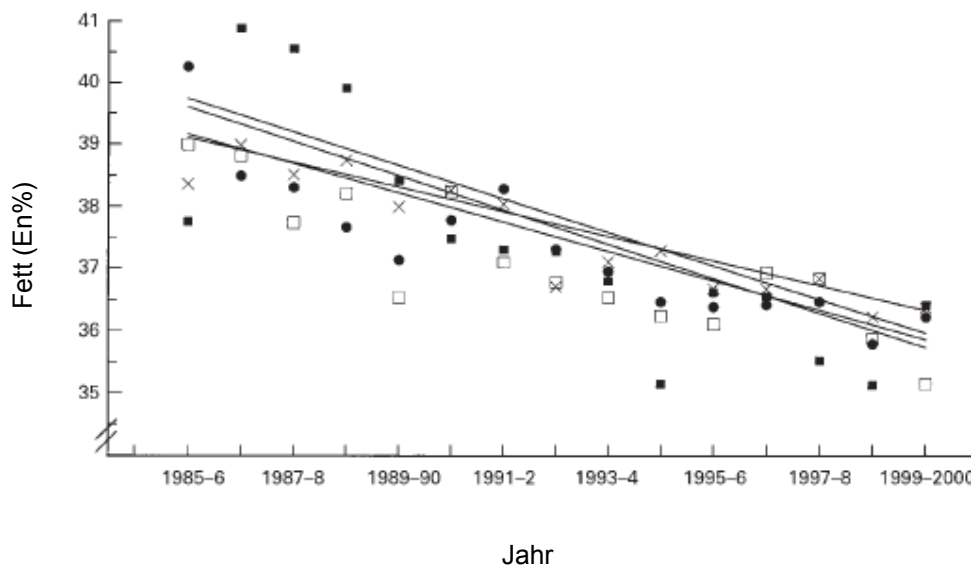
#### *Fettzufuhr von Jungen und Mädchen im Zeitverlauf*

Durch den Vergleich der mittleren täglichen Zufuhr von Fett und Fettsäuren anhand von Daten der NVS I (1985 bis 1988) und EsKiMo (2006) konnten Hinweise auf Veränderungen der Zufuhr von Fett und Fettsäuren bei 7- bis unter 10-jährigen Kindern gewonnen werden. Deutliche Unterschiede wurden beim Vergleich der Gesamtfettzufuhr sichtbar: während der Fettanteil an der Energiezufuhr bei den Teilnehmenden der NVS I bei ca. 38 En% lag, betrug er bei den untersuchten Kindern der EsKiMo-Studie nur ca. 32 En%. Die geringere Fettzufuhr betraf SFA, MUFA und PUFA, wobei insbesondere die MUFA-Zufuhr bei Jungen und Mädchen in der EsKiMo-Studie geringer war (24,2 g/Tag bzw. 20,4 g/Tag) als in der NVS I (29,8 g/Tag bzw. 27,6 g/Tag). Trotz einer rückläufigen Fettzufuhr verbesserte sich das Fettsäurenmuster nicht.

In der DONALD-Studie wurden Veränderungen der Zufuhr von Energie und energieliefernden Nährstoffen zwischen 1985 und 2000 anhand der Daten von 795 Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren untersucht. Die Untersuchung zeigte, dass die Fettzufuhr im betrachteten Zeitraum in allen Altersgruppen signifikant gesunken war (zwischen -0,20 und -0,26 En%/Jahr, s. Abb. 1). Dieser Rückgang war auf eine signifikante Abnahme der Zufuhr von SFA (zwischen -0,11 und -0,14 En%/Jahr) und MUFA



(zwischen -0,07 und -0,014 En%/Jahr) zurückzuführen. Die Zufuhr von PUFA blieb hingegen konstant. Der Rückgang der Fettzufuhr war hauptsächlich auf eine Abnahme des Verzehrs von Fetten und Ölen (in allen Altersgruppen signifikant) sowie von Fleisch, Fisch und Eiern (nicht in allen Altersgruppen signifikant) zurückzuführen. Während die Fettzufuhr aus Milch und Milchprodukten im untersuchten Zeitraum unverändert blieb (Ausnahme: bei den 9- bis 13-Jährigen erhöhte Fettzufuhr aus Milch und Milchprodukten), stieg die Zufuhr von Fett aus Süßigkeiten und Gebäck in allen Altersgruppen geringfügig an, allerdings meist nicht signifikant (Alexy et al. 2002).



**Abbildung 1:** Trends der Fettzufuhr 2- bis 18-jähriger Jungen und Mädchen, Ergebnisse der DONALD-Studie (Alexy et al. 2002).

× 2- bis 3-Jährige, ● 4- bis 8-Jährige, □ 9- bis 13-Jährige, ■ 14- bis 18-Jährige

*Sichert-Hellert et al. (2009)* untersuchten die zeitliche Entwicklung der Zufuhr der langkettigen n-3 Fettsäuren EPA und DHA bei 1 024 2- bis 18-jährigen Kindern und Jugendlichen der DONALD-Studie. Im betrachteten Untersuchungszeitraum (1985 bis 2006) stieg der prozentuale Anteil von EPA und DHA an der Gesamtfettzufuhr geringfügig an (0,0013 En%/Jahr,  $p < 0,04$ ).

## 2.4 Literatur

Alexy U, Wolfgang SH, Kersting M: Fifteen-year time trends in energy and macronutrient intake in German children and adolescents: results of the DONALD study. *Br J Nutr* 87 (2002) 595–604

Bauch A, Lindtner O, Mensink GB et al.: Dietary intake and sources of long-chain n-3 PUFAs in German adults. *Eur J Clin Nutr* 60 (2006) 810–812

BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung): Höhe der derzeitigen trans-Fettsäureaufnahme in Deutschland ist gesundheitlich unbedenklich. Stellungnahme 028/2013 des BfR vom 6. Juni 2013. Berlin (2013) <http://www.bfr.bund.de/cm/343/hoehede-der-derzeitigen-trans-fettsaeureaufnahme-in-deutschland-ist-gesundheitlich-unbedenklich.pdf> (eingesehen am 08.09.2014)

## 2 Fettzufuhr in Deutschland

Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung (Hrsg.): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Neuer Umschau Buchverlag, Neustadt a. d. Weinstraße, 1. Auflage, 5., korrigierter Nachdruck (2013)

Döring A, Honig-Blum K, Winkler G et al.: 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)

Gedrich K, Wagner K, Karg G: Querschnitts- und Trendanalysen zu Lebensmittelverzehr und Nährstoffzufuhr. Ergebnisse. In: Deutsche Gesellschaft für Ernährung (Hrsg.): Ernährungsbericht 2004. Bonn (2004) 25–60

Heseker H, Mensink GB: Lebensmittelverzehr und Nährstoffzufuhr im Kindes- und Jugendalter. Ergebnisse aus den beiden bundesweit durchgeführten Ernährungsstudien VELS und EsKiMo. In: Deutsche Gesellschaft für Ernährung (Hrsg.): Ernährungsbericht 2008. Bonn (2008) 49–92

Himmerich S, Gedrich K, Karg G: Bayerische Verzehrsstudie (BVS) II: Abschlussbericht. Forschungsbericht im Auftrag des Bayerischen Staatsministeriums für Gesundheit, Ernährung und Verbraucherschutz. Freising (2004)

Karg G, Gedrich K: Neuauswertung der Nationalen Verzehrsstudie (1985-1989). In: Deutsche Gesellschaft für Ernährung (Hrsg.): Ernährungsbericht 1996. Druckerei Henrich, Frankfurt am Main (1996) 37–49

Karg G, Gedrich K, Fischer K (im Auftrag des Bayerischen Staatsministeriums für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten): Ernährungssituation in Bayern. Stand und Entwicklung. Abschlussbericht zum Forschungsprojekt Bayerische Verzehrsstudie 1995. München (1997)

Kersting M, Alexy U, Kroke A et al.: Kinderernährung in Deutschland. Ergebnisse der DONALD Studie. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 47 (2004) 213–218

Krems C, Walter C, Heuer T et al.: Lebensmittelverzehr und Nährstoffzufuhr – Ergebnisse der Nationalen Verzehrsstudie II. In: Deutsche Gesellschaft für Ernährung (Hrsg.): Ernährungsbericht 2012. Bonn (2012) 40–85

Linseisen J, Schulze M, Saadatian-Elahi M et al.: Quantity and quality of dietary fat, carbohydrate, and fiber intake in the German EPIC cohorts. Ann Nutr Metab 47 (2003) 37–46

Linseisen J, Welch AA, Ocke M et al.: Dietary fat intake in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition: results from the 24-h dietary recalls. Eur J Clin Nutr 63 (2009) S61–S80

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

Mensink GB, Beitz, R: Food and nutrient intake in East and West Germany, 8 years after the reunification – The German Nutrition Survey 1998. Eur J Clin Nutr 58 (2004) 1000–1010

Mensink GB, Heseker H, Stahl A et al.: Die aktuelle Nährstoffversorgung von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ernährungs-Umschau 54 (2007) 636–646

MRI (Max Rubner-Institut): Nationale Verzehrsstudie II. Ergebnisbericht, Teil 2. Karlsruhe, 2008. [http://www.mri.bund.de/fileadmin/Institute/EV/NVSII\\_Abschlussbericht\\_Teil\\_2.pdf](http://www.mri.bund.de/fileadmin/Institute/EV/NVSII_Abschlussbericht_Teil_2.pdf) (eingesehen am 24.01.2014)

Sächsisches Staatsministerium für Umwelt und Landwirtschaft (Hrsg.): 1. Sächsische Verzehrsstudie. Ergebnisse – Daten – Auswertung. Dresden (2001)

Sächsisches Staatsministerium für Soziales (Hrsg.): 2. Sächsische Verzehrsstudie. Dresden (2006) <https://publikationen.sachsen.de/bdb/artikel/10965> (eingesehen am 24.01.2014)

Sichert-Hellert W, Wicher M, Kersting M: Age and time trends in fish consumption pattern of children and adolescents, and consequences for the intake of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids. Eur J Clin Nutr 63 (2009) 1071–1075

### **3 Methodische Vorgehensweise bei der Erstellung und Überarbeitung der DGE-Leitlinie zur Fettzufuhr**

A. Kroke und A. Bechthold

#### **3.1 Einleitung**

Im November 2006 wurde die Leitlinie „Fettkonsum und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten“ als erste DGE-Leitlinie dieser Art publiziert (DGE 2006). Ziel dieser Leitlinie war es, das präventive Potenzial einer modifizierten Fettzufuhr hinsichtlich der Vermeidung chronischer Krankheiten anhand einer systematischen, transparent dargestellten Literaturanalyse zu beschreiben und anschließend zu bewerten. Dazu wurden zunächst die methodische Vorgehensweise (s. Abb. 2) und die abschließenden Bewertungsstrategien festgelegt. Die methodische Vorgehensweise sieht die Überarbeitung der Leitlinie vor, um durch regelmäßige Evaluation der aktuellen Literatur die Gültigkeit der Leitlinie abzusichern.

Ausgangspunkt der Überarbeitung einer Leitlinie ist die systematische Recherche nach neuen Studien, die seit Abschluss der vorangegangenen Recherche publiziert wurden. Nach Sichtung und Evaluation dieser Studien werden diese zu den bereits im vorangegangenen Leitlinienerstellungsprozess identifizierten Studien hinzugefügt, um eine Gesamtschau der bis dato verfügbaren Evidenz vorzunehmen.

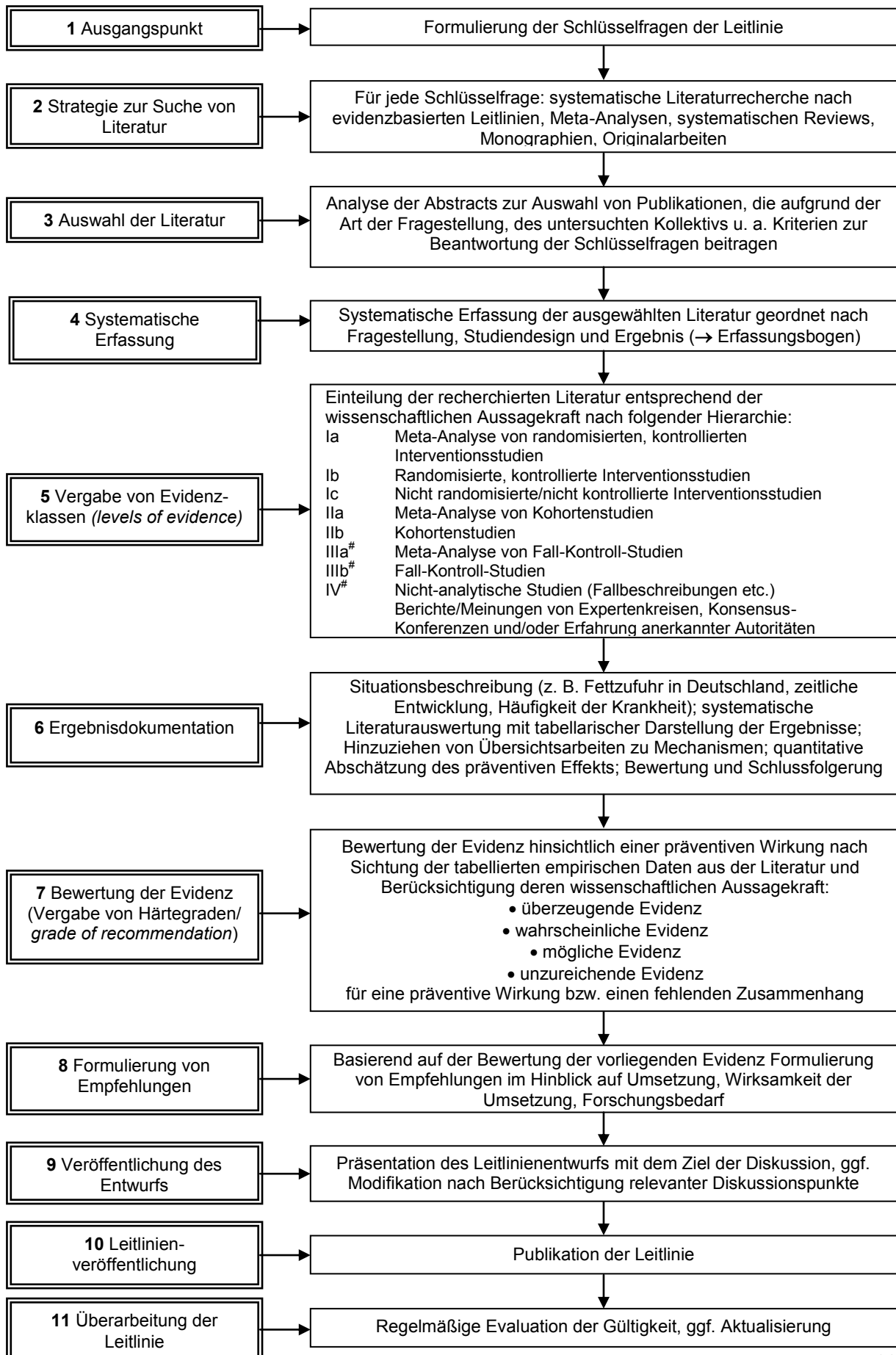
Ziel des gesamten Prozesses der Zusammenstellung und Bewertung von Studien sowie der daraus abgeleiteten und durch verschiedene Härtegrade gekennzeichneten Ernährungsempfehlungen ist es, eine evidenzbasierte Grundlage für Maßnahmen der gezielten Beeinflussung der Ernährung in der Bevölkerung zu schaffen. Somit beinhalten die durch Härtegrade gekennzeichneten Ernährungsempfehlungen auch Hinweise auf die Kausalität der jeweiligen Beziehungen zwischen dem Ernährungsfaktor und den Krankheiten.

#### **3.2 Methodik**

Abbildung 2 stellt die allgemeine methodische Vorgehensweise bei der Erstellung einer DGE-Leitlinie (DGE 2014) mit ihren einzelnen Schritten zusammenfassend schematisch dar.

Die in der Abbildung aufgeführten Schritte wurden für die hier vorliegende Überarbeitung der Leitlinie Fett wie im Folgenden beschrieben umgesetzt.

**Abbildung 2:** Schematische Darstellung der methodischen Vorgehensweise zur Erstellung einer DGE-Leitlinie



# Diese Studientypen wurden für die vorliegende Leitlinie nicht als geeignete Evidenzbasis angesehen und daher nicht berücksichtigt.

### **Schritt 1: Ausgangspunkt – Schlüsselfrage**

Wie sind die Beziehungen zwischen Menge und Qualität von Nahrungsfett und der Prävention der Krankheiten Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2, Dyslipoproteinämie, Hypertonie, Metabolisches Syndrom, koronare Herzkrankheit, Schlaganfall und Krebskrankheiten anhand der bis 30.06.2012 publizierten Studien bzw. bis 27.10.2014 veröffentlichten Meta-Analysen zu bewerten.

Die einzelnen Kapitel der Leitlinie beziehen sich auf eines der untersuchten Krankheitsbilder und wurden von den jeweils genannten Autoren verfasst. Es wurde die Liste der Krankheiten der ersten Version der Leitlinie zur Fettzufuhr übernommen (Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2, Dyslipoproteinämie, Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Schlaganfall, Krebskrankheiten) und, in Anlehnung an die Leitlinie zur Kohlenhydratzufuhr (DGE 2011), um das Metabolische Syndrom ergänzt.

### **Schritt 2: Strategie zur Suche von Literatur**

Zusätzlich zur Literaturrecherche für die Leitlinie Fettkonsum 2006 wurde eine systematische Literaturrecherche zur Schlüsselfrage mit Schwerpunkt auf Meta-Analysen, systematischen Reviews und Monographien durchgeführt, die seit 2005 publiziert wurden. Wenn diese nicht vorhanden waren, wurden Originalarbeiten zu Interventions- und Kohortenstudien herangezogen. Fall-Kontroll- und Querschnittsstudien wurden nicht berücksichtigt. Die Literaturrecherche erfolgte durch Abfrage der Datenbanken PubMed und Cochrane und Durchsicht von Literaturlisten der Reviews und Originalarbeiten. Dabei wurde der Zeitraum 01.01.2005 bis 30.06.2012 als Recherchezeitraum definiert (Ausnahme: Kapitel Krebskrankheiten - hier wurden auch Einzelstudien aus dem Jahr 2013 berücksichtigt). Um die Aktualität der Leitlinie zum Zeitpunkt ihrer Publikation zu gewährleisten, wurde eine Nachrecherche zu Meta-Analysen für den Zeitraum 01.07.2012 bis 27.10.2014 durchgeführt. In einigen Fällen wurde auch noch jüngere Literatur verwendet.

Für das Kapitel zum Metabolischen Syndrom wurden Publikationen ab dem Jahr 2001 bis 30.06.2012 berücksichtigt, bei denen die Diagnose des Metabolischen Syndroms anhand der Kriterien des *National Cholesterol Education Program – Third Adult Treatment Panel* (NCEP 2001) bzw. der *International Diabetes Federation* (IDF) (Alberti et al. 2005) erfolgte.

Für die Textwortsuche in den Datenbanken wurden folgende Suchbegriffe eingesetzt:

**Adipositas:** obesity, overweight, weight, weights, "weight-gain", "weight-maintenance", "weight-control", "weight-change", "weight-loss", "weight-reduction", "caloric intake", "body fat", "waist circumference", "energy intake", BMI OR "body mass index", "body weight", obese, "fat distribution", "energy density"

**Diabetes mellitus Typ 2:** diabetes, "insulin sensitivity", "insulin resistance", prediabetes, "impaired glucose tolerance", "impaired fasting glucose", diabetic\*

**Dyslipoproteinämie:** dyslipoproteinemia OR dyslipoproteinaemia, dyslipidaemia OR dyslipidemia, hyperlipoproteinemia OR hyperlipoproteinaemia, hypertriglyceridaemia OR hypertriglyceridemia, hyperlipidaemia OR hyperlipidemia, hypercholesterolaemia OR

hypercholesterolemia, hypercholesterinaemia OR hypercholesterinemia, "serum triglycerides" OR "plasma triglycerides", "serum lipids" OR "plasma lipids", "serum cholesterol" OR "plasma cholesterol", LDL OR HDL, lipoprotein OR lipoproteins, ("risk factor\*" AND cardiovascular), cholesterolemic OR cholesterolaemic, hypercholesterolemic OR hypercholesterolaemic, hyperlipoproteinemic OR hyperlipoproteinaemic, dyslipoproteinemic OR dyslipoproteinaemic, hyperlipidemic OR hyperlipidaemic, dyslipidemic OR dyslipidaemic, (biomarker\* AND cardiovascular)

**Hypertonie:** "blood pressure", hypertension, hypertonia, hypertensive\*

**koronare Herzkrankheit:** "cardiovascular disease", (atherosclerosis OR arteriosclerosis), CVD, "coronary artery disease", "coronary heart disease" OR CHD, "myocardial infarction"

**Schlaganfall:** stroke, ischemic, thrombotic, hemorrhagic, "cerebrovascular disease"

**Metabolisches Syndrom:** "metabolic syndrome", "syndrome X", "insulin resistance syndrome", "deadly quartet"

**Krebskrankheiten:** cancer, tumor, adenoma, polyp OR polyps

Die genannten Suchbegriffe für die einzelnen Kapitel der Leitlinie wurden jeweils mit folgenden Suchbegriffen verknüpft: fat, "dietary fat\*", "total fat intake", "fatty acid\*", "saturated fat\*", "unsaturated fat\*", "monounsaturated fat\*", "polyunsaturated fat\*", cholesterol, "n-3 fatty acid\*", "omega-3 fatty acid\*", "trans fat\*", "CLA", "conjugated linoleic acid\*", "eicosapentaenic acid", "eicosapentaenoic acid\*", "docosahexaenic acid", "docosahexaenoic acid\*", "high-fat", "low-fat"

Falls eine zu hohe Trefferzahl eine weitere Begrenzung erforderlich machte, erfolgte dies durch Angabe der folgenden Begriffe: intake, uptake, consumption, diet, diets, dietary, nutrition, nutritional.

In der vorliegenden Leitlinie wurden Studien zu Lebensmitteln (z. B. Nüsse, Fleisch, Fisch Milch, Milchprodukte etc.) nicht in die Evidenzbewertung einbezogen, da der Effekt von Lebensmitteln auf der gesamten Lebensmittelmatrix beruht und somit keine eindeutigen Aussagen zur Wirkung von Gesamtfett, einzelnen Fettsäuren oder Cholesterol möglich sind.

#### **Schritt 3: Auswahl der Literatur**

Die Literaturrecherche wurde von Mitarbeiterinnen des Referats Wissenschaft der DGE durchgeführt, bis auf das Kapitel Schlaganfall, hier wurde die Recherche von der Kapitelbetreuerin durchgeführt. Die Kapitelbetreuer überprüften die Relevanz der gefundenen Literatur für die jeweilige Fragestellung. Dazu gehörte zu prüfen, ob die jeweilige Studie tatsächlich das interessierende Thema untersucht hat und ob das Studiendesign adäquat war. Die in Meta-Analysen enthaltenen Arbeiten wurden in der Regel als Einzelarbeiten nicht mehr besprochen. Mehrere Meta-Analysen zu einer Fragestellung enthalten aber zum Teil die gleichen Arbeiten. Hier wurden folglich Wiederholungen toleriert.

#### **Schritt 4: Systematische Erfassung der Studienergebnisse**

Die Ergebnisse der ausgewählten Publikationen wurden systematisch erfasst. Dazu stand ein entsprechender Erfassungsbogen zur Verfügung. Diese tabellarischen Ergebnislisten sind Bestandteil der Leitlinie.

Details zu den ausgewählten Publikationen wurden im Text der jeweiligen Kapitelbeiträge nur bei der ersten Nennung aufgeführt, um Redundanzen zu vermeiden.

#### **Schritt 5: Vergabe von Evidenzklassen**

Die nach systematischer Recherche gefundene Literatur wurde entsprechend der in Tabelle 6 dargestellten Evidenzklassen I (Interventionsstudien) und II (Kohortenstudien) bewertet. Die Evidenzklassen wurden auch in den tabellarischen Auflistungen der ausgewählten Studienergebnisse in den jeweiligen Kapiteln wiedergegeben.

#### **Schritt 6: Ergebnisdokumentation zur Bewertung der Evidenz**

Die ausgewählte Literatur aus der früheren (hier nur noch Evidenzklassen I und II) und aktuellen Literaturrecherche wurde systematisch erfasst und gemäß der wissenschaftlichen Aussagekraft (Evidenzklasse) geordnet. Daraus wurde eine quantitative Abschätzung des präventiven Effekts abgeleitet. Wie zuvor wurden die Ergebnisse in den Kontext deskriptiv-epidemiologischer Zahlen zu Vorkommen der relevanten Expositionen und Krankheiten in Deutschland gestellt.

#### **Schritt 7: Bewertung der Evidenz (Vergabe von Härtegraden)**

Die Einordnung und Bewertung der jeweils vorliegenden Evidenz nach Härtegraden erfolgte in Anlehnung an das Evaluierungsschema der Weltgesundheitsorganisation WHO (2003) gemäß dem in Tabelle 6 zusammenfassend beschriebenen Vorgehen. Dabei wurden vier mögliche Kategorien der Härtegrade vergeben: überzeugend, wahrscheinlich, möglich und unzureichend. Dem Nutzer der Leitlinie veranschaulichen diese Härtegrade, wie gut und konsistent die wissenschaftliche Basis für beschriebene Zusammenhänge ist.

##### **► Überzeugende Evidenz** für eine präventive Wirkung

Diese höchste Evidenzstufe wurde vergeben, wenn mindestens 2 Interventionsstudien von höchster Qualität (Evidenzklasse I) mit übereinstimmendem Ergebnis vorlagen. Zeigten sich bei diesen Studien jedoch methodische Schwächen, erhöhte sich die Mindestzahl der Interventionsstudien auf 5.

Waren keine Interventionsstudien, sondern nur oder überwiegend Kohortenstudien vorhanden, so mussten mindestens 5 davon mit überwiegend einheitlichem Ergebnis zur Vergabe dieser Evidenzstufe vorliegen. Darüber hinaus wurde erwartet, dass Ergebnisse aus unterschiedlichen Populationen vorliegen, die ein breites Spektrum von Ernährungsverhalten und Zufuhrmengen abdecken. Schließlich sollten Resultate von Kohortenstudien durch Ergebnisse von Interventionsstudien mit Intermediärmarkern hinsichtlich der Kausalität abgesichert sein. Idealerweise sollte eine Meta-Analyse der Kohortenstudien vorliegen, die statistisch nicht auf Heterogenität der Studienresultate hinweist. Bei fehlendem

Zusammenhang wird generell keine überzeugende Evidenz vergeben, da die Studien auf die statistische Testung von Zusammenhängen ausgelegt sind, sich also auf den  $\alpha$ -Fehler<sup>1</sup> beziehen.

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

Der zweithöchste Evidenzgrad wurde vergeben, wenn die mindestens notwendigen 5 epidemiologischen Studien konsistente Beziehungen zwischen Merkmal und Krankheit zeigten, aber Schwächen bei der kausalen Beweisführung erkennbar waren, oder Evidenz für eine gegenteilige Beziehung bestand, wodurch eine eindeutigere Bewertung ausgeschlossen war. Schwächen bei der (kausalen) Beweisführung sind dann festzustellen, wenn viele Studien neben risikoverändernden Ergebnissen auch keinen Risikozusammenhang aufzeigen konnten, wenn Ergebnisse aus Interventionsstudien mit Intermediärmarkern fehlten, oder wenn die Meta-Analysen Hinweise auf Heterogenität aufzeigten.

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

Dieser Evidenzgrad wurde vergeben, wenn nur ungenügend gut durchgeführte kontrollierte Interventionsstudien sowie Beobachtungsstudien oder nicht kontrollierte klinische Studien vorhanden waren und deren Mehrzahl, mindestens jedoch 3, im Ergebnis übereinstimmten. Es können darüber hinaus einzelne Studien vorhanden sein, die keine Risikobeziehung oder eine gegenteilige Risikobeziehung ermittelt haben.

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

Es gab 2 Gründe diesen Härtegrad zu vergeben: Entweder es lagen nur wenige Studienergebnisse vor, d. h., die hypothetische Assoziation zwischen einem Ernährungsfaktor und einer Krankheit wurde bisher nicht oder nur selten untersucht, oder die aktuelle Studienlage ist derzeit uneinheitlich mit einer Mehrzahl von Studien ohne Risikonachweis bzw. mit sich widersprechenden Ergebnissen.

Anhand dieser Kriterien wird deutlich, dass sich die Vergabe von Härtegraden auf prospektive Studien (Interventions- und Kohortenstudien) stützt, wobei den kontrollierten Interventionsstudien wegen ihres experimentellen Charakters und ihres geringeren Risikos für systematische Verzerrungen ein größeres Gewicht gegeben wurde. Darüber hinaus wurden die Anzahl der jeweiligen Studien, deren Qualität sowie die biologische Plausibilität einer Assoziation berücksichtigt. Letztere spricht auch für eine kausale Beziehung.

Die bisherigen Ausführungen machen darüber hinaus deutlich, dass trotz größter Bemühungen hinsichtlich der Standardisierung und Objektivierung bei der Vergabe von Härtegraden und, damit verbunden, der Ableitung von Empfehlungen, eine Konsensuskomponente in diesem Prozess erhalten bleibt. Grund hierfür sind die Beurteilung der Güte der Studien durch die jeweiligen Kapitelbetreuer sowie die Bewertung der Bedeutung von Stärken und Schwächen einzelner Studien. Die Vergabe der Härtegrade erfolgte basierend auf den jeweiligen Ergebnistabellen und Textentwürfen im Konsens aller Mitglieder der Leitlinien-

---

<sup>1</sup>  $\alpha$ -Fehler (auch Fehler 1. Art) ist die fälschliche Entscheidung für die Alternativhypothese. Dabei beschreibt  $\alpha$  die Wahrscheinlichkeit, dass die Nullhypothese abgelehnt wird, wenn sie wahr ist.



kommission. Im Falle divergierender Bewertungen wurde in Form von Rede und Gegenrede unter Heranziehung weiterer Beispiele aus der Leitlinie ein Konsens hergestellt.

**Schritt 8: Formulierung von Empfehlungen für die Umsetzung**

Basierend auf der Bewertung der vorliegenden Evidenz (Härtegrad) wurden Empfehlungen hinsichtlich der Umsetzung (Ernährungsverhalten) der Leitlinienergebnisse und dem Forschungsbedarf formuliert.

**Schritt 9: Veröffentlichung des Leitlinienentwurfs**

Um einer breiten Fachöffentlichkeit die Diskussion und Kommentierung des Leitlinienentwurfs zu ermöglichen, wurde der Entwurf der überarbeiteten Leitlinie für 2 Monate im Internet präsentiert. Die Bekanntmachung dazu erfolgte im Oktober 2014 in der ErnährungsUmschau und im DGEinfo.

**Schritt 10: Leitlinienveröffentlichung**

Nach Berücksichtigung relevanter Diskussionspunkte, die sich durch die Präsentation des Leitlinienentwurfs im Internet ergeben haben, wurde die Leitlinie im Januar 2015 im Internet veröffentlicht.

**Schritt 11: Überarbeitung der Leitlinie**

Auch diese Leitlinie wird auf Grund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse in einigen Jahren erneut überarbeitet werden müssen. Um einen entsprechenden Bedarf festzustellen und ggf. eine Überarbeitung einzuleiten, werden die Mitglieder der Leitlinienkommission im Abstand von 3 Jahren nach Veröffentlichung vom wissenschaftlichen Präsidium der DGE dazu befragt. Auch Personen außerhalb dieses Kreises können an die DGE mit einem entsprechenden Anliegen herantreten.

**Tabelle 6:** 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** /
lb	Randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien	mögliche*** /
lc	Nicht randomisierte/nicht kontrollierte Interventionsstudien (wenn gut angelegt, sonst Grad IV)	unzureichende**** Evidenz
IIa	Meta-Analyse von <i>Kohortenstudien</i>	überzeugende* /
IIb	Kohortenstudien	wahrscheinliche** / mögliche*** / unzureichende****

### 3 Methodische Vorgehensweise

		Evidenz
IIIa <sup>#</sup>	Meta-Analyse von <i>Fall-Kontroll-Studien</i>	mögliche*** /
IIIb <sup>#</sup>	Fall-Kontroll-Studien	unzureichende**** Evidenz
IV <sup>#</sup>	<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 von genügender Größe, Dauer und Qualität mit konsistenten Ergebnissen vorliegen (mindestens 2 im Ergebnis übereinstimmende Studien der EK I von höchster Qualität, bei methodischen Schwächen mindestens 5 Studien der EK I; beim Fehlen von Interventionsstudien mindestens 5 Studien der EK II und Nachweis der biologischen Plausibilität der Assoziation).
- \*\* Wird vergeben, wenn die epidemiologischen Studien (mindestens 5 Studien der EK I und/oder EK II) einigermaßen konsistente Beziehungen zwischen Merkmal und Krankheit zeigen, aber erkennbare Schwächen bei der verfügbaren Evidenz bestehen oder Evidenz für eine gegenteilige Beziehung besteht, die eine eindeutigere Bewertung ausschließt.
- \*\*\* Wird vergeben, wenn nur ungenügend gut durchgeführte kontrollierte Interventionsstudien, prospektive Beobachtungsstudien oder nicht kontrollierte klinische Studien vorhanden sind. Die Mehrzahl der vorliegenden Studien (mindestens 3) muss in eine Richtung weisen, selbst wenn es weitere, nicht konsistente Studienergebnisse gibt.
- \*\*\*\* Wird vergeben, wenn wenige Studienergebnisse vorliegen, die eine Assoziation zwischen einem Merkmal und einer Krankheit andeuten, aber zu deren Etablierung unzureichend sind. Es gibt nur eingeschränkte oder keine Hinweise von randomisierten Interventionsstudien.
- # Fall-Kontroll-Studien sowie Querschnittsstudien und andere nicht analytische Studien wurden für die vorliegende Leitlinie nicht als geeignete Evidenzbasis angesehen und daher nicht berücksichtigt.

### 3.3 Anmerkungen zum methodischen Vorgehen bei der Erstellung der Leitlinie zur Fettzufuhr

#### 3.3.1 Berücksichtigung von Studien zur Primärprävention

Gegenstand der überarbeiteten Leitlinie sind ausschließlich Studien zur Primärprävention (s. Textkasten 1). Aufgenommen wurden auch Studien mit primär anderen Studienzielen, bei denen aber in Abhängigkeit von der Ernährung Änderungen anderer Zielgrößen als Nebeneffekte auftraten. Studien zur Sekundärprävention (s. Textkasten 1) wurden lediglich im Falle von Meta-Analysen, die sowohl primär- als auch sekundärpräventive Studien beinhalten, berücksichtigt. Damit weicht die überarbeitete Leitlinie von der 1. Version ab, in der noch Primär- und Sekundärprävention gleichwertig berücksichtigt wurden, gleicht sich

aber damit der Vorgehensweise für die im Jahr 2011 publizierte „Leitlinie Kohlenhydrate“ an (DGE 2011).

Grund für diese veränderte Vorgehensweise ist zum einen die mittlerweile sehr umfangreiche Menge an Literatur, die bei Einschluss der Sekundärprävention betrachtet werden müsste, zum anderen die grundsätzliche Haltung der DGE, Fragestellungen mit klinischer Relevanz den entsprechenden Fachgesellschaften zu überlassen. Des Weiteren kann nicht ausgeschlossen werden, dass der primären Krankheitsentstehung andere pathophysiologische Mechanismen zugrunde liegen als den sekundären Gesundheitsbeeinträchtigungen. Daher können sich primärpräventive von den therapeutisch ausgerichteten Ernährungsempfehlungen unterscheiden. Um den Aspekt der Sekundärprävention jedoch nicht vollständig aus den Augen zu verlieren, wird bei einigen Krankheitsbildern explizit auf entsprechende Empfehlungen oder Therapie-Leitlinien anderer Fachgesellschaften verwiesen.

#### **Textkasten 1: Primär- und Sekundärprävention**

##### **Primärpräventive Forschung**

Studien zur Primärprävention befassen sich mit der Identifikation krankheitsauslösender Ursachen oder Teilursachen mit dem Ziel, durch deren Vermeidung die Neuerkrankungsrate in der Bevölkerung zu senken bzw. die Erkrankungswahrscheinlichkeit eines Individuums zu senken. Studienteilnehmende sind somit (noch) gesunde Personen, d. h. solche, bei denen die untersuchte Krankheit zu Beginn der Studie noch nicht aufgetreten ist.

##### **Sekundärpräventive Forschung**

Studien zur Sekundärprävention untersuchen die (Früh)therapie bereits eingetretener Krankheiten mit dem Ziel, die Häufigkeit manifester oder fortgeschrittener Krankheiten zu senken. Dies kann durch die Verhinderung des Wiederauftretens einer Krankheit (z. B. Reinfarkt) und/oder die Vermeidung von Folgeerkrankungen erreicht werden. Die Studienteilnehmenden sind somit Patienten/innen mit einer entsprechenden Krankheitsvorgeschichte.

### **3.3.2 Auswertung von Ernährungsdaten zur Fettzufuhr**

Die Fettzufuhr korreliert eng mit der Energiezufuhr, sodass 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 isoenergetisches 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 et al. 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 Fettzufuhr 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 der Fettzufuhr auf das Krankheitsrisiko 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, Kipnis et al. 2003, Schatzkin & Kipnis 2004). 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 Energiezufuhr vorgenommen wurde, eine isokalorische Interventionsstudie.

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

#### 3.4 Literatur

Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J (IDF Epidemiology Task Force Consensus Group): The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 366 (2005) 1059–1062

Bingham SA, Luben R, Welch A et al.: Are imprecise methods obscuring a relation between fat and breast cancer? *Lancet* 362 (2003) 212–214

Deutsche Gesellschaft für Ernährung (Hrsg.): Fettkonsum und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten – Evidenzbasierte Leitlinie. Bonn (2006) <http://www.dge.de/rd/leitlinie/>

Deutsche Gesellschaft für Ernährung (Hrsg.): Kohlenhydratzufuhr und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten – Evidenzbasierte Leitlinie. Bonn (2011) <http://www.dge.de/rd/leitlinie/>

Deutsche Gesellschaft für Ernährung (Hrsg.): Evidenzbasierte DGE-Leitlinien zur Prävention chronischer Krankheiten – Darstellung der allgemeinen methodischen Vorgehensweise. Bonn (2014) <http://www.dge.de/rd/leitlinie/>

Jakes RW, Day NE, Luben R et al.: Adjusting for energy intake – what measure to use in nutritional epidemiological studies? *Int J Epidemiol* 33 (2004) 1382–1386

### 3 Methodische Vorgehensweise

Kipnis V, Subar AF, Midthune DR et al.: Structure of dietary measurement error: results of the OPEN biomarker study. *Am J Epidemiol* 158 (2003) 14–26

National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Executive summary of the third report. *JAMA* 285 (2001) 2486–2497

Schatzkin A, Kipnis V: Could exposure assessment problems give us wrong answers to nutrition and cancer questions? *J Natl Cancer Inst* 96 (2004) 1564–1665

WHO (World Health Organisation): Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. WHO Technical Report Series 916 (2003)

## 4 Fettzufuhr und Prävention der Adipositas

G. Wolfram, H. Hauner und H. Boeing

### 4.1 Einleitung

Eine über das Normalmaß hinausgehende Vermehrung des Körperfetts wird als Übergewicht bezeichnet. Die Definition von Übergewicht bzw. Adipositas erfolgt mit Hilfe des Body Mass Index (BMI). Ein BMI ab 25 wird als Übergewicht eingestuft. Bei einem BMI von 25,0 bis 29,9 spricht man von Präadipositas und ab einem BMI von 30,0 von Adipositas. Die Prävalenz der Adipositas nimmt in Deutschland seit Jahrzehnten kontinuierlich zu (Helmert & Strube 2004, Heseker 2012). In der Nationalen Verzehrsstudie II (NVS II), die im Zeitraum 2005 bis 2007 durchgeführt wurde, lag in der Altersgruppe der 18- bis 79-Jährigen eine Adipositasprävalenz von 21,1 % bei den Frauen und von 20,5 % bei den Männern vor (MRI 2008). In der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) betrug die in den Jahren 2008 bis 2011 erhobene Adipositasprävalenz 23,9 % bei den Frauen und 23,3 % bei den Männern (Kurth 2012).

Dauer und Schweregrad der Adipositas bestimmen die Häufigkeit von Komorbiditäten und sind invers mit der Lebenserwartung assoziiert (Anderson & Konz 2001, Flegal et al. 2005, Pischon et al. 2008, Prospective Studies Collaboration 2009, Song et al. 2012). Als besonders riskant wurde die stammbetonte Adipositas erkannt (Vague 1956, Kissebah & Krakower 1994). Die von der Adipositas begünstigten Stoffwechselkrankheiten (Diabetes mellitus Typ 2, Dyslipoproteinämien) und die Hypertonie sind Risikofaktoren erster Ordnung für eine vorzeitige Arteriosklerose mit ihren Folgen in Form von Herzinfarkt, Schlaganfall, peripheren Durchblutungsstörungen sowie Tod (WHO 2000, The Emerging Risk Factors Collaboration 2011). Darüber hinaus geht eine Adipositas u. a. auch häufiger mit Krebskrankheiten, hormonellen Störungen, pulmonalen Komplikationen, gastrointestinalen Krankheiten sowie degenerativen Krankheiten des Bewegungsapparates einher (WHO 2000, DAG et al. 2014).

Adipositas ist das Ergebnis einer langfristig positiven Energiebilanz. Die 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 (DAG et al. 2014).

### 4.2 Personen mit einem erhöhten Risiko für Adipositas

Das Risiko eine Adipositas zu entwickeln kann aus mehreren Gründen erhöht sein und resultiert aus einer kurz- bis langfristigen Störung der Energiebilanz sowohl im Bereich der Energiezufuhr als auch des Energiebedarfs. Die Störungen in der Energiebilanz haben zum großen Teil ihre Ursachen in der Verschiebung von Faktoren des Lebensstils. Darüber hinaus können aber auch genetisch bedingte Stoffwechselunterschiede sowohl den

Energieverbrauch erhöhen oder absenken als auch unterschiedliche Kontrolle über die Nahrungszufuhr bewirken. Eine bedeutsame Risikokonstellation ist der Bewegungsmangel im Beruf, bedingt durch überwiegend sitzende Tätigkeiten, und in der Freizeit durch Fernsehen und Computernutzung. Dazu zählt auch ein Bewegungsmangel durch z. B. eine eingeschränkte Mobilität aus medizinischen Gründen. Ebenso können Medikamente wie Glucocorticoide, Insulin, Beta-Blocker und bestimmte Neuroleptika eine Gewichtszunahme begünstigen (DAG et al. 2014). Auch eine exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft kann nach der Geburt des Kindes als Adipositas fortbestehen und der Nikotinverzicht nach langer Raucherhistorie geht häufig mit einer Gewichtszunahme einher (WHO 2000, Nehring et al. 2011). Essstörungen (z. B. Binge Eating Disorder) können ebenfalls die Entwicklung einer Adipositas fördern.

### 4.3 Bedeutung der Fettzufuhr für das Adipositasrisiko

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

Die akute Regulation von Hunger und Sättigung wird in erster Linie durch das Volumen der Nahrung bestimmt und nur in geringem Maß durch die Nährstoffzusammensetzung. Durch die Dehnung der Magenwand werden Sättigungssignale ausgelöst, die erst bei bestimmten Mahlzeitenvolumina wirksam werden (Stubbs et al. 1995, Bell et al. 1998, Prentice 1998). Die Menge der zugeführten Energie wird bei konstantem Sättigungsvolumen durch die Höhe der Energiedichte in diesem Volumen bestimmt, liegt also bei fettreicher Nahrung höher als bei fettarmer, da Fett unter den energieliefernden Nährstoffen die höchste Energiedichte hat (Rolls & Bell 1999, Yao & Roberts 2001). Bezogen auf das Gewicht wird mit Fett doppelt so viel Energie zugeführt wie mit Kohlenhydraten oder Protein. Fett löst schwächere Sättigungssignale aus als kohlenhydrat- und proteinreiche Lebensmittel und fördert damit einen passiven Mehrverzehr (Lawton et al. 1993, Stubbs et al. 1995).

Fett trägt wesentlich zur Schmackhaftigkeit der Nahrung bei und kann deshalb zu einem größeren Verzehr führen, der durch den Trend zu größeren Portionen weiter begünstigt wird (Kral et al. 2004). Daher kann bei freier (*ad libitum*) Ernährung die Bevorzugung von Lebensmitteln mit einem hohen Fettgehalt, und damit hoher Energiedichte, im Vergleich zu Lebensmitteln mit niedrigem Fettgehalt bei gleicher Nahrungsmenge zu einem Mehrverzehr von Energie führen (Stubbs et al. 1995, Prentice 1998, Donahoo et al. 2008). Dieser Mehrverzehr von Energie in Form von Fett kann somit die Entstehung einer Adipositas begünstigen (Prentice 1998, Rolls & Bell 1999, Prentice & Jebb 2003). Die entscheidende Ursache dafür ist offensichtlich die hohe Energiedichte von Fett (Bechthold 2014).

Unter definierten Bedingungen konnte nachgewiesen werden, dass Fett mit etwa 3 % im Vergleich zu Kohlenhydraten mit etwa 7 % und Protein mit etwa 25 % die geringste postprandiale Thermogenese hat. Fettreiche Mahlzeiten hatten einen geringeren (27,5 kcal/3,5 Stunden) postprandialen Wärmeeffekt als fettarme (36,1 kcal/3,5 Stunden) (Nagai et al. 2005). Die Fettzulage zu einer isokalorischen Kost löste keine gesteigerte Fettoxidation aus, sondern führte zur Fettspeicherung (Horton et al. 1995). Auch die

Fettzulage zu einer Kost mit 35 En% Fett führte zu keiner Steigerung der Fettoxidation (Schutz et al. 1989).

Für eine Gewichtsreduktion mit fettreduzierter Kost ist deren geringere Energiedichte der entscheidende Mechanismus, weil diese Kost pro Nahrungsvolumen und -gewicht weniger Energie bei größerem Sättigungseffekt bietet (Astrup 2006). Diese Zusammenhänge wurden wiederholt in Übersichtsarbeiten dargelegt (Bray & Popkin 1998, Prentice 1998, Hill et al. 2000, Schrauwen & Westerterp 2000, Astrup 2001, Jéquier & Bray 2002, Kris-Etherton et al. 2002, Bray 2003). Von anderen Autoren wurde diesem Ansatz widersprochen, da sie u. a. anzweifeln, dass der Sättigungseffekt allein auf das Nahrungsvolumen zurückzuführen ist (Willett 2002, Willett & Leibel 2002, Melanson et al. 2009).

Im Gegensatz zu einer fettreduzierten Ernährung gibt es auch Versuche, der Adipositas mit einer sehr fettreichen, ketogenen Kost entgegen zu wirken. Dabei wird die Energiezufuhr insgesamt durch eine drastische Einschränkung der Kohlenhydratzufuhr verringert. Bei der Atkins-Diät sind initial nur 20 g, später bis zu 50 g Kohlenhydrate pro Tag erlaubt, während Fett unbegrenzt verzehrt werden kann. Durch den Verzicht auf etwa 40 % der Energiezufuhr in Form von Kohlenhydraten wird diese Kost deutlich hypokalorisch. Dem bei einem vermehrten Fettabbau und limitierter Kohlenhydratzufuhr erhöhten Ketonkörpergehalt im Plasma wird zusätzlich eine appetithemmende Wirkung zugeschrieben (Atkins 1999). Zu Beginn einer solchen kohlenhydratarmen Kost kommt es wegen des Abbaus der Glykogenspeicher auch zu einer vermehrten Wasserausscheidung mit schnell einsetzendem Gewichtsverlust.

Unter metabolischen Aspekten ist wünschenswert, dass eine kohlenhydratarme Kost einen hohen Anteil an pflanzlichem Protein und ungesättigten Fettsäuren enthält. Eine kohlenhydratarme Kost mit einem hohen Anteil an tierischem Fett und Protein erhöhte das Risiko für die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität (Fung et al. 2010).

Die Versuche, bestimmten Fettsäuren besondere Wirkungen mit Relevanz für die Energiebilanz zuzuschreiben, sind bisher auf wenige Ansätze beschränkt (Krishnan & Cooper 2014). Nach der Zufuhr von MUFA beobachtete man eine geringere Sättigung und eine höhere Energiezufuhr als nach Zufuhr von PUFA und SFA (Lawton et al. 2000). In einer neueren Untersuchung fand man jedoch keine unterschiedlichen Effekte einer fettreichen Mahlzeit mit SFA, MUFA oder PUFA auf die postprandiale Sättigung (Strik et al. 2010). 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) bewirkten in Tierversuchen eine Verringerung des Körperfettgehalts (Park et al. 1999). Dieser Effekt war bei Tieren deutlicher als beim Menschen (McCrorie et al. 2011). Mittelkettige Triglyceride



(MCT) haben einen um etwa 10 % geringeren Energiegehalt und verursachen eine höhere postprandiale Thermogenese (9 % vs. 3 %) als langkettige Triglyceride. Diese in kurzzeitigen Versuchen nachgewiesenen Eigenschaften sprechen für einen geringeren energetischen Wirkungsgrad von MCT (Wolfram 2001).

### 4.3.2 Quantität und Qualität der Zufuhr von Nahrungsfett und -fettsäuren und primäre Prävention der Adipositas

Unter streng kontrollierten, experimentellen, isoenergetischen Bedingungen war die Energiebilanz von normalgewichtigen Personen bei einer Kost mit hohem Fett- oder hohem Kohlenhydratanteil gleich (Wolfram et al. 1985, Leibel et al. 1992 EK Ib). Daher kann ein Anstieg des Gewichts nur durch Veränderungen im Ernährungsverhalten mit Auswirkung auf die Energiezufuhr erklärt werden. Diese müssen nicht notwendigerweise nur auf das Fett zurückgeführt werden, sondern es können auch andere energieliefernde Nährstoffe daran beteiligt sein (s. Leitlinie zur Kohlenhydratzufuhr, DGE 2011).

Bei der Bewertung der Studien zur Bedeutung der Fettzufuhr für die Entwicklung einer Adipositas wird unterschieden zwischen Studien, die bei der Intervention eine gleiche Betreuung der Probandengruppen mit dem Ziel einer gleichbleibenden Energiezufuhr durchgeführt bzw. bei Beobachtungsstudien durch statistische Modellierung eine Energieadjustierung durchgeführt haben und Studien, die bei einer Intervention eine Veränderung der Energiezufuhr zugelassen (*ad libitum*) oder angestrebt haben bzw. bei Beobachtungsstudien durch fehlende Energieadjustierung eine solche Situation hergestellt haben.

Die Trennung des Fetteffektes vom Energieeffekt findet demnach in den epidemiologischen Beobachtungsstudien wie Kohortenstudien durch die Energieadjustierung statt, die statistisch eine isokalorische Situation bei der Analyse der Wirkung des Fettes herstellt. Dies ist gleichbedeutend mit einer Interventionsstudie, die unter isokalorischen Bedingungen durchgeführt wurde. Ebenso kann aber auch in Interventionsstudien, die unter *ad libitum*-Bedingungen durchgeführt wurden, durch statistische Modellierung der Wirkung der Energie eine isoenergetische Situation nachgestellt werden. Auch die nach diesem Prinzip ausgewerteten Studien werden in dieser Leitlinie als isokalorisch eingestuft. Bei der Energieadjustierung wird also der Effekt der Energiezufuhr eliminiert, während er bei der Bewertung von *ad libitum*-Studien zum Tragen kommt und die höhere Energiedichte von Fett widerspiegelt.

#### 4.3.2.1 Gesamtfett

##### *Interventionsstudien mit Energiekontrolle (energieadjustiert)*

Die im Folgenden zitierten Interventionsstudien von *Sheppard* et al. 1991 und *Donnelly* et al. 2008 wurden unter *ad libitum*-Bedingungen durchgeführt, allerdings wurde durch statistische Modellierung eine isoenergetische Situation nachgestellt.

In der *Women's Health Trial Feasibility Study* führte eine Intervention (n = 171) mit einer fettarmen Kost (21 En% Fett) parallel zu einer Kontrollgruppe (n = 105) mit üblicher Kost

(38 En% Fett) nach 1 Jahr zu einem Gewichtsverlust von 3 kg und nach 2 Jahren von 1,9 kg bei nahezu konstantem Gewicht (-0,4 kg) in der Kontrollgruppe. Pro 1 En% niedrigerem Fettanteil in der Nahrung wurde ein um 0,1 kg bis 0,25 kg geringeres Körpergewicht beobachtet. Dabei war der Gewichtsverlust enger mit dem Fettanteil an der Energie als mit der Änderung der gesamten Energiezufuhr assoziiert (Sheppard et al. 1991, EK Ib).

In der Studie von *Donnelly* et al. (2008, EK Ib) an 260 Erwachsenen sollte durch eine Fettreduktion einem Gewichtsanstieg vorgebeugt werden. Eine fettreiche Ernährung (40 En%) bewirkte nach 12 Wochen einen signifikanten Gewichtsanstieg von 1 kg ( $p < 0,0366$ ), eine fettarme (20 En%) Ernährung hingegen bewirkte keinen signifikanten Gewichtsanstieg. Nach Adjustierung für die Energiezufuhr waren die Unterschiede nicht mehr signifikant. In dieser Studie war der Gewichtsanstieg eine Funktion der Energiezufuhr und nicht des Anteils von Fett an der Energie.

#### *Beobachtungsstudien (Kohortenstudien) mit Energiekontrolle (energieadjustiert)*

In einer schwedischen Studie mit 308 Frauen war eine erhöhte Fettzufuhr im Verlauf von 6 Jahren nur bei Frauen mit einem übergewichtigen Elternteil mit einem Anstieg des Körpergewichts assoziiert ( $p = 0,003$ ) (Heitmann et al. 1995, EK IIb). In einer Kohorte von 19 478 Männern im Alter zwischen 40 und 70 Jahren war während einer Beobachtungszeit von 4 Jahren neben anderen Faktoren wie z. B. Zwischenmahlzeiten die Fettzufuhr signifikant ( $p < 0,003$ ) positiv mit der Gewichtszunahme assoziiert. Pro Anstieg der Fettzufuhr um 10 g pro Tag wurde ein durchschnittlicher Gewichtsanstieg um 100 g beobachtet (Coakley et al. 1998, EK IIb). In einer prospektiven Kohortenstudie über 14 Jahre mit 782 Erwachsenen bestand eine signifikant positive Assoziation ( $p < 0,0103$ ) zwischen En% Fett in der Nahrung und einer Gewichtszunahme, bei Frauen deutlicher als bei Männern (Mosca et al. 2004, EK IIb).

In einer großen prospektiven Kohortenstudie (*Nurses' Health Study*) mit 31 940 Frauen bestand nach 8 Jahren eine positive Assoziation zwischen der Gewichtszunahme und der Zufuhr von tierischem Fett, nicht aber von Gesamtfett (Colditz et al. 1990, EK IIb). In der gleichen Studie ergab die Beobachtung von 41 518 Frauen über 8 Jahre eine schwache positive Assoziation ( $\beta = 0,11$ ) zwischen der Gesamtfettzufuhr und einem Anstieg des Körpergewichts. Die Beziehung zwischen tierischem Fett und der Gewichtszunahme war stärker als die Beziehung zwischen der Gesamtfettzufuhr und der Gewichtszunahme. Bei Übergewichtigen war die Beziehung zwischen tierischem Fett und Gewichtsanstieg deutlicher ausgeprägt als bei Normalgewichtigen (Field et al. 2007, EK IIb).

Eine Meta-Analyse von 4 energieadjustierten Kohortenstudien ergab weder bei Männern noch bei Frauen eine signifikante Assoziation zwischen dem Fettanteil an der Energiezufuhr und der Zunahme des Körpergewichts (Summerbell et al. 2009, EK IIa).

Im Rahmen einer langfristigen (6 Jahre) prospektiven Studie mit 361 Frauen wurde bei einem Subkollektiv von 57 Frauen ohne nennenswerte körperliche Aktivität bei einer fettreicheren ( $\geq 38,5$  En% Fett) Ernährung im Vergleich zu einer fettärmeren ( $< 38,5$  En% Fett) ein um 3,2 kg signifikant ( $p = 0,03$ ) höheres Körpergewicht beobachtet. Nach

Adjustierung für die Energiezufuhr war der Unterschied nicht mehr signifikant ( $p = 0,06$ ). Die Frauen mit höherer körperlicher Aktivität zeigten diesen Unterschied im Körpergewicht in Abhängigkeit von der Fettzufuhr nicht (Lissner et al. 1997, EK IIb).

In einer älteren Kohortenstudie mit 465 Männern und Frauen über einen Zeitraum von 4 Jahren war keiner der energieliefernden Nährstoffe mit einem Anstieg des Körpergewichts assoziiert (Parker et al. 1997, EK IIb). In 6 Kohorten der prospektiven EPIC-Studie mit 89 432 Teilnehmenden bestand über 3,7 bis 10 Jahre keine Assoziation zwischen Nahrungsfett (energieadjustierte Menge und En%) und dem Körpergewicht. Allerdings wurden signifikante Assoziationen zwischen Fettzufuhr und BMI (Männer:  $p = 0,0026$ ; Frauen:  $p = 0,008$ ) festgestellt. Diese waren aber nicht in allen nationalen Kohorten konsistent zu beobachten (Forouhi et al. 2009, EK IIb). Eine fettärmere Ernährung (34,4 En% Fett) im Vergleich zu einer fettreicheren (39,7 En% Fett) war in der SUN<sup>1</sup>-Kohorte mit 4 556 Teilnehmenden über eine Beobachtungszeit von mehr als 2 Jahren mit einem geringeren Gewichtsanstieg assoziiert, der Unterschied war aber nach Adjustierungen nicht mehr signifikant (Sánchez-Villegas et al. 2006, EK IIb). In der dänischen Kohorte der *European Youth Heart Study* mit 384 Kindern im Alter von 9 Jahren konnte über 6 Jahre Beobachtungszeit keine Beziehung zwischen der Fettzufuhr und einer Gewichtsänderung festgestellt werden (Brixval et al. 2009, EK IIb).

*Unter Beachtung der Energiezufuhr besteht eine **wahrscheinliche** Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang zwischen Fettzufuhr und Adipositasrisiko. Dies ergeben sowohl die Interventions- als auch Kohortenstudien.*

##### *Interventionsstudien ohne Energiekontrolle (ad libitum)*

Eine Reihe von kontrollierten, randomisierten Interventionsstudien untersuchte den Einfluss einer Reduktion des Fettgehalts der Nahrung auf andere chronische Krankheiten. Die Veränderungen des Körpergewichts in diesen Studien sind für Fragen der primären Prävention der Adipositas wertvoll, da für diese Personen die chronische Krankheit und nicht das Körpergewicht im Vordergrund steht. In diesen Studien spielte auch die Kontrolle der Energiezufuhr nur eine untergeordnete Rolle.

In einer größeren Meta-Analyse wurden 37 kontrollierte Interventionsstudien mit 1 bis 48 Monaten Dauer und 11 586 Teilnehmenden ausgewertet, die primär die Wirkung der *Step I-* und *Step II-*Diäten des *National Cholesterol Education Program* (NCEP) der USA auf kardiovaskuläre Risikofaktoren untersucht hatten. Bei etwa einem Fünftel dieser Studien war auch das Körpergewicht eine Zielgröße. Es bestand eine signifikante Beziehung ( $r = 0,46$ ,  $p < 0,001$ ) zwischen dem Fettanteil in der Nahrung und der Entwicklung des Körpergewichts, wobei die Reduktion des Fettanteils an der Gesamtenergie um 1 Prozentpunkt einer Abnahme des Körpergewichts um 0,28 kg ( $p < 0,0001$ ) entsprach. Demnach wird eine fettreduzierte Kost umso wirksamer sein, je höher der Fettgehalt in der vorherigen Ernährung war. Die Gewichtsreduktion wurde auf eine spontan geringere Energiezufuhr bei

---

<sup>1</sup> SUN = Seguimiento Universidad de Navarra

fettreduzierter Ernährung zurückgeführt, was durch eine signifikante Korrelation zwischen Gewichtsverlust und spontaner Verringerung der Energiezufuhr ( $r = 0,54$ ,  $p < 0,001$ ) und deren signifikanter Korrelation mit der Verringerung des Nahrungsfetts ( $r = 0,47$ ,  $p < 0,001$ ) belegt werden konnte. Während in den Interventionsstudien 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. Die Gewichtsabnahmen waren signifikant unterschiedlich ( $p < 0,0001$ ). Erhöhte körperliche Aktivität verstärkte die Gewichtsabnahme durch fettreduzierte Diät und konnte 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 (Yu-Poth et al. 1999, EK Ia).

In einer anderen Meta-Analyse wurden 16 Interventionsstudien mit 1 728 Teilnehmenden und 2 bis 12 Monaten Dauer ausgewertet. Die fettarme (3,5 En% bis 24 En%) *ad libitum*-Ernährung führte im Vergleich zu den Kontrollgruppen mit höherem Fettanteil in der Nahrung zu einem größeren Gewichtsverlust von 2,4 kg ( $p < 0,0001$ ), d. h., pro 1 En% niedrigerem Fettanteil in der Nahrung kam es zu einem Gewichtsabfall von 0,37 kg. Bei einem kleinen Teil der Studien dieser Meta-Analyse wurde allerdings eine Gewichtsabnahme angestrebt. Ein Ausschluss solcher Studien bei der Auswertung änderte das Ergebnis nicht wesentlich (Astrup et al. 2000a, EK Ia). Eine weitere meta-analytische Auswertung eines nahezu identischen Studiensatzes bestätigte diese Ergebnisse (Astrup et al. 2000b, EK Ia).

In den Meta-Analysen von Yu-Poth et al. (1999, EK Ia) und Astrup et al. (2000a, 2000b, EK Ia) sind allerdings auch vereinzelt Studien mit geplantem Energiedefizit und der Zielgröße Körpergewicht enthalten, durch die das Ausmaß der Gewichtsreduktion bei einer Ernährung mit geringerem Fettanteil etwas überschätzt sein könnte.

In einer neueren großen Meta-Analyse wurden 33 Interventionsstudien mit 57 735 Teilnehmenden und einer Studiendauer von 6 Monaten bis 8 Jahren ausgewertet. Die fettärmere Ernährung führte im Vergleich zu einer Ernährung mit üblichem Fettgehalt am Ende der jeweiligen Versuchsperiode zu einem im Durchschnitt um 1,57 kg geringeren Körpergewicht ( $p < 0,001$ ), d. h., pro 1 En% niedrigerem Fettanteil in der Nahrung wurde ein um 0,19 kg geringeres Körpergewicht beobachtet. Dabei ging eine größere Reduktion des Fettanteils auch mit einem größeren Gewichtsverlust einher als eine geringere Reduktion des Fettanteils. Wichtig war bei dieser Meta-Analyse, dass Studien mit dem erklärten Ziel einer Gewichtsreduktion ausgeschlossen waren und auf eine gleiche Intensität der Betreuung und Kontrolle bei den Versuchs- und den Kontrollpersonen geachtet wurde (Hooper et al. 2012a, EK Ia). In einem Cochrane Review der gleichen Arbeitsgruppe wurde für eine fettreduzierte Kost im Vergleich zu üblicher Kost ein signifikant niedrigeres Körpergewicht festgestellt (RR = -0,83; 95 % CI -1,37; -0,30), bezüglich dem BMI lag das RR bei -0,47 (95 % CI -0,72; -0,23) (Hooper et al. 2012b, EK Ia).

Eine Intervention mit der Zielgröße Mammadysplasie an 29 normalgewichtigen Frauen führte mit fettreduzierter *ad libitum*-Ernährung (26 En% Fett) nach 6 Monaten zu einem signifikant niedrigeren Körpergewicht, während in der Kontrollgruppe (36 En% Fett) das Gewicht gleich

blieb. Nach einem Jahr war der Gewichtsabfall allerdings nicht mehr signifikant verschieden (Lee-Han et al. 1988, EK Ib). In einer isokalorisch angelegten Interventionsstudie mit 548 Teilnehmenden über 24 Wochen führte eine fettärmere Ernährung (28 En% Fett) im Vergleich zu einer fettreicheren Ernährung (38 En% Fett) zu einer Gewichtsabnahme um 1,1 % ( $p < 0,001$ ). Diese Gewichtsabnahme korrelierte mit einer reduzierten Energiezufuhr ( $p < 0,001$ ) der Teilnehmenden in der Gruppe mit der fettärmeren Ernährung, die sich nicht streng genug an die diätetischen (isokalorischen) Vorgaben hielten (Jebb et al. 2010, EK Ib).

##### *Beobachtungsstudien (Kohortenstudien) ohne Energieadjustierung*

Heute wird in der Regel bei der statistischen Modellierung des Fetteffektes die Energie als separate Variable berücksichtigt. Trotzdem gibt es in der Literatur noch Studien, die Risikoschätzungen für das Fett bei der Entwicklung der Adipositas ohne Energieadjustierung in ihren Tabellen aufgeführt haben. Diese Informationen werden nachfolgend dargestellt.

In einer großen prospektiven Studie ( $n = 12\,669$ ) 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 bei den Männern nicht nachweisbar (Rissanen et al. 1991, EK II b).

In der *Pound of Prevention Study* mit 1 044 Männern und Frauen und jährlichen Messungen von Körpergewicht, Ernährungs- und Aktivitätsverhalten über 3 Jahre bestand eine positive Korrelation zwischen Fett in der Nahrung (absolut und prozentual) und einer Gewichtszunahme (Sherwood et al. 2000, EK IIb).

In der *Quebec Family-Study* wurden 248 Teilnehmende 6 Jahre lang beobachtet. Personen, die einen geringeren Fettanteil und weniger fettreiche Lebensmittel verzehrten, allerdings eine Tendenz zu einer höheren Ballaststoffzufuhr (1,1 g Ballaststoffe pro 1 000 kcal mehr) aufwiesen, zeigten im Verlauf spontan eine geringere Energiezufuhr und einen signifikant ( $p < 0,05$ ) geringeren Anstieg des Körpergewichts, des Körperfettgehalts und der Hautfaltendicke (Drapeau et al. 2004, EK IIb). In einer Kohorte von 879 Kindern und Jugendlichen (*Viva la Familia Study*) bestand eine positive Assoziation zwischen dem Fettanteil an der Energiezufuhr und der Gewichtszunahme. Diese Beziehung war bei den übergewichtigen Kindern deutlicher ausgeprägt (Butte et al. 2007, EK IIb).

*Die Ergebnisse der ad libitum-Interventionsstudien sowie der Kohortenstudien ohne Energieadjustierung sprechen mit **wahrscheinlicher** Evidenz für einen positiven Zusammenhang zwischen dem Anteil von Fett in der Nahrung und dem Adipositasrisiko.*

Bei mehreren der o. g. Studien zum Einfluss der Fettmenge in der Nahrung auf das Körpergewicht wurde zusätzlich der Einfluss bestimmter Fettsäuren, also auch die Qualität des Nahrungsfettes, untersucht. Im Folgenden werden die Ergebnisse in Bezug auf einzelne Fettsäuren dargelegt, für zusätzliche Informationen zur jeweiligen Studie wird auf die Kurzbeschreibung dieser Studien in diesem Abschnitt (4.3.2.1) verwiesen.

#### 4.3.2.2 Gesättigte Fettsäuren

##### *Studie(n) mit Energieadjustierung*

Eine die Entstehung von Übergewicht begünstigende Wirkung einer hohen Zufuhr von SFA konnte in der Kohortenstudie von *Field et al.* 2007 (EK IIb) beobachtet werden. In den Kohorten der EPIC-Studie bestand bei Frauen eine geringe, inverse Assoziation zwischen der Zufuhr von SFA und dem Körpergewicht, bei Männern nicht (Forouhi et al. 2009, EK IIb). In der Heidelberg-Kohorte der EPIC-Studie wurden bei 7 640 normalgewichtigen Männern und Frauen und 6,5 Jahren Nachbeobachtung auch einzelne SFA untersucht. In dieser Studie war die Zufuhr von Stearinsäure (18:0) bei den Männern ( $p < 0,03$ ) und den Frauen ( $p < 0,01$ ) signifikant linear mit einem Gewichtsanstieg assoziiert, die Zufuhr von Palmitinsäure (16:0) aber nicht (Nimptsch et al. 2010, EK IIb).

*Für einen Zusammenhang des Anteils von SFA in der Nahrung mit der primären Prävention der Adipositas ist die Evidenz bei Studien mit Energieadjustierung **unzureichend**.*

##### *Studie(n) ohne Energieadjustierung*

In der Interventionsstudie von *Bo et al.* (2008, EK Ic) wurde eine positive Assoziation zwischen der SFA-Zufuhr und der Gewichtszunahme beobachtet. In der Kohortenstudie von *Butte et al.* (2007, EK IIb) jedoch nicht.

*Für einen Zusammenhang des Anteils von SFA in der Nahrung mit der primären Prävention der Adipositas ist die Evidenz bei Studien ohne Energieadjustierung **unzureichend**.*

#### 4.3.2.3 Einfach ungesättigte Fettsäuren

##### *Studie(n) mit Energieadjustierung*

Bei isoenergetischer Ernährung war eine MUFA-reiche Kost gegenüber einer SFA-reichen Kost im Rahmen einer Intervention bei 162 Gesunden mit Erhöhung des Fettanteils von 33 % auf 37 % der Energie nach 3 Monaten nicht mit Unterschieden im BMI verbunden (Vessby et al. 2001, EK Ib).

Ein höherer Verzehr von Olivenöl bzw. Ölsäure war in 2 Kohortenstudien nicht mit einem Gewichtsanstieg verbunden (Bes-Rastrollo et al. 2006, Field et al. 2007, EK IIb). In 6 Kohorten der EPIC-Studie bestand keine Assoziation zwischen der Höhe der MUFA-Zufuhr und Änderungen des Körpergewichts (Forouhi et al. 2009, EK IIb). In der Heidelberg-Kohorte der EPIC-Studie war die Zufuhr von Ölsäure im linearen Modell nicht mit Körpergewichtsänderungen assoziiert. Im multi-nomialen Modell bestand für Frauen mit geringer Gewichtszunahme ( $p = 0,02$ ) und für Männer mit großer Gewichtszunahme ( $p = 0,04$ ) mit zunehmender Ölsäurezufuhr ein signifikant verringertes Risiko für Gewichtszunahme (Nimptsch et al. 2010, EK IIb). In einer spanischen Kohorte ( $n = 340$ ) war nach 6 Jahren bei Verzehr von Sonnenblumenöl das Risiko für Übergewicht 2,3-mal höher ( $p < 0,03$ ) als bei Verzehr von Olivenöl (Soriguer et al. 2009, EK IIb).

*Für eine primäre Prävention der Adipositas durch eine Ernährung mit einem erhöhten Anteil von MUFA besteht in Studien mit Energieadjustierung mit **möglicher** Evidenz kein Zusammenhang.*

*Studie(n) ohne Energieadjustierung*

In einer Meta-Analyse von *Schwingshackl* et al. (2011, EK Ia) beruhte der signifikante Unterschied im durchschnittlichen Körpergewicht bei 7 Studien, die eine MUFA-reiche Diät mit einer MUFA-armen Diät verglichen, nur auf dem großen signifikanten Unterschied in einer einzigen Studie, bei der die erhöhte Zufuhr von MUFA in Form von Mandeln erfolgte. Die Bioverfügbarkeit von Öl aus Nüssen ist begrenzt, weshalb in diesem Fall das Ergebnis eines geringeren Körpergewichts weniger auf der Zufuhr von MUFA als vielmehr auf einem Energiedefizit beruhen dürfte.

In der isokalorisch angelegten RISCK-Studie<sup>2</sup> war eine Ernährung mit niedrigem Fettgehalt im Vergleich zu einer Ernährung mit hohem Gehalt an MUFA mit einer Abnahme des Körpergewichts verbunden. Die Gewichtsabnahme korrelierte mit einer reduzierten Energiezufuhr bei den Teilnehmenden in der Gruppe mit niedrigem Fettgehalt, die sich nicht streng genug an die diätetischen (isokalorischen) Anweisungen hielten (Jebb et al. 2010, EK Ib).

In einem Cross-over-Vergleich von fettarmer (20 En% Fett, dabei 8 En% MUFA) mit fett- und MUFA-reicher (40 En% Fett, dabei 26 En% MUFA) *ad libitum*-Ernährung von je 6 Wochen Dauer bei 11 Personen bewirkte die fettarme Ernährung einen signifikanten Gewichtsabfall von 1,53 kg (+/- 1,21 kg), die fett- und MUFA-reiche Ernährung dagegen nicht (Gerhard et al. 2004, EK Ib).

In der *Viva la Familia Study* war eine höhere Zufuhr von MUFA mit einem Gewichtsanstieg assoziiert ( $p < 0,05$ ) (Butte et al. 2007, EK IIb).

*Für eine primäre Prävention der Adipositas durch eine Ernährung mit einem erhöhten Anteil von MUFA besteht in Studien ohne Energieadjustierung eine **unzureichende** Evidenz.*

#### 4.3.2.4 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren

##### a) Mehrfach ungesättigte Fettsäuren gesamt

*Studie(n) mit Energieadjustierung*

In einer Auswertung der *Nurses' Health Study* war die Zufuhr von PUFA nicht mit einem Gewichtsanstieg assoziiert (Field et al. 2007, EK IIb). In der Heidelberg-Kohorte der EPIC-Studie war die Zufuhr von Linol- und Arachidonsäure bei Frauen im linearen Modell signifikant mit einem Anstieg des Körpergewichts assoziiert ( $p = 0,00$  bzw.  $p = 0,02$ ). Auch im multi-nomialen Modell war die höhere Zufuhr von Linolsäure bei Frauen signifikant mit einer Gewichtszunahme assoziiert, bei der Arachidonsäure allerdings nur bei Frauen mit

---

<sup>2</sup> RISCK-Studie: Der Name der Studie setzt sich aus den Anfangsbuchstaben der teilnehmenden Studienzentren zusammen. Diese sind Reading, Imperia, Surrey, Cambridge und Kings.

geringer Gewichtszunahme ( $p = 0,01$ ). Bei den Männern bestand im linearen Modell für die höhere Zufuhr von Arachidonsäure ( $p = 0,01$ ), nicht aber für die höhere Zufuhr von Linolsäure, ein signifikanter positiver Zusammenhang mit einer Gewichtszunahme. Die höhere Zufuhr von Linolsäure war im multi-nomialen Modell bei Männern mit großer Gewichtszunahme mit einem Anstieg des Körpergewichts assoziiert ( $p = 0,03$ ); für die Höhe der Zufuhr von Arachidonsäure bestanden im multi-nomialen Modell keine signifikanten Zusammenhänge (Nimptsch et al. 2010, EK IIb). In den Kohorten der EPIC-Studie bestand keine Assoziation der PUFA-Zufuhr mit einem Anstieg des Körpergewichts (Forouhi et al. 2009, EK IIb).

*Für eine primäre Prävention der Adipositas durch eine Ernährung mit einem moderaten Anteil von PUFA besteht basierend auf Studien mit Energieadjustierung und einer Biomarkerstudie bei den Frauen eine **mögliche** Evidenz für eine positive Assoziation, bei den Männern eine **mögliche** Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang.*

#### **b) n-6 Fettsäuren**

##### *Studie(n) ohne Energieadjustierung*

In der *Viva la Familia Study* waren die En% aus n-6 Fettsäuren positiv mit einer Gewichtszunahme assoziiert ( $p < 0,05$ ) (Butte et al. 2007, EK IIb).

##### *Biomarkerstudie*

In der dänischen *Diet, Cancer and Health*-Kohorte (über 27 000 Männer und über 29 000 Frauen im Alter von 50–64 Jahren) wurde nach einer medianen Beobachtungszeit von 5,4 Jahren im Fettgewebe von 1 100 Frauen und Männern eine positive Assoziation eines Fettsäurenmusters mit einem hohen Gehalt an n-6 Fettsäuren mit dem Körpergewicht ( $p = 0,036$ ) und dem Taillenumfang ( $p = 0,023$ ) bei den Frauen, nicht aber bei den Männern, festgestellt (Dahm et al. 2011, EK IIb)

*Für einen Zusammenhang des Anteils von n-6 Fettsäuren in der Nahrung mit der primären Prävention der Adipositas ist die Evidenz basierend auf Studien ohne Energieadjustierung und einer Biomarkerstudie **unzureichend**.*

#### **c) n-3 Fettsäuren**

##### *Studie(n) mit Energieadjustierung*

In der Heidelberg-Kohorte der EPIC-Studie bestand sowohl bei Frauen als auch bei Männern kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe der Zufuhr von ALA sowie EPA und DHA und einem Anstieg des Körpergewichts (Nimptsch et al. 2010, EK IIb).

##### *Studie(n) ohne Energieadjustierung*

In der *Viva la Familia Study* war der Anteil von n-3 Fettsäuren an der Energiezufuhr positiv mit einer Gewichtszunahme assoziiert ( $p < 0,05$ ) (Butte et al. 2007, EK IIb).



#### *Biomarkerstudie*

In einer Analyse von Biomarkern im Rahmen der EPIC-Studie (1 998 Männer und Frauen über 4,9 Jahre beobachtet) war der Anteil der langkettigen n-3 Fettsäuren in den Plasmaphospholipiden nicht mit Veränderungen des Körpergewichts assoziiert (Jakobsen et al. 2011, EK IIb).

*Für eine primäre Prävention der Adipositas durch eine Ernährung mit einem erhöhten Anteil von n-3 Fettsäuren ist die Evidenz sowohl bei Studien mit als auch ohne Energieadjustierung und auf der Basis einer Biomarkerstudie **unzureichend**.*

#### **4.3.2.5 trans-Fettsäuren**

##### *Studie(n) mit Energieadjustierung*

In der *Nurses' Health Study* fand sich bei Frauen eine positive Assoziation zwischen der Zufuhr von trans-Fettsäuren und einer Gewichtszunahme (Colditz et al. 1990, EK IIb), was sich in einer späteren Auswertung der *Nurses' Health Study* bestätigte (Field et al. 2007, EK IIb).

##### *Biomarkerstudie*

In der dänischen *Diet, Cancer and Health*-Kohorte (über 27 000 Männer und über 29 000 Frauen im Alter von 50–64 Jahren) wurde im Fettgewebe von 1 100 Frauen und Männern eine positive Assoziation zwischen einem Fettsäuremuster mit hohem Gehalt an trans-Fettsäuren und dem Körpergewicht ( $p = 0,037$ ) bzw. Taillenumfang ( $p = 0,014$ ) bei Frauen festgestellt (Dahm et al. 2011, EK IIb).

*Für eine primäre Prävention der Adipositas durch eine Ernährung mit einem reduzierten Anteil von trans-Fettsäuren ist die Evidenz auf der Basis von Studien mit Energieadjustierung und einer Biomarkerstudie **möglich**.*

##### *Studie(n) ohne Energieadjustierung*

In der *Viva la Familia Study* wurde keine Assoziation zwischen der Zufuhr von trans-Fettsäuren und dem Körpergewicht festgestellt (Butte et al. 2007, EK IIb).

*Für eine primäre Prävention der Adipositas durch eine Ernährung mit reduziertem Anteil von trans-Fettsäuren ist die Evidenz auf der Basis von Studien ohne Energieadjustierung **unzureichend**.*

#### **4.3.2.6 Sonstiges**

##### **Konjugierte Linolsäuren (CLA)**

Eine Meta-Analyse von insgesamt 18 Interventionsstudien zur Wirkung von CLA auf die Körperfettmasse von normal- und übergewichtigen Personen ergab, dass mit einer mittleren Dosis von 3,2 g CLA pro Tag als Supplement die Fettmasse um 0,05 kg pro Woche ( $p < 0,001$ ) reduziert werden konnte. Die einzelnen Studien erfolgten mit Supplementen und hatten in aller Regel nur eine Dauer von maximal 12 Wochen, nur eine

einzigste erreichte eine Dauer von 2 Jahren, im zweiten Jahr allerdings ohne Placebokontrolle. Die Abnahme der Körperfettmasse verlief in den ersten 6 Monaten annähernd linear (Whigham et al. 2007, EK Ia). Derzeit sind keine Aussagen zu den Chancen und Risiken einer Langzeitverabreichung von CLA möglich.

*Für eine praktisch wenig bedeutende Abnahme der Körperfettmasse durch eine kurzfristige Supplementation mit CLA ist die Evidenz **überzeugend**.*

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

#### **Mittelkettige Triglyceride (MCT)**

##### *Studie(n) mit Energieadjustierung*

Bei 24 Männern mit einem BMI von 28 führte in einer Interventionsstudie eine isokalorische Kost mit 40 En% Fett (65 % davon MCT) zu einer Steigerung des Energieumsatzes und der Fettoxidation und nach 4 Wochen zu einer Gewichtsreduktion, zu einer mit Magnetresonanztomograph gemessenen signifikanten Abnahme des gesamten (0,83 kg,  $p < 0,05$ ) und des subkutanen (-0,54 kg,  $p < 0,05$ ) Fettgewebes und des Fettgewebes der oberen Körperhälfte (-0,67 kg,  $p < 0,05$ ). Nach 4 Wochen Kontrollkost mit ebenfalls 40 En% Fett (davon 75 % Olivenöl) bestanden diese signifikanten Unterschiede in den genannten Parametern im Vergleich zur Ausgangssituation nicht (St-Onge et al. 2003, EK Ib). Die eingangs (s. 4.3.1) geschilderten Vorteile hinsichtlich der Energiebilanz waren allerdings durch Adaptionsmechanismen bereits in der 2. bis 4. Woche der Anwendung nicht mehr nachweisbar (Papamandjaris et al. 1999, Krotkiewski 2001, EK Ib). Da MCT in größeren Mengen ( $> 60$  g/Tag) zu Unverträglichkeiten führen, können durch die Verwendung von MCT maximal 80 kcal bis 120 kcal pro Tag eingespart werden. Langfristige Interventionsstudien konnten nicht identifiziert werden.

*Für eine vorübergehende Abnahme der Körperfettmasse durch eine kurzfristige Supplementation mit MCT ist die Evidenz **unzureichend**.*

*Für die langfristige Wirksamkeit von MCT bei der primären Prävention der Adipositas ist die Evidenz auf der Basis von Studien mit Energieadjustierung **unzureichend**.*

#### **4.3.3 Quantität und Qualität der Zufuhr von Nahrungsfett und -fettsäuren und sekundäre Prävention der Adipositas**

Ziel der Ernährungs- und Lebensstiltherapie der Adipositas ist die Reduktion des Körpergewichts, möglichst in den Normalbereich, um das Risiko für die eingangs (s. 4.1) geschilderten Folgen der Adipositas zu senken.

Für die notwendige negative Energiebilanz kommen gemäß der neuen Leitlinie der Deutschen Adipositas-Gesellschaft (DAG) sowohl eine Reduktion des Fettverzehrs, eine Reduktion des Kohlenhydratverzehrs als auch eine Reduktion des Fett- und Kohlenhydratverzehrs in Frage (DAG et al. 2014).

Eine neue Meta-Analyse von 48 Interventionsstudien an übergewichtigen Erwachsenen mit bis zu 12 Monaten Dauer ergab sowohl mit fettarmen wie auch mit kohlenhydratarmen Reduktionsdiäten signifikante Gewichtsabnahmen mit geringen Erfolgsunterschieden zwischen diesen Diäten (Johnston et al. 2014). In einer weiteren Meta-Analyse von 26 Interventionsstudien erwies sich auch keine der zur Gewichtsreduktion bei Übergewichtigen erfolgreich eingesetzten Diäten (*Atkins, Weight Watchers, Zone*) hinsichtlich Wirksamkeit bzw. Nachhaltigkeit des Erfolges als eindeutig überlegen (Atallah et al. 2014). Während also bei der primären Prävention ohne Kontrolle der Energiezufuhr die Menge des Nahrungsfetts zu beachten ist (s. 4.3.2.1), spielt bei der sekundären Prävention mit Energiekontrolle in Form einer hypokalorischen Diät die Art des Energieträgers keine entscheidende Rolle.

Extrem einseitige Ernährungsformen sollten wegen hoher medizinischer Risiken und fehlender Langzeiterfolge nicht empfohlen werden (DAG et al. 2014). Die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit einer fettreichen Ernährung wurde in korrekt durchgeführten Studien mit einer Dauer von über einem Jahr nicht bewiesen (Hill et al. 2000, Astrup et al. 2004, Hauner 2005).

Zusätzlich zu einem erhöhten Risiko für die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität bei einem hohen Anteil an tierischem Fett und Protein (Fung et al. 2010) birgt eine sehr fettreiche isoenergetische Kost weitere metabolische Risiken. Sehr fettreiche (55 En% Fett) isoenergetische Ernährung bewirkte bereits nach 1 Woche einen Anstieg (+17 %,  $p < 0,047$ ) des Fettgehalts der Leber (van Herpen et al. 2011). Eine hyperkalorische Ernährung reich an gesättigten Fettsäuren führte zu einem Anstieg des viszeralen Fettgewebes, z. B. des Fettgehalts der Leber, und eine hyperkalorische Ernährung reich an mehrfach ungesättigten Fettsäuren (65 % Linolsäure) zu einer Zunahme von fettarmem Gewebe (Rosqvist et al. 2014). Sehr fettreiche isoenergetische Ernährung (60 En% Fett) in Verbindung mit proteinreicher (34 En% Protein) und kohlenhydratarmer (6 En% Kohlenhydrate) Ernährung führte zu erhöhter Säurelast mit vermehrter Calciumausscheidung im Urin und den möglichen Risiken von Nierensteinen und Osteoporose (Reddy et al. 2002).

Der initiale Einsatz einer fettreichen Reduktionsdiät würde nach Erreichen des Zielgewichts eine Umschulung des Patienten auf eine fettmoderate Ernährung zur Prävention eines erneuten Gewichtsanstiegs erfordern (Leser et al. 2002, Due et al. 2008), denn nach der neuen Leitlinie der DAG sollten die Patienten darauf hingewiesen werden, dass nach erfolgreicher Gewichtsabnahme eine fettreduzierte Kost besser als eine fettreiche Kost geeignet ist, einen Wiederanstieg des Körpergewichts zu verhindern (DAG et al. 2014). Grundsätzlich ist es aber möglich, nach einer Gewichtsabnahme mit einer kohlenhydratarmen Kost das neue Gewicht mit einer fettreichen Kost unter strikter Kontrolle der Energiezufuhr zu halten (Phelan et al. 2007).

Dass eine niedrige Energiezufuhr mit einem niedrigen Fettverzehr sowie intensiver körperlicher Aktivität einen Wiederanstieg des Körpergewichts verhindert, zeigen Daten des US-amerikanischen *National Weight Control Registry* (Klem et al. 1997, Phelan et al. 2006). Bestätigt wird dies durch eine dänische Interventionsstudie (Toubro & Astrup 1997).

Die Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) empfiehlt einen sparsamen Umgang mit fett- und zuckerreichen Lebensmitteln und einen Anteil von 30 En% Fett in der Nahrung (AGA 2012). Das *Institut for Clinical Systems Improvement* (ICSI) empfiehlt für Erwachsene pro Tag 5 Portionen Gemüse und Obst sowie Vollkornprodukte, um eine tägliche Zufuhr von 20 g bis 35 g Ballaststoffen und einen Fettanteil von 30 En% in der Nahrung zu erreichen (ICSI 2011). Fachgesellschaften und Gesundheitsorganisationen weltweit empfehlen die Reduktion der Energiedichte zur Gewichtskontrolle sowohl für Erwachsene als auch für Kinder (WHO 2003, WCRF 2007, Centers for Disease Control and Prevention 2008a, Centers for Disease Control and Prevention 2008b, USDA 2010, ESPGHAN Committee on Nutrition et al. 2011).

Die DGE kommt ebenfalls zu dem Schluss, dass Maßnahmen zur Gewichtskontrolle die Energiedichte der Nahrung berücksichtigen sollten. Eine niedrigere Energiedichte der Nahrung erlaubt den Verzehr größerer Mengen von Lebensmitteln und damit einer stärkeren Sättigung bei reduzierter Energiezufuhr. Das kann helfen, die Compliance bei der Umsetzung von Ernährungsempfehlungen zu erhöhen (Bechthold 2014).

### 4.4 Unterscheiden sich Strategien zur Primärprävention der Adipositas von solchen zur Sekundärprävention (Ernährungstherapie)?

Zur primären Prävention der Adipositas muss die Energiebilanz ausgeglichen sein, was durch eine energieadjustierte Ernährung bzw. bei einer *ad libitum*-Ernährung durch moderaten Fettkonsum begünstigt wird. Für die Therapie der Adipositas muss hingegen eine negative Energiebilanz erzielt werden, was einerseits durch eine mäßig bis deutlich verminderte Energiezufuhr und andererseits durch eine erhöhte körperliche Aktivität erreicht wird. Für beide Strategien ist eine geringe Energiedichte der Nahrung mit moderatem Fettgehalt und viel Ballaststoffen günstig, weil dadurch mit größerem Nahrungsvolumen eine stärkere Sättigung bei geringer Energiezufuhr möglich ist.

Bei der Primärprävention der Adipositas steht die langfristige Stabilisierung eines normalen Körpergewichts im Vordergrund; daher sind in diesem Bereich nur langfristig durchführbare Maßnahmen sinnvoll. Meta-Analysen von langfristigen Interventionsstudien (Yu-Poth et al. 1999, Astrup et al. 2000a, Astrup et al. 2000b, Hooper et al. 2012a, Hooper et al. 2012b) haben die Wirksamkeit einer fettreduzierten Kost zur Gewichtsstabilisierung gezeigt. Die Compliance bei den Interventionsstudien zur Gewichtsreduktion kann Auskunft darüber geben, ob möglicherweise einige in der Sekundärprävention erfolgreiche Gewichtsreduktionsstrategien auch für die Primärprävention geeignet sind. Während einer Ernährungsintervention und in der anschließenden Nachbeobachtungszeit reduzierten Patienten mit einer guten Compliance ihr Gewicht erfolgreicher als Patienten mit schlechter Compliance (Swinburn et al. 2001). Diäten mit extremen Nährstoffrelationen hatten deutlich höhere Abbruchraten (bis zu 50 %) als Kostformen mit ausgeglichenen Nährstoffrelationen (McManus et al. 2001, Foster et al. 2003, Sondike et al. 2003, Dansinger et al. 2005). Mit weniger als 10 % erstaunlich gering waren die Abbruchraten bei den beiden mehrjährigen

Diabetespräventionsstudien mit moderat fettreduzierter Kost (< 30 En% Fett) und anderen Maßnahmen zur Lebensstiländerung (Tuomilehto et al. 2001, Knowler et al. 2002).

Zu berücksichtigen ist außerdem, dass durch eine Gewichtsreduktion der Energieverbrauch sinkt (Leibel et al. 1995) und ein Rückfall in alte Ernährungsgewohnheiten zwangsläufig eine erneute Gewichtszunahme verursacht. Die Ursache für eine schlechte Compliance liegt häufig auch in der unzureichenden Führung und Unterstützung des Patienten durch seinen Therapeuten und andere Personen seines Umfelds in der Folgezeit. Die Einbindung in eine Selbsthilfegruppe wirkt sich dagegen positiv aus (Perri et al. 1993). Menschen mit Adipositas sollten Gewichtsreduktionsprogramme angeboten werden, die sich an der individuellen Situation und den Therapiezielen orientieren (DAG et al. 2014). Die langfristige Sicherung eines Therapieerfolges im Sinne einer Gewichtsstabilisierung auf niedrigerem Niveau erfordert eine bewusste Ernährung mit moderater Fett- und erhöhter Ballaststoffzufuhr, erhöhter körperlicher Aktivität und wenigstens wöchentlicher Gewichtskontrolle (Klem et al. 1997). Die Strategie zur primären Prävention der Gewichtszunahme bei *ad libitum*-Ernährung folgt den gleichen Prinzipien.

### 4.5 Bewertung der Evidenz für die Fettzufuhr zur Primärprävention der Adipositas

*Unter Beachtung der Energiezufuhr besteht eine **wahrscheinliche** Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang zwischen Fettzufuhr und Adipositasrisiko. Dies ergeben sowohl die Interventions- als auch Kohortenstudien (s. 4.3.2.1).*

*Die Ergebnisse der *ad libitum*-Interventionsstudien sowie der Kohortenstudien ohne Energieadjustierung sprechen mit **wahrscheinlicher** Evidenz für einen positiven Zusammenhang zwischen dem Anteil von Fett in der Nahrung und dem Adipositasrisiko (s. 4.3.2.1).*

*Für einen Zusammenhang des Anteils von SFA in der Nahrung mit der primären Prävention der Adipositas ist die Evidenz bei Studien mit Energieadjustierung **unzureichend** (s. 4.3.2.2).*

*Für einen Zusammenhang des Anteils von SFA in der Nahrung mit der primären Prävention der Adipositas ist die Evidenz bei Studien ohne Energieadjustierung **unzureichend** (s. 4.3.2.2).*

*Für eine primäre Prävention der Adipositas durch eine Ernährung mit einem erhöhten Anteil von MUFA besteht in Studien mit Energieadjustierung mit **möglicher** Evidenz kein Zusammenhang (s. 4.3.2.3).*

*Für eine primäre Prävention der Adipositas durch eine Ernährung mit einem erhöhten Anteil von MUFA besteht in Studien ohne Energieadjustierung eine **unzureichende** Evidenz (s. 4.3.2.3).*

*Für eine primäre Prävention der Adipositas durch eine Ernährung mit einem moderaten Anteil von PUFA besteht basierend auf Studien mit Energieadjustierung und einer*

*Biomarkerstudie bei den Frauen eine **mögliche** Evidenz für eine positive Assoziation, bei den Männern eine **mögliche** Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang (s. 4.3.2.4.a).*

*Für einen Zusammenhang des Anteils von n-6 Fettsäuren in der Nahrung mit der primären Prävention der Adipositas ist die Evidenz basierend auf Studien ohne Energieadjustierung und einer Biomarkerstudie **unzureichend** (s. 4.3.2.4.b).*

*Für eine primäre Prävention der Adipositas durch eine Ernährung mit einem erhöhten Anteil von n-3 Fettsäuren ist die Evidenz sowohl bei Studien mit als auch ohne Energieadjustierung und auf der Basis einer Biomarkerstudie **unzureichend** (s. 4.3.2.4.c).*

*Für eine primäre Prävention der Adipositas durch eine Ernährung mit einem reduzierten Anteil von trans-Fettsäuren ist die Evidenz auf der Basis von Studien mit Energieadjustierung und einer Biomarkerstudie **möglich** (s. 4.3.2.5).*

*Für eine primäre Prävention der Adipositas durch eine Ernährung mit reduziertem Anteil von trans-Fettsäuren ist die Evidenz auf der Basis von Studien ohne Energieadjustierung **unzureichend** (s. 4.3.2.5).*

*Für eine praktisch wenig bedeutende Abnahme der Körperfettmasse durch eine kurzfristige Supplementation mit CLA ist die Evidenz **überzeugend** (s. 4.3.2.6).*

*Für eine primäre Prävention der Adipositas durch eine längerfristige Ernährung mit einem erhöhten Anteil von CLA ist die Evidenz **unzureichend** (s. 4.3.2.6).*

*Für eine vorübergehende Abnahme der Körperfettmasse durch eine kurzfristige Supplementation mit MCT ist die Evidenz **unzureichend** (s. 4.3.2.6).*

*Für die langfristige Wirksamkeit von MCT bei der primären Prävention der Adipositas ist die Evidenz auf der Basis von Studien mit Energieadjustierung **unzureichend** (s. 4.3.2.6).*

Seit der vorherigen Ausgabe der Leitlinie zur Fettzufuhr im Jahr 2006 sind weitere Interventions- und Kohortenstudien publiziert worden, die die Datenlage zur Bewertung der Evidenz für die Beziehung zwischen Fettzufuhr und primärer Prävention der Adipositas verbessert haben.

Bei energieadjustierter Ernährung kann der „Fetteffekt“ (vermehrte Energiezufuhr wegen der hohen Energiedichte von Fett) nicht wirksam werden, da die Energiezufuhr kontrolliert und so das Adipositasrisiko gebannt ist (s. unter 4.3.2.1). Die Ergebnisse der *ad libitum*-Interventionsstudien mit fettreduzierter Kost liefern eine wahrscheinliche Evidenz für die Wirksamkeit dieser Ernährungsform gegen einen Anstieg des Körpergewichts, und auch die Kohortenstudien ohne Energieadjustierung sprechen dafür (Hooper et al. 2012a, Hooper et al. 2012b). Insofern haben die Untersuchungen zur primären Prävention gezeigt, dass bei Normalgewichtigen eine fettreduzierte Ernährung ohne Energieadjustierung der Entstehung von Übergewicht entgegen wirken kann. Eine Reduktion der Fettzufuhr geht im Allgemeinen mit einem Anstieg der Zufuhr von Kohlenhydraten und häufig auch von Ballaststoffen einher. Die gewichtssenkenden Wirkungen dieser Veränderungen lassen sich häufig nicht voneinander trennen, sie zielen aber in die gleiche erwünschte Richtung einer Gewichtsreduktion. Die Wirksamkeit dieser Kombination wurde durch weitere erfolgreiche

Studien gestützt, die in dieser allein auf Fett ausgerichteten Leitlinie nicht verwendet werden konnten, da die Kost in diesen Studien nicht nur fettmoderat, sondern gleichzeitig ballaststoffreich war (Ludwig et al. 1999, Schatzkin et al. 2000, Schulz et al. 2005, Millen et al. 2006, Quatromoni et al. 2006, Schulze et al. 2006, Sherafat-Kazemzadeh et al. 2010, Mozaffarian et al. 2011, Zazpe et al. 2011). Diese fettreduzierte Ernährung muss von erhöhter körperlicher Aktivität, einem unterstützenden Umfeld und einer guten Compliance begleitet werden.

Für die langfristige Wirksamkeit einer fettreichen Ernährung zur primären Prävention der Adipositas fehlen langfristige aussagekräftige experimentelle oder epidemiologische Ergebnisse.

Die Datenlage zu den Wirkungen einzelner Fettsäuren bei der primären Prävention der Adipositas ist nach Anzahl und Aussage der Studien insgesamt noch unzureichend. Die unzureichende bzw. mögliche Evidenz einer ungünstigen Wirkung von SFA und trans-Fettsäuren sind zu wenig tragfähig, um daraus Konsequenzen für die Praxis zu ziehen. Die Evidenzen der Ergebnisse zu MUFA, PUFA und n-3 Fettsäuren reichen von „möglich“ bis zu „unzureichend“. Die CLA zeigten in kurzfristigen Experimenten an Tier und Mensch eine moderate, aber keineswegs konsistente Senkung der Körperfettmasse, es fehlen aber langfristige Untersuchungen zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit beim Menschen. Die MCT sind in sehr kurzfristigen Experimenten erfolgreich, Probleme gibt es aber bei der Verträglichkeit und es fehlen langfristige Studien.

#### **4.6 Forschungsbedarf**

Für die primäre Prävention der Adipositas ist die Erforschung weiterer Determinanten einer Gewichtsstabilität bei Normalgewichtigen sehr wichtig. Ebenso wichtig sind die Determinanten für die Gewichtserhaltung nach Gewichtsreduktion.

Die Erfolge der vorliegenden langfristigen Interventionsstudien zur primären Prävention der Adipositas durch eine Ernährung mit geringerer Fettzufuhr sollten durch weitere, möglichst langfristige Interventionsstudien an größeren Gruppen von Gesunden hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit weiter untermauert werden. Dabei muss insbesondere die jeweilige Wirksamkeit der fettmoderaten Ernährung, der Ballaststoffzufuhr und der erhöhten körperlichen Aktivität voneinander abgegrenzt werden.

Zur Validierung einer Prävention der Adipositas durch eine Ernährung mit höherem Fettanteil wären methodisch einwandfreie Interventionsstudien hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit mit einer Dauer von deutlich mehr als 1 Jahr und mit ausreichend großer Teilnehmerzahl 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 Menge und Art der Ballaststoffe sowie der Menge und Art von Protein weiterer Abklärung. Gleichzeitig müssen



dabei Biomarker der Versorgung mit essenziellen Nährstoffen und von Stoffwechsellagen (z. B. Ketonkörper) beobachtet werden.

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

#### 4.7 Literatur

AGA (Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter der Deutschen Adipositas-Gesellschaft): Leitlinien für Diagnostik, Therapie und Prävention von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter. (2012) (eingesehen am 23.10.2013)

Anderson JW, Konz EC: Obesity and disease management: effects of weight loss on comorbid conditions. *Obes Res* 9, Suppl 4 (2001) S326–S334

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* 24 (2000a) 1545–1552

Astrup A, Ryan L, Grunwald GK et al.: The role of dietary fat in body fatness: evidence from a preliminary meta-analysis of ad libitum low-fat dietary intervention studies. *Br J Nutr* 83, Suppl 1 (2000b) S25–S32

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* 25, Suppl 1 (2001) S46–S50

Astrup A, Larsen TM, Harper A: Atkins and other low-carbohydrate diets: hoax or an effective tool for weight loss? *Lancet* 364 (2004) 897–899

Astrup A: Carbohydrates as macronutrients in relation to protein and fat for body weight control. *Int J Obes* 30 (2006) S4–S9

Atkins RC: Die neue Atkins Diät. Abnehmen ohne Hunger. Wilhelm Goldmann Verlag, München, 1. Auflage (1999)

Atallah R, Fillion KB, Wakil SM et al.: Long-term effects of 4 popular diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a systematic review of randomized controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 7 (2014) 815–827

Bechthold A: Energiedichte der Nahrung und Körpergewicht. Wissenschaftliche Stellungnahme der DGE. *Ernaehrungs Umschau international* 61 (2014) 2–11

Bell EA, Castellanos VH, Pelkman CL et al.: Energy density of foods affects energy intake in normal-weight women. *Am J Clin Nutr* 67 (1998) 412–420

Bes-Rastrollo M, Sánchez-Villegas A, de la Fuente C et al.: Olive oil consumption and weight change: the SUN prospective cohort study. *Lipids* 41 (2006) 249–256

Bo S, Ciccone G, Guidi S et al.: Diet or exercise: what is more effective in preventing or reducing metabolic alterations? *Eur J Endocrinol* 159 (2008) 685–691

Bray GA, Popkin BM: Dietary fat intake does affect obesity. *Am J Clin Nutr* 68 (1998) 1157–1173

Bray GA: Low-carbohydrate diets and realities of weight loss. *JAMA* 289 (2003) 1853–1855

Brixval CS, Andersen LB, Heitmann BL: Fat intake and weight development from 9 to 16 years of age: the European youth heart study - a longitudinal study. *Obes Facts* 2 (2009) 166–170

Butte NF, Cai G, Cole SA et al.: Metabolic and behavioral predictors of weight gain in Hispanic children: the Viva la Familia Study. *Am J Clin Nutr* 85 (2007) 1478–1485

Centers for Disease Control and Prevention: Eat more, weigh less? Atlanta, GA: CDC (2008a)

Centers for Disease Control and Prevention: Low-energy-dense foods and weight management: cutting calories while controlling hunger. Atlanta, GA: CDC (2008b)



#### 4 Fettzufuhr und Prävention der Adipositas

- Coakley EH, Rimm EB, Colditz G: Predictors of weight change in men: results from the Health Professionals Follow-up Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 22 (1998) 89–96
- 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* 51 (1990) 1100–1105
- Dahm CC, Gorst-Rasmussen A, Jakobsen MU et al.: Adipose tissue fatty acid patterns and changes in anthropometry: a cohort study. *Plos ONE* 6 (2011) 1–8
- 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* 293 (2005) 43–53
- Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e. V., Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) e. V., Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) e.V.: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“. 2. Auflage (2014) <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/050-001.html> (eingesehen am 02.06.2014)
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung (Hrsg.): Kohlenhydratzufuhr und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten – Evidenzbasierte Leitlinie. Bonn (2011) <http://www.dge.de/rd/leitlinie/>
- Donahoo W, Wyatt HR, Kriehn J et al.: Dietary fat increases energy intake across the range of typical consumption in the United States. *Obesity* 16 (2008) 64–69
- Donnelly JE, Sullivan DK, Smith BK et al.: Alteration of dietary fat intake to prevent weight gain: Jayhawk Observed Eating Trial. *Obesity* 16 (2008) 107–112
- Drapeau V, Després JP, Bouchard C et al.: Modifications in food-group consumption are related to long-term body-weight changes. *Am J Clin Nutr* 80 (2004) 29–37
- Due A, Larsen TM, Mu H et al.: Comparison of 3 ad libitum diets for weight-loss maintenance, risk of cardiovascular disease, and diabetes: a 6-mo randomized, controlled trial. *Am J Clin Nutr* 88 (2008) 1232–1241
- ESPGHAN Committee on Nutrition, Agostoni C, Braegger C et al.: Role of dietary factors and food habits in the development of childhood obesity: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 52 (2011) 662–669
- Field AE, Willett WC, Lissner L et al.: Dietary fat and weight gain among women in the Nurses' Health Study. *Obesity* 15 (2007) 967–976
- Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF et al.: Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 293 (2005) 1861–1867
- Forouhi NG, Sharp SJ, Du H et al.: Dietary fat intake and subsequent weight change in adults: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohorts. *Am J Clin Nutr* 90 (2009) 1632–1641
- Foster GD, Wyatt HR, Hill JO et al.: A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med* 348 (2003) 2082–2090
- Fung TT, van Dam RM, Hankinson SE et al.: Low-carbohydrate diets and all-cause and cause-specific mortality: two cohort studies. *Ann Intern Med* 153 (2010) 289–298
- 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* 80 (2004) 668–673
- Hauner H: Risiken kohlenhydratarmer Diäten. *Dtsch Arztebl* 102 (2005) A750-751
- Heitmann BL, Lissner L, Sorensen TI et al.: Dietary fat intake and weight gain in women genetically predisposed for obesity. *Am J Clin Nutr* 61 (1995) 1213–1217
- Helmert U, Strube H: Die Entwicklung der Adipositas in Deutschland im Zeitraum von 1985-2000 *Gesundheitswesen* 66 (2004) 409–415
- Heseker H: Entwicklung von Übergewicht (Präadipositas und Adipositas) in Deutschland. In: Deutsche Gesellschaft für Ernährung (Hrsg.): Ernährungsbericht 2012. Bonn (2012) 119–130

#### 4 Fettzufuhr und Prävention der Adipositas

- Hill JO, Melanson EL, Wyatt HT: Dietary fat intake and regulation of energy balance: implications for obesity. *J Nutr* 130, Suppl 2S (2000) S284–S288
- Hooper L, Abdelhamid A, Moore HJ et al.: Effect of reducing total fat intake on body weight: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ* 345 (2012a) doi: 10.1136/bmj.e7666
- Hooper L, Summerbell CD, Thompson R et al.: Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 5 (2012b) doi: 10.1002/14651858.CD002137.pub3
- Horton TJ, Drougas H, Brachey A et al.: Fat and carbohydrate overfeeding in humans: different effects on energy storage. *Am J Clin Nutr* 62 (1995) 19–29
- ICSI (Institute for Clinical Systems Improvement): Health Care Guideline. Prevention and Management of Obesity (Mature Adolescents and Adults). (2011) <https://www.icsi.org/asset/s935hy/Obesity-Interactive0411.pdf> (eingesehen am 08.03.2013)
- Jakobsen MU, Dethlefsen C, Due KM et al.: Plasma phospholipid long-chain n-3 polyunsaturated fatty acid and body weight change. *Obesity Facts* 4 (2011) 312–318
- Jebb SA, Lovegrove JA, Griffin BA et al.: Effect of changing the amount and type of fat and carbohydrate on insulin sensitivity and cardiovascular risk: the RISCK (Reading, Imperial, Surrey, Cambridge, and Kings) trial. *Am J Clin Nutr* 92 (2010) 748–758
- Jéquier E, Bray GA: Low-fat diets are preferred. *Am J Med* 113, Suppl 9B (2002) S41–S46
- Johnston BC, Kanters S, Bandayrel K et al.: Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: a meta-analysis. *JAMA* 312 (2014) 923–933
- Kissebah A, Krakower GR: Regional adiposity and morbidity. *Physiological Reviews* 74 (1994) 761–811
- 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* 66 (1997) 239–246
- 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* 346 (2002) 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* 79 (2004) 962–968
- 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* 61 (2002) 287–298
- Krishnan S, Cooper JA: Effect of dietary fatty acid composition on substrate utilization and body weight maintenance in humans. *Eur J Nutr* 53 (2014) 691–710
- Krotkiewski M: Value of VLCD supplementation with medium chain triglycerides. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25 (2001) 1393–1400
- Kurth B-M: Erste Ergebnisse aus der “Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland” (DEGS). *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 55 (2012) 980–990
- Lawton CL, Burley VJ, Blundell JE: Dietary fat and appetite control in obese subjects: weak effects on satiation and satiety. *Int J Obes* 17 (1993) 409–416
- Lawton CL, Dewlary HJ, Brockman J et al.: The degree of saturation of fatty acids influences post-ingestive satiety. *Br J Nutr* 83 (2000) 473–482
- 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* 48 (1988) 575–586
- 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* 55 (1992) 350–355
- Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J: Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *New Engl J Med* 332 (1995) 621–628

#### 4 Fettzufuhr und Prävention der Adipositas

Leser MS, Yanovski SZ, Yanovski JA: A low-fat intake and greater activity level are associated with lower weight regain 3 years after completing a very-low-calorie diet. *J Am Diet Assoc* 102 (2002) 1252–1256

Lissner L, Heitmann BL, Bengtsson C: Low-fat diets may prevent weight gain in sedentary women: prospective observations from the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Obes Res* 5 (1997) 43–48

Ludwig DS, Pereira MA, Kroenke CH et al.: Dietary fiber, weight gain, and cardiovascular disease risk factors in young adults. *JAMA* 282 (1999) 1539–1546

McCrorie TA, Keaveney EM, Wallace JM et al.: Human health effects of conjugated linoleic acid from milk and supplements. *Nutr Res Rev* 24 (2011) 206–227

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* 25 (2001) 1503–1511

Melanson EL, Astrup A, Donahoo WT: The relationship between dietary fat and fatty acid intake and body weight, diabetes, and the metabolic syndrome. *Ann Nutr Metab* 55 (2009) 229–234

Memisoglu A, Hu FB, Hankinson SE et al.: Interaction between a peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  gene polymorphism and dietary fat intake in relation to body mass. *Hum Molecular Genetics* 12 (2003) 2923–2929

Millen BE, Pencina MJ, Kimokoti RW et al.: Nutritional risk and the metabolic syndrome in women: opportunities for preventive intervention from the Framingham Nutrition Study. *Am J Clin Nutr* 84 (2006) 434–441

Mosca CL, Marshall JA, Grunwald GK et al.: Insulin resistance as a modifier of the relationship between dietary fat intake and weight gain. *Int J Obes Relat Metab Disord* 28 (2004) 803–812

Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB et al.: Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med* 364 (2011) 2392–2404

MRI (Max Rubner-Institut, Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel) (Hrsg.): Nationale Verzehrsstudie II. Ergebnisbericht, Teil 1. Die bundesweite Befragung zur Ernährung von Jugendlichen und Erwachsenen. Karlsruhe (2008) [http://www.wasesseich.de/uploads/media/NVS\\_II\\_Abschlussbericht\\_Teil\\_1\\_mit\\_Ergaenzungsbericht.pdf](http://www.wasesseich.de/uploads/media/NVS_II_Abschlussbericht_Teil_1_mit_Ergaenzungsbericht.pdf) (eingesehen am 13.03.2013)

Nagai N, Sakane N, Moritani T: Metabolic responses to high-fat or low-fat meals and association with sympathetic nervous system activity in healthy young men. *J Nutr Sci Vitaminol* 51 (2005) 355–360

Nehring I, Schmoll S, Beyerlein A et al.: Gestational weight gain and long-term postpartum weight retention: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 94 (2011) 1225–1233

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* 41 (2002) 210–221

Nimptsch K, Berg-Beckhoff G, Linseisen J: Effect of dietary fatty acid intake on prospective weight change in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Public Health Nutr* 13 (2010) 1636–1646

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* 7 (1999) 273–280

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* 34 (1999) 235–241

Parker DR, Gonzalez S, Derby CA et al.: Dietary factors in relation to weight change among men and women from two southeastern New England communities. *Int J Obes Relat Metab Disord* 21 (1997) 103–109

Perri M, Sears SJ, Clark J: Strategies for improving maintenance of weight loss. Toward a continuous care model of obesity management. *Diabetes Care* 16 (1993) 200–209

#### 4 Fettzufuhr und Prävention der Adipositas

- Phelan S, Wyatt HR, Hill JO et al.: Are the eating and exercise habits of successful weight losers changing? *Obesity* 14 (2006) 710–716
- Phelan S, Wyatt H, Nassery S et al.: Three-year weight change in successful weight losers who lost weight on a low-carbohydrate diet. *Obesity* 15 (2007) 2470–2477
- Pischon T, Boeing H, Hoffmann K et al.: General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 359 (2008) 2105–2120
- Prentice AM: Manipulation of dietary fat and energy density and subsequent effects on substrate and food intake. *Am J Clin Nutr* 67, Suppl 3 (1998) S535–S541
- Prentice AM, Jebb SA: Fast foods, energy density and obesity: a possible mechanistic link. *Obes Rev* 4 (2003) 187–194
- Prospective Studies Collaboration: Body-mass index and cause-specific mortality in 900.000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 373 (2009) 1083–1096
- Quatromoni PA, Pencina M, Cobain MR et al.: Dietary quality predicts adult weight gain: findings from the Framingham Offspring Study. *Obesity* 14 (2006) 1383–1391
- Reddy ST, Wang CY, Sakhaee K et al.: Effect of low-carbohydrate high-protein diets on acid-base balance, stone-forming propensity, and calcium metabolism. *Am J Kidney Dis* 40 (2002) 265–274
- Rissanen AM, Heliövaara M, Knekt P et al.: Determinants of weight gain and overweight in adult Finns. *Eur J Clin Nutr* 45 (1991) 419–430
- Rolls BJ, Bell EA: Intake of fat and carbohydrate: role of energy density. *Eur J Clin Nutr* 53, Suppl 1 (1999) S166–S173
- Rosqvist F, Iggman D, Kullberg J: Overfeeding polyunsaturated and saturated fat causes distinct effects on liver and visceral fat accumulation in humans. *Diabetes* 63 (2014) 2356–2368
- Sánchez-Villegas A, Bes-Rastrollo M, Martínez-González MA et al.: Adherence to a Mediterranean dietary pattern and weight gain in a follow-up study: the SUN cohort. *Int J Obes* 30 (2006) 350–358
- 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* 342 (2000) 1149–1155
- Schrauwen P, Westerterp KR: The role of high-fat diets and physical activity in the regulation of body weight. *Br J Nutr* 84 (2000) 417–427
- Schulz M, Nöthlings U, Hoffmann K et al.: Identification of a food pattern characterized by high-fiber and low-fat food choices associated with low prospective weight change in the EPIC-Potsdam cohort. *J Nutr* 135 (2005) 1183–1189
- Schulze MB, Fung TT, Manson JE et al.: Dietary patterns and changes in body weight in women. *Obesity* 14 (2006) 1444–1453
- 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* 50 (1989) 307–314
- Schwingshackl L, Strasser B, Hoffmann G: Effects of monounsaturated fatty acids on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Nutr Metab* 59 (2011) 176–186
- Sheppard L, Kristal AR, Kushi LH: Weight loss in women participating in a randomized trial of low-fat diets. *Am J Clin Nutr* 54 (1991) 821–828
- Sherafat-Kazemzadeh R, Egtesadi S, Mirmiran P et al.: Dietary patterns by reduced rank regression predicting changes in obesity indices in a cohort study: Tehran Lipid and Glucose Study. *Asia Pac J Clin Nutr* 19 (2010) 22–32
- Sherwood NE, Jeffery RW, Hannan PJ et al.: Predictors of weight gain in the Pound of Prevention study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24 (2000) 395–403
- Sondike SB, Copperman N, Jacobson MS: Effects of a low-carbohydrate diet on weight loss and cardiovascular risk factors in overweight adolescents. *J Pediatr* 142 (2003) 253–258
- Song X, Pitkaniemi J, Gao W et al.: Relationship between body mass index and mortality among Europeans. *Eur J Clin Nutr* 66 (2012) 156–165

#### 4 Fettzufuhr und Prävention der Adipositas

- Soriguer F, Almaraz MC, Ruiz-de-Adana MS et al.: Incidence of obesity is lower in persons who consume olive oil. *Eur J Clin Nutr* 63 (2009) 1371–1374
- St-Onge MP, Ross R, Parsons WD et al.: Medium-chain triglycerides increase energy expenditure and decrease adiposity in overweight men. *Obesity Research* 11 (2003) 395–402
- Strik CM, Lithander FE, McGill AT et al.: No evidence of differential effects of SFA, MUFA or PUFA on post-ingestive satiety and energy intake: a randomised trial of fatty acid saturation. *Nutr J* 9 (2010) 24–36
- 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* 62 (1995) 316–329
- Summerbell CD, Douthwaite W, Whittaker V et al.: The association between diet and physical activity and subsequent excess weight gain and obesity assessed at 5 years of age or older: a systematic review of the epidemiological evidence. *Int J Obes* 33, Suppl 3 (2009) S1–92
- Swinburn BA, Metcalf PA, Ley SJ: Long-term (5-year) effects of a reduced-fat diet intervention in individuals with glucose intolerance. *Diabetes Care* 24 (2001) 619–624
- The Emerging Risk Factors Collaboration: Separate and combined association of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet* 377 (2011) 1085–1095
- 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* 314 (1997) 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* 344 (2001) 1343–1350
- USDA (U.S. Department of Agriculture, U.S. Department of Health and Human Services): Dietary Guidelines for Americans, 2010. 7th Edition, Washington, DC: U.S. Government Printing Office (2010)
- Vague J: The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 4 (1956) 20–34
- van Herpen NA, Schrauwen-Hinderling VB, Schaart G et al.: Three weeks on a high-fat diet increases intrahepatic lipid accumulation and decreases metabolic flexibility in healthy overweight men. *J Clin Endocrinol Metab* 96 (2011) E691–E695
- van Marken Lichtenbelt WD, Mensink RP, Westerterp KR: The effect of fat composition of the diet on energy metabolism. *Z Ernährungswiss* 36 (1997) 303–305
- 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* 44 (2001) 312–319
- WCRF (World Cancer Research Fund)/ AICR (American Institute for Cancer Research): Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC: AICR (2007)
- Whigham LD, Watras AC, Schoeller DA: Efficacy of conjugated linoleic acid for reducing fat mass: a meta-analysis in humans. *Am J Clin Nutr* 85 (2007) 1203–1211
- WHO (World Health Organisation): Obesity – preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. WHO Technical Report Series 894 (2000)
- WHO (World Health Organisation): Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. WHO Technical Report Series 916 (2003)
- Willett WC: Dietary fat plays a major role in obesity: no. *Obes Rev* 3 (2002) 59–68
- Willett WC, Leibel RL: Dietary fat is not a major determinant of body fat. *Am J Med* 113, Suppl 9B (2002) S47–S59
- Wolfram G, Kirchgessner M, Müller HL et al.: Energiebilanzversuche mit fettreicher Diät beim Menschen. *Ann Nutr Metab* 29 (1985) 23–32
- Wolfram G: Sind MCT-Fette die „Fettsensation“? *Ernährungs-Umschau* 12 (2001) B45–B46
- Yao M, Roberts SB: Dietary energy density and weight regulation. *Nutr Rev* 59 (2001) 247–258

#### 4 Fettzufuhr und Prävention der Adipositas

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* 69 (1999) 632–646

Zazpe I, Bes-Rastrollo M, Ruiz-Canela M et al.: A brief assessment of eating habits and weight gain in a Mediterranean cohort. *Br J Nutr* 105 (2011) 765–775

## 5 Fettzufuhr und Prävention des Diabetes mellitus Typ 2

M. B Schulze und H. Hauner

### 5.1 Einleitung

Der Diabetes mellitus Typ 2 stellt heute die häufigste Form eines Diabetes mellitus dar. Über 90 % aller Fälle von Diabetes mellitus sind diesem Typ zuzuordnen, obgleich eine Abgrenzung zum LADA-Diabetes (*latent autoimmune diabetes in adults*) nicht immer einfach ist. Beim Diabetes mellitus Typ 2 handelt es sich um eine heterogene Krankheit. Im Mittelpunkt der Pathophysiologie stehen einerseits eine Störung der Insulinwirkung an den Zielzellen („Insulinresistenz“) und andererseits eine Störung der Insulinsekretion, bedingt durch Defekte der Betazellen des Pankreas. Zu Beginn besteht häufig eine Insulinresistenz, die durch viele Lebensstilfaktoren gefördert und zunächst durch eine gesteigerte pankreatische Insulinsekretion kompensiert wird. Wenn die Betazellen, wahrscheinlich infolge genetischer Defekte, nicht mehr in der Lage sind diese Mehrsekretion aufrechtzuerhalten, wird die Krankheit manifest.

Der Diabetes mellitus Typ 2 zählt zu den häufigsten und teuersten chronischen Krankheiten weltweit. Laut der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) wurde im Untersuchungszeitraum 2008 bis 2011 bei 7,2 % der Erwachsenen (7,4 % der Frauen, 7,0 % der Männer) im Alter von 18 bis 79 Jahren ein Diabetes diagnostiziert (Heidemann 2013). Der Diabetes mellitus Typ 2 betrifft vor allem Menschen ab dem 40. Lebensjahr, mit einem Altersgipfel zwischen 70 und 79 Jahren (Thefeld 1999). 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). Laut Schätzungen der *International Diabetes Federation* (IDF) betrug die Diabetesprävalenz für 20- bis 79-Jährige weltweit 8,3 % im Jahr 2013 (IDF 2013), wobei große regionale Unterschiede bestanden (altersstandardisierte Prävalenz z. B. 5,7 % in Afrika, 6,8 % in Europa und 9,6 % in Nordamerika). Die Prognose 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 (Schulze 2014).

Der Diabetes mellitus Typ 2 entwickelt sich aus einer komplexen Interaktion zwischen Veranlagung und Lebensstil. Der eigentlichen Krankheitsmanifestation geht dabei die Phase einer gestörten Glucosetoleranz voraus, in der bereits ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko besteht.

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 Typ 2 zu verhindern, wurden zahlreiche epidemiologische Studien durchgeführt (Schulze & Hu 2005).

## 5.2 Personen mit einem erhöhten Risiko für Diabetes mellitus Typ 2

Lebensstilfaktoren haben einen großen Einfluss auf die Entstehung und den Verlauf des Diabetes mellitus Typ 2. Der bedeutsamste Risikofaktor für die Manifestation der Krankheit ist Übergewicht, insbesondere bei stammbetontem Fettverteilungsmuster (Chan et al. 1994, Colditz et al. 1995). Ca. 80 % der Patienten mit neu manifestiertem Diabetes mellitus Typ 2 haben einen BMI  $\geq 25$  (Gregg et al. 2007). Neben dem aktuellen Gewicht ist auch der Zeitraum des Gewichtsanstiegs im Laufe des Erwachsenenalters bedeutsam für das Diabetesrisiko. Weitere gesicherte Risikofaktoren für Diabetes mellitus Typ 2 sind eine familiäre Belastung mit Diabetes mellitus Typ 2, Bewegungsmangel, Dyslipoproteinämie, Hypertonie und Zugehörigkeit zu bestimmten ethnischen Gruppen (z. B. amerikanische Ureinwohner, Inselbewohner des Pazifiks) (ADA 2012).

Eine Möglichkeit, Personengruppen mit besonders hohem Diabetesrisiko zu identifizieren, ist die Untersuchung auf gestörte Glucosetoleranz (IGT = „*impaired glucose tolerance*“). Eine IGT ist definiert als ein 2-Stunden-Wert der Plasmaglukosekonzentration zwischen 140 mg/dl und 199 mg/dl nach einer Glucosebelastung mit 75 g Dextrose. Ein gestörter Nüchternblutzuckerwert (IFG = „*impaired fasting glucose*“) liegt bei einer Plasmaglukosekonzentration zwischen 100 mg/dl und 125 mg/dl vor (Kerner et al. 2013). Bisherige Interventionsprogramme wurden ausschließlich bei Personen mit IGT durchgeführt. Das Diabetesrisiko kann auch über Informationen zu mehreren Risikofaktoren, z. B. anhand des Deutschen Diabetes-Risiko-Tests, quantifiziert werden (Schulze et al. 2007).

## 5.3 Bedeutung der Fettzufuhr für das Risiko für Diabetes mellitus Typ 2

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

Fettsäuren können durch mehrere biologische Mechanismen das Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 modulieren. Eine hohe Zufuhr von SFA könnte sowohl zu Insulinresistenz als auch zu einer verminderten Insulinsekretion und somit über einen Mechanismus der Lipidtoxizität zu Diabetes mellitus Typ 2 führen. Die Akkumulation von Triglyceriden im Muskelgewebe vermindert die Insulin-stimulierte Glucoseaufnahme und Glucoseoxidation, wogegen eine Anreicherung von Triglyceriden in Betazellen des Pankreas die Insulinsekretion reduziert (Manco et al. 2004). Demgegenüber könnten PUFA, insbesondere n-3 Fettsäuren, die Insulinsensitivität durch mehrere Mechanismen verbessern. Ein hoher Anteil von PUFA verändert die Fluidität von Zellmembranen. In Tiermodellen konnte eindeutig eine Beziehung von n-6 und n-3 Fettsäuren zur Insulinsensitivität von Muskelgewebe nachgewiesen werden (Manco et al. 2004). Zudem ist es denkbar, dass bestimmte Metabolite der 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* (SREBP), die die Genexpression verschiedener Schlüsselenzyme im Energie-, Fett- und Lipoproteinstoffwechsel sowie im Entzündungsgeschehen regulieren



(Pegorier et al. 2004). Somit könnten PUFA unmittelbar in die Regulation von Enzymen der Lipolyse und Lipogenese in Muskelzellen involviert sein.

Obwohl Daten aus tierexperimentellen Studien eine Rolle von Nahrungsfetten in der Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2 nahelegen (Hu et al. 2001, Rivellese & Lilli 2003), sind die Ergebnisse aus Humanstudien mit intermediären Markern wie Insulinsensitivität und postprandialem Insulinanstieg widersprüchlich. Die Datenlage lässt den Schluss zu, dass die Gesamtfettzufuhr 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 Fettsäurezusammensetzung 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 des 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, Riserus et al. 2009, Akinkuolie et al. 2011). Im Hinblick auf trans-Fettsäuren konnte zwar eine Interventionsstudie einen erhöhten postprandialen Insulinanstieg mit einer an trans-Fettsäuren reichen Diät (20 En%) nachweisen, in anderen Interventionsstudien konnten allerdings keine Effekte von trans-Fettsäuren auf die Insulinsensitivität oder den Glucosestoffwechsel beobachtet werden (Schulze & Hu 2005).

### **5.3.2 Quantität und Qualität der Zufuhr von Nahrungsfett und -fettsäuren und primäre Prävention des Diabetes mellitus Typ 2**

#### **5.3.2.1 Gesamtfett**

In mehreren randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien wurde nachgewiesen, dass eine Lebensstilintervention mit dem Fokus auf Ernährungsumstellung und Gewichtsreduktion die Konversionsrate von einer gestörten Glucosetoleranz zum Diabetes mellitus Typ 2 senken kann. In der finnischen Diabetes-Präventionsstudie erhielten 522 übergewichtige Personen (mittlerer BMI: 31) entweder eine kurze Standardberatung oder eine intensive, individualisierte Anleitung für Gewichtsabnahme, gesundheitsbewusste Ernährung und Steigerung der körperlichen Aktivität. Die Ernährungsempfehlungen beinhalteten neben einer Verringerung des Anteils der Gesamtfettzufuhr 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 zugeteilt. Die Ernährungsempfehlungen sahen auch hier eine Verringerung des Anteils der Gesamtfettzufuhr 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 Diabetes mellitus Typ 2 um jeweils 58 % gesehen (Tuomilehto et al. 2001, Diabetes Prevention Program Research Group 2002, EK Ib). Auch im

*Indian Diabetes Prevention Program* (Ramachandran et al. 2006, EK Ib) konnte durch eine multifaktorielle Lebensstilmodifikation, die eine Reduktion der Fettzufuhr implizierte, das Risiko eines Diabetes mellitus Typ 2 gesenkt werden. Die gleiche Beobachtung ergab sich aus der *Da Quin Study*, einer gruppenrandomisierten Interventionsstudie (Pan et al. 1997, EK Ic). Unklar bleibt in den Studien allerdings, welchen Beitrag die Veränderung der Gesamtfettzufuhr am Ergebnis hat und ob die Gesamtfettzufuhr unabhängig von der erzielten Gewichtsabnahme einen Effekt hat. Dies trifft ebenfalls auf die ältere *Malmö Prevention Study* zu, eine nicht randomisierte Interventionsstudie, bei der eine diätetische Intervention zur Fettreduktion in Zusammenhang mit erhöhter körperlicher Aktivität eine signifikante Senkung der Diabetesinzidenz bei Personen mit gestörter Glucosetoleranz bewirkte (Eriksson & Lindgärde 1991, EK Ic). In einer neuseeländischen Studie war der Anteil an Diabetikern nach 1 Jahr Intervention mit einer fettreduzierten *ad libitum*-Kost signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ohne Intervention (Swinburn et al. 2001, EK Ib). Auch hier führte die Intervention zu einer Reduktion der Energiezufuhr und des Körpergewichts. Unterschiede zwischen den Studiengruppen waren während der Nachbeobachtung der Personen nach Beendigung der Intervention nicht nachweisbar.

Im *Women's Health Initiative Dietary Modification Trial* (WHI) mit 45 887 postmenopausalen Frauen wurden Frauen in der Interventionsgruppe motiviert, ihre Zufuhr von Fett zu reduzieren. Die Intervention resultierte in einer Erhöhung des Kohlenhydratanteils im Vergleich zur Kontrollgruppe (58,5 En% vs. 48,0 En% nach Jahr 1; 54,1 En% vs. 45,9 En% nach Jahr 6), weitestgehend zu Lasten des Fettanteils (24,2 En% vs. 35,0 En% nach Jahr 1; 28,6 En% vs. 36,9 En% nach Jahr 6). Frauen in der Interventionsgruppe verringerten im ersten Jahr der Studie ihr Körpergewicht etwas stärker als Frauen in der Kontrollgruppe (mittleres Körpergewicht 74,0 kg vs. 75,9 kg); nach 6 Jahren bestand nur ein geringfügiger Unterschied (75,6 kg vs. 76,2 kg). Zwischen Interventions- und Kontrollgruppe ergab sich kein Unterschied in der Inzidenz eines Diabetes mellitus Typ 2 über 9 Jahre Nachbeobachtung (RR = 0,96; 95 % CI 0,90; 1,03) (Tinker et al. 2008, EK Ib).

In einigen älteren Kohortenstudien konnte eine positive Assoziation zwischen der Gesamtfettzufuhr und der Diabetesinzidenz beobachtet werden (Marshall et al. 1994, Feskens et al. 1995, EK IIb). In der finnischen und holländischen Kohorte der *Seven Countries Study* wurde der Zusammenhang zwischen Fettzufuhr und Diabetesentstehung über einen 20-jährigen Beobachtungszeitraum untersucht. Männer mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 2 wiesen bei Studienbeginn eine höhere Fettzufuhr auf ( $n = 26$ , 41,2 En% Fett) als Männer mit normaler Glucosetoleranz ( $n = 241$ , 38,7 En% 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 Typ 2 entwickelten ( $n = 20$ ), eine höhere Fettzufuhr von im Mittel 43,4 En% im Vergleich zu Personen, die mit einer gestörten Glucosetoleranz verblieben ( $n = 43$ , 40,6 En% Fett) und Personen, bei denen sich die Glucosetoleranz normalisierte ( $n = 60$ , 38,9 En% Fett), wobei für Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit adjustiert wurde (Marshall et al. 1994, EK IIb).

In neueren Kohortenstudien konnte kein solcher Zusammenhang gefunden werden. In der *Nurses' Health Study* (84 204 Frauen, 14 Jahre Nachbeobachtung, 2 507 Neuerkrankungen) betrug das relative Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 im obersten Quintil der Gesamtfettzufuhr (46,1 En%) im Vergleich zum untersten Quintil (28,9 En%) 0,97 (95 % CI 0,85; 1,11) (Salmeron et al. 2001, EK IIb). In einer neueren Analyse der Kohorte mit verlängerter Nachbeobachtung (20 Jahre, 4 670 Neuerkrankungen) ergab sich ebenfalls kein Zusammenhang zwischen Gesamtfettzufuhr und Diabetesrisiko: für einen Vergleich des obersten Dezils der Fettzufuhr mit dem untersten betrug das relative Risiko 0,91 (95 % CI 0,79; 1,06) (Halton et al. 2008, EK IIb). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam die *Iowa Women's Health Study*, in der 35 988 Frauen über 11 Jahre beobachtet wurden (1 890 Neuerkrankungen). Hier war das relative Risiko für den Vergleich extremer Quintile der Gesamtfettzufuhr 0,89 (95 % CI 0,75; 1,05) (Meyer et al. 2001, EK IIb). In der *Health Professionals Follow-up Study* betrug das relative Risiko für den Vergleich extremer Quintile 0,97 (95 % CI 0,79; 1,18), wobei in dieser Studie 42 504 Männer über 12 Jahre beobachtet wurden (1 321 Neuerkrankungen) (van Dam et al. 2002, EK IIb). In der *Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study* war die Gesamtfettzufuhr bei Personen, die einen Diabetes mellitus Typ 2 entwickelten ( $n = 34$ ), nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zu nicht erkrankten Personen (Laaksonen et al. 2002, EK IIb). Auch in der *EPIC-Norfolk Study* (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). Ebenso ergab ein Vergleich von Personen, die weniger als 30 En% Gesamtfett verzehrten, mit Personen mit höherem prozentualem Fettanteil an der Energiezufuhr in dieser Kohorte keinen statistisch abgesicherten Zusammenhang (RR = 1,28; 95 % CI 0,98; 1,68) (Simmons et al. 2006, EK IIb). In einer *post hoc*-Analyse der *Finnish Diabetes Prevention Study*, in der alle Studienteilnehmenden ohne Berücksichtigung der Gruppenzugehörigkeit der eigentlichen Interventionsstudie gepoolt wurden, wurde ein erhöhtes Risiko mit einer höheren Gesamtfettzufuhr beobachtet (Lindström et al. 2006, EK IIb). Das relative Risiko im obersten Quartil der Gesamtfettzufuhr (> 36,86 En% Fett) im Vergleich zum untersten Quartil (< 30 En% Fett) war 2,14 (95 % CI 1,16; 3,92). Allerdings war keine signifikante Assoziation nach Adjustierung für die Ballaststoffzufuhr – neben dem Gesamtfettgehalt ein wesentlicher Aspekt der Intervention – beobachtbar (RR = 1,23; 95 % CI 0,95; 1,58). In der *Melbourne Collaborative Cohort Study* (3 737 Männer und Frauen, 4 Jahre Nachbeobachtung) konnte kein Zusammenhang zwischen Gesamtfettzufuhr und Diabetesrisiko beobachtet werden (RR oberstes Quintil im Vergleich zum untersten Quintil = 1,12; 95 % CI 0,76; 1,73) (Hodge et al. 2007, EK IIb). In der *EPIC-Potsdam Study* (25 067 Männer und Frauen, 7 Jahre Nachbeobachtung, 844 Neuerkrankungen) war ein isokalorischer Austausch von Fett durch Kohlenhydrate nicht mit dem Diabetesrisiko assoziiert (Schulze et al. 2008, EK IIb).

*Die Datenlage lässt den Schluss zu, dass dem Diabetes mellitus Typ 2 durch eine Reduktion der Gesamtfettzufuhr, unabhängig von deren Auswirkung auf das Körpergewicht, nicht vorgebeugt werden kann. Die Mehrzahl von Kohortenstudien, insbesondere solche mit großen Fallzahlen und umfangreicher Confounderkontrolle sowie eine große randomisierte*

*Interventionsstudie* ergeben 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 dem 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 Typ 2 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-Zufuhr nicht möglich.

In einer Teilgruppe der *Seven Countries Study* wurde bei Männern mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zu Männern mit normaler Glucosetoleranz zu Studienbeginn eine höhere Zufuhr von SFA beobachtet (21,6 En% SFA gegenüber 20,1 En% SFA) (Feskens et al. 1995, EK IIb). In der *San Luis Valley Diabetes Study* hatten Personen mit inzidentem Diabetes mellitus Typ 2 keine signifikant höhere Zufuhr von SFA (16,1 En%) als Erwachsene mit normaler Glucosetoleranz (14,0 En%,  $p = 0,06$ ) (Marshall et al. 1994, EK IIb). In der *Nurses' Health Study* war das relative Diabetesrisiko im obersten Quintil (18,8 En%) im Vergleich zum untersten Quintil (10,7 En%) der SFA-Zufuhr 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 Health Study* konnte keine Beziehung zwischen SFA-Zufuhr und dem Diabetesrisiko beobachtet werden (RR für extreme Quintile = 1,00; 95 % CI 0,85; 1,18) (Meyer et al. 2001, EK IIb). In der *Health Professionals Follow-up Study* zeigte sich für SFA 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 *EPIC-Norfolk Study* wurde keine signifikante Assoziation zwischen SFA-Zufuhr und Diabetesrisiko beobachtet (OR = 1,03 bei Männern, OR = 1,04 bei Frauen) (Harding et al. 2004, EK IIb). Allerdings wiesen in selbiger Kohorte Personen mit einer Zufuhr von < 10 En% aus SFA im Vergleich zu Personen mit einer höheren Zufuhr ein reduziertes Diabetesrisiko auf (RR = 0,71; 95 % CI 0,51; 0,99) (Simmons et al. 2006, EK IIb). Eine Meta-Analyse der *Nurses' Health Study*, *Iowa Women's Health Study*, *Health Professionals Follow-up Study* und der *EPIC-Norfolk Study* ergab, dass keine Assoziation zwischen SFA-Zufuhr und Diabetesinzidenz besteht (RR = 0,98; 95 % CI 0,87; 1,10) (Micha & Mozaffarian 2010, EK IIa).

In der *Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study* war die Zufuhr von SFA bei Personen, die einen Diabetes mellitus Typ 2 entwickelten, nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zu Personen, die keinen Diabetes entwickelten (Laaksonen et al. 2002, EK IIb). In der *Women's Health Study* betrug das relative Diabetesrisiko im obersten Quintil (25,8 g/Tag) im Vergleich zum untersten Quintil (13,8 g/Tag) der SFA-Zufuhr 0,89 (95 % CI 0,66; 1,21), wenn für BMI, Energie, weitere Störgrößen und Gesamtfettzufuhr adjustiert

wurde (Song et al. 2004, EK IIb). In einer *post hoc*-Analyse der *Finnish Diabetes Prevention Study* war die Zufuhr von SFA nicht signifikant mit dem Diabetesrisiko verbunden. Hier lag das relative Risiko in der obersten Quartile der SFA-Zufuhr während der Intervention im Vergleich zur untersten Quartile bei 1,73 (95 % CI 0,89; 3,38) (Lindström et al. 2006, EK IIb). In der *Melbourne Collaborative Cohort Study* (3 737 Männer und Frauen, 4 Jahre Nachbeobachtung) konnte kein Zusammenhang zwischen der Zufuhr von SFA und dem Diabetesrisiko beobachtet werden (RR oberstes Quintil im Vergleich zum untersten Quintil = 1,04; 95 % CI 0,68; 1,58) (Hodge et al. 2007, EK IIb). In der *EPIC-Potsdam Study* war eine höhere Zufuhr von SFA nicht mit dem Diabetesrisiko assoziiert, wenn die Zufuhr von SFA im Austausch gegen Kohlenhydrate betrachtet wurde (Schulze et al. 2008, EK IIb).

In der *Iowa Women's Health Study* war der Austausch von SFA durch PUFA mit einem signifikant geringeren Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 verbunden (RR für extreme Quintile = 0,84; 95 % CI 0,71; 0,98) (Meyer et al. 2001, EK IIb). Ein isoenergetischer Austausch von SFA durch PUFA war in der *Nurses' Health Study* mit einer 35%-igen Risikoreduktion verbunden (RR pro 5 En% = 0,65; 95 % CI 0,54; 0,78) (Salmeron et al. 2001, EK IIb). Auch in der *EPIC-Norfolk Study* war ein höherer Quotient aus PUFA zu SFA mit einem verringerten Diabetesrisiko assoziiert, allerdings war diese Assoziation nach Adjustierung für anthropometrische Parameter nicht mehr signifikant (RR = 0,91; 95 % CI 0,81; 1,03) (Harding et al. 2004, EK IIb). In der *EPIC-Potsdam Study* war eine höhere Zufuhr von SFA mit einem verringerten Diabetesrisiko assoziiert, wenn SFA zu Lasten anderer Fettsäuren betrachtet wurden (RR oberstes Quintil im Vergleich zum untersten Quintil = 0,71; 95 % CI 0,50; 0,99) (Kröger et al. 2011, EK IIb).

*Kohortenstudien zur Fragestellung, ob ein Zusammenhang zwischen der SFA-Zufuhr und dem Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 besteht, konnten diesen in der Mehrheit nicht bestätigen. Die Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang wird deshalb als **wahrscheinlich** eingeschätzt. Die Evidenz, dass der Austausch von SFA durch PUFA das Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 senkt, wird auf Grund der geringen Studienzahl und der Heterogenität der Studien als **unzureichend** 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 Typ 2 zu Studienbeginn eine höhere MUFA-Zufuhr aufwiesen (14,5 En%) als Männer mit normaler Glucosetoleranz (13,6 En%) ( $p < 0,05$ ) (Feskens et al. 1995, EK IIb). In der *San Luis Valley Diabetes Study* hatten Personen mit Glucoseintoleranz, die einen Diabetes mellitus Typ 2 entwickelten, eine größere Menge MUFA konsumiert (17,1 En%) als Personen, bei denen sich über den Beobachtungszeitraum die Glucosetoleranz normalisierte (14,9 En%) ( $p = 0,03$ ) (Marshall et al. 1994, EK IIb). In den neueren Kohortenstudien *Iowa Women's Health 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), *Women's Health Study* (Song et al. 2004, EK IIb),

*Melbourne Collaborative Cohort Study* (Hodge et al. 2007, EK IIb) und der *EPIC-Potsdam Study* (Schulze et al. 2008, Kröger et al. 2011, EK IIb) konnte kein Zusammenhang zwischen der Zufuhr von MUFA und dem Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 beobachtet werden.

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

#### 5.3.2.4 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren

##### a) Mehrfach ungesättigte Fettsäuren gesamt

In der *San Luis Valley Diabetes Study* konnte keine Beziehung zwischen der PUFA-Zufuhr und der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 beobachtet werden. Hier hatten Personen, die einen Diabetes mellitus Typ 2 entwickelten, keine unterschiedliche Zufuhr an PUFA (7,5 En%) im Vergleich zu Personen, die eine IGT behielten (6,8 En%) oder zu einer normalen Glucosetoleranz zurückkehrten (7,0 En%,  $p = 0,74$ ) (Marshall et al. 1994, EK IIb). Auch in der *Seven Countries Study* hatten Personen, die einen Diabetes mellitus Typ 2 entwickelten, keine signifikant unterschiedliche Zufuhr an PUFA (4,3 En%) im Vergleich zu Personen, die eine normale Glucosetoleranz behielten (4,2 En%,  $p = 0,81$ ) (Feskens et al. 1995, EK IIb). In der *Iowa Women's Health Study* fand sich nach 11-jähriger Beobachtungszeit eine negative Beziehung zwischen der PUFA-Zufuhr 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 energieliefernde Nährstoffe adjustiert wurde (Meyer et al. 2001, EK IIb). In einer Auswertung der *Nurses' Health Study* korrelierte ein erhöhter Anteil an PUFA an der Energiezufuhr zu Lasten von Kohlenhydraten 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 Typ 2 entwickelten, nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zu gesund gebliebenen Personen (Laaksonen et al. 2002, EK IIb). Die Ergebnisse der *EPIC-Norfolk Study* zeigen, dass eine höhere Zufuhr von PUFA nicht mit dem Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 assoziiert ist (Harding et al. 2004, EK IIb). In der *Melbourne Collaborative Cohort Study* konnte ein positiver, aber nicht signifikanter Zusammenhang zwischen der Zufuhr von PUFA und dem Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 beobachtet werden (RR oberstes im Vergleich zum untersten Quintil = 1,29; 95 % CI 0,84; 1,97) (Hodge et al. 2007, EK IIb). Eine Risikoerhöhung mit höherer PUFA-Zufuhr wurde auch in der *EPIC-Potsdam Study* beobachtet, wenn diese mit einer verminderten Kohlenhydratzufuhr verbunden war (Schulze et al. 2008, EK IIb).

Eine höhere Zufuhr von PUFA auf Kosten von SFA war in der *Iowa Women's Health Study* (Meyer et al. 2001, EK IIb) und der *Nurses' Health Study* (Salmeron et al. 2001, EK IIb) mit einem signifikant geringeren Risiko verbunden, allerdings nicht in der *EPIC-Norfolk Study*



(Harding et al. 2004, EK IIb) und der *EPIC-Potsdam Study* (Kröger et al. 2011, EK IIb) (s. auch Kapitel 5.3.2.2 Gesättigte Fettsäuren).

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 2 909 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 gestörten Glucosetoleranz bzw. eines Diabetes mellitus Typ 2 (Laaksonen et al. 2002, EK IIb). Im *Västerbotten Intervention Programme* (159 Neuerkrankte) (Krachler et al. 2008, EK IIb) und in der *EPIC-Potsdam Study* (673 Neuerkrankte) (Kröger et al. 2011, EK IIb) bestand kein Zusammenhang zwischen dem Anteil von PUFA in Erythrozytenmembranen und dem Diabetesrisiko.

*Es liegen zahlreiche Studien zur Rolle von PUFA in der Prävention des Diabetes mellitus Typ 2 vor, deren Ergebnisse aber uneinheitlich sind. Deshalb wird die Evidenz, dass eine höhere PUFA-Zufuhr mit einem verminderten Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 einhergeht, als **unzureichend** eingestuft. Die Evidenz, dass der Austausch von SFA durch PUFA das Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 senkt, wird auf Grund der geringen Studienzahl und der Heterogenität der Studien ebenfalls als **unzureichend** eingeschätzt.*

#### **b) n-6 Fettsäuren**

Die Zufuhr von Linolsäure war in der *Health Professionals Follow-up Study* (RR für extreme Quintile = 0,89; 95 % CI 0,74; 1,06) (van Dam et al. 2002, EK IIb) und in der *EPIC-Potsdam Study* (RR für extreme Quintile = 1,11; 95 % CI 0,79; 1,56) (Kröger et al. 2011, EK IIb) nicht mit dem Diabetesrisiko assoziiert. Auch in der *Women's Health Study* war die Zufuhr von n-6 Fettsäuren nicht signifikant mit dem Diabetesrisiko assoziiert (RR = 0,95; 95 % CI 0,78; 1,16) (Song et al. 2004, EK IIb). In der *Singapore Chinese Health Study* konnte ebenfalls kein Zusammenhang mit der Zufuhr von n-6 Fettsäuren beobachtet werden (RR für extreme Quintile = 0,93, 95 % CI 0,87; 1,12) (Brostow et al. 2011, EK IIb). In der *Melbourne Collaborative Cohort Study* konnte ein positiver, aber nicht signifikanter Zusammenhang zwischen der Zufuhr von Linolsäure und dem Diabetesrisiko beobachtet werden (RR oberstes Quintil im Vergleich zum untersten Quintil = 1,42; 95 % CI 0,93; 2,18) (Hodge et al. 2007, EK IIb).

*Die prospektiven Studien weisen darauf hin, dass zwischen der Zufuhr von n-6 Fettsäuren (Linolsäure) und dem Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 mit **möglicher** Evidenz kein Zusammenhang besteht.*

#### **c) n-3 Fettsäuren**

Die Ergebnisse aus 7 prospektiven Kohortenstudien (7 365 Neuerkrankte) zum Zusammenhang zwischen der Zufuhr von ALA und dem Diabetesrisiko wurden im Jahr 2012 in einer Meta-Analyse zusammengefasst. Dabei bestand ein inverser, allerdings statistisch nicht signifikanter Zusammenhang (RR pro 0,5 g/Tag = 0,93; 95 % CI 0,83; 1,04) (Wu et al. 2012, EK IIa). Dabei bestand deutliche Heterogenität zwischen den Studien. Höhere

Konzentrationen von ALA im Blut waren laut einer Meta-Analyse von 6 Kohortenstudien ebenfalls mit einem verringerten Diabetesrisiko assoziiert. Aber auch hier erreichte die Assoziation keine statistische Signifikanz (RR pro 0,1 %-Punkt höherem Anteil an Gesamtfettsäuren = 0,90; 95 % CI 0,80; 1,00) (Wu et al. 2012, EK IIa).

*Eine höhere Zufuhr von  $\alpha$ -Linolensäure hat mit möglicher Evidenz keine Auswirkung auf das Diabetesrisiko.*

Mehrere Meta-Analysen haben kürzlich die Ergebnisse prospektiver Kohortenstudien zu langkettigen n-3 Fettsäuren zusammengefasst, wobei überwiegend dieselben Studien berücksichtigt wurden. Die bislang umfangreichste Meta-Analyse (16 prospektive Kohortenstudien, 440 873 Personen, 21 512 Neuerkrankungen) ergab keinen Einfluss der Zufuhr langkettiger n-3 Fettsäuren (EPA und DHA) auf das Diabetesrisiko. Das über alle Kohorten ermittelte RR pro 250 mg/Tag betrug 1,04 (95 % CI 0,97; 1,10) (Wu et al. 2012, EK IIa). In einer weiteren Meta-Analyse betrug das RR für den Vergleich extremer Quintile der Zufuhr 1,04 (95 % CI 0,92; 1,18) (Xun & He 2012, EK IIa). Dabei wurden 11 Kohorten berücksichtigt. Allerdings bestand in beiden Meta-Analysen deutliche Heterogenität innerhalb der Studien. So war eine höhere Zufuhr langkettiger n-3 Fettsäuren in nordamerikanischen Studienpopulationen tendenziell mit einem erhöhten Diabetesrisiko verbunden, während inverse Zusammenhänge in asiatischen Studienpopulationen beobachtet wurden. In der Meta-Analyse von Wallin et al. (2012, EK IIa) mit Daten von 13 Kohortenstudien wurde dies ebenso beobachtet. Hier wurde nachfolgend die Meta-Analyse nach geografischer Region stratifiziert vorgenommen. So betrug das RR pro 300 mg/Tag langkettiger n-3 Fettsäuren 1,17 (95 % CI 1,09; 1,26) in nordamerikanischen Studienpopulationen (6 Kohorten), 0,98 (95 % CI 0,70; 1,37) in europäischen Studienpopulationen (3 Kohorten) und 0,90 (95 % CI 0,82; 0,98) in asiatischen bzw. australischen Studienpopulationen (4 Kohorten). Heterogenität bestand auch innerhalb der geografischen Regionen, vor allem in Europa. Fünf von 6 amerikanischen Kohortenstudien wiesen auf einen positiven Zusammenhang zwischen langkettigen n-3 Fettsäuren und Diabetesrisiko hin.

In Kohortenstudien, die nicht die Zufuhr von Fettsäuren betrachteten, sondern das Fettsäurenprofil im Blut, war ein höherer Anteil an langkettigen n-3 Fettsäuren nicht mit dem Diabetesrisiko assoziiert. Eine Meta-Analyse von 5 Studien ergab hier ein RR (pro 3 %-Punkte höhere Anteile an Gesamtfettsäuren) von 0,94 (95 % CI 0,75; 1,17) (Wu et al. 2012, EK IIa).

*Studien zur Rolle von langkettigen n-3 Fettsäuren in der Prävention sind sehr uneinheitlich. Ergebnisse von Meta-Analysen mehrerer Kohortenstudien legen nahe, dass eine höhere Zufuhr dieser Fettsäuren mit möglicher Evidenz keinen Zusammenhang mit dem Risiko hat.*

### **d) Verhältnis von n-6 zu n-3 Fettsäuren**

Das Verhältnis von n-6 zu n-3 Fettsäuren wurde in nur wenigen prospektiven Studien auf eine Assoziation mit der Diabetesinzidenz untersucht. In der *Nurses' Health Study* war das Verhältnis von n-6 zu n-3 Fettsäuren nicht mit dem Diabetesrisiko assoziiert (Salmeron et al. 2001, EK IIb). Auch in der *Singapore Chinese Health Study* bestand kein Zusammenhang



(RR für Vergleich extremer Quintile = 0,98; 95 % CI 0,85; 1,14) (Brostow et al. 2011, EK IIb). In der *Health Professionals Follow-up Study* betrug das RR für den Vergleich extremer Quintile des Verhältnisses von n-3 zu n-6 Fettsäuren 1,10, die Assoziation erreichte dabei keine Signifikanz (95 % CI 0,92; 1,31, p für Trend = 0,73) (van Dam et al. 2002, EK IIb). Lediglich in der *Melbourne Collaborative Cohort Study* war ein höheres Verhältnis von n-6 zu n-3 mit einem höheren Risiko assoziiert (RR für Vergleich extremer Quartile = 1,56; 95 % CI 1,03; 2,36) (Hodge et al. 2007, EK IIb).

*Das Verhältnis von n-6 zu n-3 Fettsäuren hat mit möglicher Evidenz keinen Einfluss auf das Risiko für Diabetes mellitus Typ 2.*

### 5.3.2.5 trans-Fettsäuren

In der *Iowa Women's Health Study* fand sich nach 11-jähriger Beobachtungszeit eine negative Beziehung zwischen der Zufuhr von trans-Fettsäuren und der Diabetesinzidenz (RR für extreme Quintile = 0,83; 95 % CI 0,70; 0,97) (Meyer et al. 2001, EK IIb). Bei der *Nurses' Health Study* korrelierte ein höherer Anteil von trans-Fettsäuren an der Energiezufuhr 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 Zufuhr 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 Zufuhr von trans-Fettsäuren und dem Diabetesrisiko beobachtet (RR für extreme Quintile = 1,03; 95 % CI 0,83; 1,28), wenn für BMI, Energiezufuhr, weitere Störgrößen und Gesamtfettzufuhr adjustiert wurde (Song et al. 2004, EK IIb). Auch in der *Melbourne Collaborative Cohort Study* konnte kein Zusammenhang identifiziert werden (Hodge et al. 2007, EK IIb).

In der *Melbourne Collaborative Cohort Study* konnte ein inverser Zusammenhang zwischen dem trans-Fettsäuregehalt in Plasmaphospholipiden und dem Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 beobachtet werden (RR für extreme Quintile des trans-Fettsäuregehalts = 0,30; 95 % CI 0,17; 0,51) (Hodge et al. 2007, EK IIb). Eine Risikosenkung wurde auch für trans-Palmitoleinsäure in der *Cardiovascular Health Study* beschrieben (RR für extreme Quintile = 0,38; 95 % CI 0,24; 0,62) (Mozaffarian et al. 2010, EK IIb). Im Gegensatz zu diesen Studien waren in der *EPIC-Potsdam Study* nach Adjustierung für Diabetesrisikofaktoren Assoziationen zwischen dem relativen Anteil von trans-Fettsäuren (RR = 0,88; 95 % CI 0,63; 1,24) bzw. dem Anteil von trans-Palmitoleinsäure in Erythrozyten-Phospholipiden (RR = 0,89; 95 % CI 0,64; 1,23) und dem Diabetesrisiko deutlich schwächer und statistisch nicht abgesichert (Kröger et al. 2011, EK IIb).

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

### 5.3.3 Quantität und Qualität der Zufuhr von Nahrungsfett und -fettsäuren und sekundäre Prävention des Diabetes mellitus Typ 2

Ziel der Lebensstil- und Ernährungstherapie und ggf. medikamentösen Behandlung des manifesten Diabetes mellitus Typ 2 ist die Reduktion des Risikos für mikro- und makroangiopathische Komplikationen des Diabetes. Dabei steht die Kontrolle des Körpergewichts, der Blutglucosekonzentration, des Blutdrucks sowie des Lipid- und Lipoproteinprofils im Vordergrund. Die *American Diabetes Association* (ADA) empfiehlt in ihren evidenzbasierten Leitlinien eine Reduktion der Zufuhr von SFA auf < 7 En%, eine Minimierung der Zufuhr von trans-Fettsäuren sowie eine ausreichende Zufuhr von n-3 Fettsäuren durch den Verzehr von Fisch ( $\geq 2$  Portionen pro Woche) (ADA 2008). In ähnlicher Weise schätzt die *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) in ihren evidenzbasierten Leitlinien zur Ernährungstherapie des Diabetes ein, dass SFA und trans-Fettsäuren zusammen < 10 En% ausmachen sollten (Mann et al. 2004). Die EASD empfiehlt eine Zufuhr von MUFA zwischen 10 En% und 20 En% und eine Limitierung der Zufuhr von PUFA auf max. 10 En%, wobei die Gesamtfettzufuhr max. 35 % der Energiezufuhr ausmachen sollte.

### 5.4 Unterscheiden sich Strategien zur Primärprävention des Diabetes mellitus Typ 2 von solchen zur Sekundärprävention (Ernährungstherapie)?

Patienten mit einem manifestem Diabetes mellitus Typ 2 haben insgesamt ein höheres kardiovaskuläres Risiko, sodass 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 für die Fettzufuhr zur Primärprävention des Diabetes mellitus Typ 2

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

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

*Die Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang zwischen der Zufuhr von MUFA und dem Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 wird als **wahrscheinlich** angesehen (s. 5.3.2.3).*

*Studien zur Rolle von PUFA in der Prävention sind bisher uneinheitlich. Die Evidenz, dass eine höhere PUFA-Zufuhr mit einem verminderten Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 einhergeht, wird als **unzureichend** eingestuft. Die Evidenz, dass der Austausch von SFA durch PUFA das Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 senkt, wird als **unzureichend** eingeschätzt. (s. 5.3.2.4.a).*

*Zwischen der Zufuhr von n-6 Fettsäuren (Linolsäure) und dem Diabetesrisiko besteht mit **möglicher** Evidenz kein Zusammenhang (s. 5.3.2.4.b).*

*Eine höhere Zufuhr von  $\alpha$ -Linolensäure hat mit **möglicher** Evidenz keine Auswirkung auf das Diabetesrisiko. Studien zur Rolle von langkettigen n-3 Fettsäuren in der Prävention sind sehr uneinheitlich. Eine höhere Zufuhr dieser Fettsäuren hat mit **möglicher** Evidenz keinen Zusammenhang mit dem Risiko (s. 5.3.2.4.c).*

*Das Verhältnis von n-6 zu n-3 Fettsäuren hat mit **möglicher** Evidenz keinen Einfluss auf das Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 (s. 5.3.2.4.d).*

*Die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen der Zufuhr von trans-Fettsäuren und dem Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 wird als **unzureichend** angesehen (s. 5.3.2.5).*

Die Datenlage lässt den Schluss zu, dass dem Diabetes mellitus Typ 2 durch eine Reduktion der Gesamtfettzufuhr, unabhängig von deren Auswirkung auf das Körpergewicht, nicht vorgebeugt werden kann. Eine große randomisierte Interventionsstudie und die überwiegende Mehrzahl von Kohortenstudien, insbesondere solche mit großen Fallzahlen und umfangreicher Confounderkontrolle, unterstützen diese Bewertung.

Kohortenstudien zur Fragestellung, ob ein Zusammenhang zwischen SFA-Zufuhr und dem Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 besteht, konnten diesen in der Mehrheit nicht bestätigen. Ob ein Austausch von SFA gegen PUFA das Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 senken kann, ist ungewiss. Bisher gibt es zu wenige Studien, die diese Fragestellung explizit evaluiert haben, und deren Ergebnisse sind heterogen.

In Kohortenstudien mit großer Fallzahl und Kontrolle für relevante Störgrößen konnte kein Zusammenhang zwischen der MUFA-Zufuhr und dem Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 beobachtet werden. Auch wenn Ergebnisse aus älteren, kleineren Kohortenstudien auf eine positive Beziehung hinweisen, wird die Evidenz als wahrscheinlich eingestuft, dass es keinen Zusammenhang zwischen MUFA-Zufuhr und dem Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 gibt.

Obwohl einige Kohortenstudien auf einen risikovermindernden Effekt hinweisen, wenn PUFA für SFA ausgetauscht werden, sind die Ergebnisse der Studien insgesamt sehr heterogen, sodass die Evidenz als unzureichend eingestuft wird.

Ebenfalls unsicher bleibt die Rolle von n-6 Fettsäuren (Linolsäure). Hier ergibt die Datenlage nur eine mögliche Evidenz, dass kein Zusammenhang zwischen der Zufuhr von n-6 Fettsäuren und dem Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 besteht.

Obwohl eine wachsende Anzahl von prospektiven Kohortenstudien Beziehungen zwischen der Zufuhr von n-3 Fettsäuren und der Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 2 untersucht haben, zeigen Meta-Analysen dieser Studien eine starke Heterogenität, sodass die Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang als möglich eingestuft wird.

Kohortenstudien zur Rolle von trans-Fettsäuren für die Entstehung des Diabetes mellitus Typ 2 zeigen unterschiedliche Ergebnisse. Da eine eindeutige Bewertung derzeit nicht möglich ist, wird die Evidenz als unzureichend eingeschätzt.

## 5.6 Forschungsbedarf

Die Wirkung von PUFA im Vergleich zu SFA auf das Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 ist bisher nicht ausreichend dokumentiert. Unterschiede scheinen auch zwischen verschiedenen PUFA zu bestehen. Hier sollten insbesondere die neueren Ergebnisse zu einer potenziellen Risikoerhöhung durch eine höhere Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren in nordamerikanischen und teilweise auch europäischen Kohorten verfolgt werden. Zukünftige Studien sollten dabei verstärkt verschiedene Fischarten als Nahrungsquellen langkettiger n-3 Fettsäuren sowie deren Zubereitung bzw. Gehalt an Schwermetallen oder persistenten organischen Schadstoffen berücksichtigen. Auch bleibt die Rolle von n-6 und n-3 Fettsäuren aus pflanzlichen Lebensmitteln (Linol- und  $\alpha$ -Linolensäure), vor allem im Vergleich zu SFA, aber auch im Verhältnis zueinander, ungeklärt.

Im Kapitel Diabetes wurden SFA nicht nach ihrer Kettenlänge oder einer geraden oder ungeraden Zahl der C-Atome differenziert betrachtet. Der Anteil von SFA mit ungerader Zahl von C-Atomen im Blut gilt als Biomarker der Zufuhr von Milchfett. Erste Studien weisen hier darauf hin, dass diese SFA sich in ihrer Assoziation mit dem Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 von anderen SFA unterscheiden könnten (z. B. Kröger et al. 2011, Forouhi et al. 2014). Dann müssten die fettreichen Milchprodukte das Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 senken, gesehen wird dies aber eher bei den fettarmen (Aune et al. 2013). Zukünftige Studien sollten verschiedene SFA im Kontext unterschiedlicher Nahrungsquellen differenziert untersuchen.

Die Frage, ob trans-Fettsäuren das Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 erhöhen, bleibt unbeantwortet. Bisherige Studien zeigen widersprüchliche Ergebnisse. Daher sollte diese Fragestellung in weiteren Kohortenstudien evaluiert werden. Da Nährstoffdatenbanken in aller Regel keine Daten zum trans-Fettsäuregehalt von Lebensmitteln bieten, wäre die Analyse des trans-Fettsäuregehalts im Blut (Cholesterolester oder Phospholipide) eine Alternative. Derartige Analysen sollten zwischen trans-Fettsäuren als Produkt der industriellen Fetthärtung und solchen, die im Magen von Wiederkäuern produziert werden, differenzieren.

## 5.7 Literatur

ADA (American Diabetes Association): Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 31, Suppl 1 (2008) S61–S78

ADA (American Diabetes Association): Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 35, Suppl 1 (2012) S64–S71

Akinkuolie AO, Ngwa JS, Meigs JB et al.: Omega-3 polyunsaturated fatty acid and insulin sensitivity: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 30 (2011) 702–707

Aune D, Norat T, Romundstad P et al.: Dairy products and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Am J Clin Nutr* 98 (2013) 1066–1083

Brostow DP, Odegaard AO, Koh WP et al.: Omega-3 fatty acids and incident type 2 diabetes: the Singapore Chinese Health Study. *Am J Clin Nutr* 94 (2011) 520–526

Chan JM, Rimm EB, Colditz GA et al.: Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 17 (1994) 961–969

## 5 Fettzufuhr und Prävention des Diabetes mellitus Typ 2

- Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A et al.: Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 122 (1995) 481–486
- Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346 (2002) 393–403
- Eriksson KF, Lindgärde F: Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise: the 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia* 34 (1991) 891–898
- Feskens EJ, Virtanen SM, Räsänen L et al.: Dietary factors determining diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 18 (1995) 1104–1112
- Forouhi NG, Koulman A, Sharp SJ et al.: Differences in the prospective association between individual plasma phospholipid saturated fatty acids and incident type 2 diabetes: the EPIC-InterAct case-cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2 (2014) 810–818
- Gregg EW, Cheng YJ, Narayan KM et al.: The relative contributions of different levels of overweight and obesity to the increased prevalence of diabetes in the United States: 1976–2004. *Prev Med* 45 (2007) 348–352
- Halton TL, Liu S, Manson JE et al.: Low-carbohydrate-diet score and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 87 (2008) 339–346
- 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* 159 (2004) 73–82
- Heidemann C, Du Y, Schubert I et al.: Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus - Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 56 (2013) 668–677
- Hodge AM, English DR, O'Dea K et al.: Plasma phospholipid and dietary fatty acids as predictors of type 2 diabetes: interpreting the role of linoleic acid. *Am J Clin Nutr* 86 (2007) 189–197
- Hu FB, van Dam RM, Liu S: Diet and risk of type II diabetes: the role of types of fat and carbohydrate. *Diabetologia* 44 (2001) 805
- IDF (International Diabetes Federation): *IDF Diabetes Atlas*. Brussels, 6th edn. (2013) <http://www.idf.org/diabetesatlas> (eingesehen am 14.04.2014)
- Kerner W, Brückel J: Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. In: Kellerer M, Siegel E: *Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft*. *Diabetologie* 8, Suppl 2 (2013) S104–S107
- Krachler B, Norberg M, Eriksson JW et al.: Fatty acid profile of the erythrocyte membrane preceding development of Type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 18 (2008) 503–510
- Kröger J, Zietemann V, Enzenbach C et al.: Erythrocyte membrane phospholipid fatty acids, desaturase activity, and dietary fatty acids in relation to risk of type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Am J Clin Nutr* 93 (2011) 127–142
- 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* 19 (2002) 456–464
- Lichtenstein AH, Schwab US: Relationship of dietary fat to glucose metabolism. *Atherosclerosis* 150 (2000) 227–243
- 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* 49 (2006) 912–920
- 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* 25 (2002) 1283–1288
- Manco M, Calvani M, Mingrone G: Effects of dietary fatty acids on insulin sensitivity and secretion. *Diabetes Obes Metab* 6 (2004) 402–413
- Mann JI, De Leeuw I, Hermansen K et al.: Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 14 (2004) 373–394

## 5 Fettzufuhr und Prävention des Diabetes mellitus Typ 2

- Marshall JA, Hoag S, Shetterly S et al.: Dietary fat predicts conversion from impaired glucose tolerance to NIDDM – The San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes Care* 17 (1994) 50–56
- Meyer KA, Kushi LH, Jacobs DR et al.: Dietary fat and incidence of type 2 diabetes in older Iowa women. *Diabetes Care* 24 (2001) 1528–1535
- Micha R, Mozaffarian D: Saturated fat and cardiometabolic risk factors, coronary heart disease, stroke, and diabetes: a fresh look at the evidence. *Lipids* 45 (2010) 893–905
- Mozaffarian D, Cao H, King IB et al.: Trans-palmitoleic acid, metabolic risk factors, and new-onset diabetes in U.S. adults: a cohort study. *Ann Intern Med* 153 (2010) 790–799
- Nettleton JA, Katz R: n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in type 2 diabetes: a review. *J Am Diet Assoc* 105 (2005) 428–440
- 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* 20 (1997) 537–545
- Pegorier JP, Le May C, Girard J: Control of gene expression by fatty acids. *J Nutr* 134 (2004) S2444–S2449
- Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S et al.: The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 49 (2006) 289–297
- 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* 46 (2003) 182–189
- Riccardi G, Giacco R, Rivellese AA: Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. *Clin Nutr* 23 (2004) 447–456
- Riserus U, Willett WC, Hu FB: Dietary fats and prevention of type 2 diabetes. *Prog Lipid Res* 48 (2009) 44–51
- Rivellese AA, Lilli S: Quality of dietary fatty acids, insulin sensitivity and type 2 diabetes. *Biomed Pharmacother* 57 (2003) 84–87
- Salmeron J, Hu FB, Manson JE et al.: Dietary fat and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 73 (2001) 1019–1026
- Schulze MB, Hu FH: Primary prevention of diabetes: what can be done and how much can be prevented? *Annu Rev Public Health* 26 (2005) 445–467
- Schulze MB, Hoffmann K, Boeing H et al.: An accurate risk score based on anthropometric, dietary, and lifestyle factors to predict the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30 (2007) 510–515
- Schulze MB, Schulz M, Heidemann C et al.: Carbohydrate intake and incidence of type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Br J Nutr* 99 (2008) 1107–1116
- Schulze MB: Epidemiologie des Diabetes mellitus: Häufigkeit, Lebenserwartung, Todesursachen. In: Schatz H, Pfeiffer AFH (Hrsg.): *Diabetologie kompakt*. Springer, 5. Auflage (2014)
- Simmons RK, Harding AH, Jakes RW et al.: How much might achievement of diabetes prevention behaviour goals reduce the incidence of diabetes if implemented at the population level? *Diabetologia* 49 (2006) 905–911
- Song Y, Manson JE, Buring JE et al.: A prospective study of red meat consumption and type 2 diabetes in middle-aged and elderly women: the Women's Health Study. *Diabetes Care* 27 (2004) 2108–2115
- Swinburn BA, Metcalf PA, Ley SJ et al.: Long-term (5-year) effects of a reduced-fat diet intervention in individuals with glucose intolerance. *Diabetes Care* 24 (2001) 619–624
- Thefeld W : Prevalence of diabetes mellitus in the adult German population. *Gesundheitswesen* 61 (1999) S85–S89

## 5 Fettzufuhr und Prävention des Diabetes mellitus Typ 2

Tinker LF, Bonds DE, Margolis KL et al.: Low-fat dietary pattern and risk of treated diabetes mellitus in postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized controlled dietary modification trial. *Arch Intern Med* 168 (2008) 1500–1511

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* 344 (2001) 1343–1350

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* 25 (2002) 417–424

Vessby B: Dietary fat and insulin action in humans. *Br J Nutr* 83, Suppl 1 (2000) S91–S96

Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K et al.: Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women. *Diabetologia* 44 (2001) 312–319

Wallin A, Di Giuseppe D, Orsini N et al.: Fish consumption, dietary long-chain n-3 fatty acids, and risk of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 35 (2012) 918–929

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* 78 (2003) 91–98

Wu JH, Micha R, Imamura F et al.: Omega-3 fatty acids and incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 107, Suppl 2 (2012) S214–S227

Xun P, He K: Fish consumption and incidence of diabetes: meta-analysis of data from 438,000 individuals in 12 independent prospective cohorts with an average 11-year follow-up. *Diabetes Care* 35 (2012) 930–938

## 6 Fettzufuhr und Prävention der Dyslipoproteinämie

S. Lorkowski, H. Boeing und G. Wolfram

### 6.1 Einleitung

Unter dem Begriff Dyslipoproteinämien, auch Dyslipidämien, werden die Krankheitsbilder der Hyper- und Hypolipoproteinämien zusammengefasst (Schwandt & Parhofer 2007). Dyslipoproteinämien können primäre und/oder sekundäre Ursachen haben. Den primären Dyslipoproteinämien liegt ein Gendefekt zugrunde; dennoch können auch andere Faktoren wie beispielsweise Ernährung oder Übergewicht das Ausmaß dieser Form der Fettstoffwechselstörung beeinflussen. Sekundäre Dyslipoproteinämien können als Folgen verschiedener Krankheiten entstehen (z. B. Diabetes mellitus, Nieren-, Leber- oder Schilddrüsenkrankheiten), durch die Einnahme bestimmter Medikamente hervorgerufen werden (z. B. Diuretika, orale Kontrazeptiva, Corticosteroide) und auch durch die Art der Ernährung bedingt sein (z. B. Alkoholkonsum, Überernährung, Fehlernährung). Im Gegensatz zu primären Dyslipoproteinämien können sekundäre Dyslipoproteinämien meist durch die erfolgreiche Behandlung der zugrunde liegenden Ursachen behoben werden.

Erhöhte LDL<sup>1</sup>- und erniedrigte HDL<sup>2</sup>-Cholesterolkonzentrationen sind validierte Risikofaktoren für die Manifestation einer koronaren Herzkrankheit (KHK) (Khot et al. 2003, Grundy et al. 2004), während die Hypertriglyceridämie einen geringeren Einfluss auf das KHK-Risiko hat (Hokanson & Austin 1996). Auch durch *Mendelian Randomisation* konnte die Bedeutung lebenslang erhöhter LDL-Cholesterolkonzentrationen für das KHK-Risiko nachgewiesen (Linsel-Nitschke et al. 2008, Ference et al. 2012) und für erhöhte Triglyceridkonzentrationen wahrscheinlich gemacht werden (Sarwar et al. 2010); für erniedrigte HDL-Cholesterolkonzentrationen konnte dies jedoch nicht eindeutig gezeigt werden (Voight et al. 2012). Der Beitrag der Triglyceride als Risikofaktor einer KHK erhärtete sich (Do et al. 2013), ist aber noch nicht abschließend geklärt und wird kontrovers diskutiert (Reiner et al. 2011). Es ist hierbei zu berücksichtigen, dass die Veränderung einer Lipidfraktion im Plasma auch mit Veränderungen bei anderen Plasmalipiden einhergehen kann. So sind erhöhte LDL-Cholesterolkonzentrationen und/oder erhöhte VLDL<sup>3</sup>-Triglyceridkonzentrationen meist von erniedrigten HDL-Cholesterolkonzentrationen begleitet.

Groß angelegte prospektive Humanstudien deuten darauf hin, dass im nicht nüchternen Zustand ermittelte Triglyceridkonzentrationen besser zur Bestimmung des Risikos einer KHK geeignet sind als im nüchternen Zustand gemessene (Zilversmit 1979, Bansal et al. 2007, Nordestgaard et al. 2007, Mora et al. 2008). Da jedoch die Datenlage zum Zusammenhang zwischen Triglyceriden im postprandialen Zustand und der Entstehung einer KHK aufgrund einer noch unzureichenden Anzahl von Humanstudien nicht eindeutig geklärt ist und in

---

<sup>1</sup> LDL = low density lipoprotein

<sup>2</sup> HDL = high density lipoprotein

<sup>3</sup> VLDL = very low density lipoprotein



Humanstudien Cholesterol und Triglyceride i. d. R. im nüchternen Zustand gemessen werden, sind auch im vorliegenden Kapitel der Leitlinie ausschließlich Studien mit Messungen der Triglyceride im nüchternen Zustand berücksichtigt worden.

Auch das in den Lipoprotein-*Remnants* enthaltene, sogenannte *Remnant*-Cholesterol scheint ein wesentlicher Risikofaktor für ischämische Herzkrankheiten zu sein (Varbo et al. 2013, Varbo et al. 2014). Aufgrund einer unzureichenden Zahl an Humanstudien wird das *Remnant*-Cholesterol im vorliegenden Kapitel der Leitlinie nicht als eigenständiger Parameter berücksichtigt.

In Deutschland wiesen 56,6 % der Männer und 60,5 % der Frauen im Alter von 18 bis 79 Jahren erhöhte Gesamtcholesterolkonzentrationen oberhalb des aktuell empfohlenen Grenzwerts von 190 mg/dl ( $\geq 5,0$  mmol/l) auf; 17,9 % der Männer und 20,3 % der Frauen hatten stark erhöhte Gesamtcholesterolkonzentrationen von  $\geq 240$  mg/dl ( $\geq 6,2$  mmol/l). HDL-Cholesterolkonzentrationen von  $< 40$  mg/dl<sup>4</sup> fanden sich bei 19,3 % der Männer und 3,6 % der Frauen. Die Gesamtprävalenz von Dyslipidämien, d.h. Gesamtcholesterol  $\geq 190$  mg/dl oder ärztliche Diagnose einer Fettstoffwechselstörung, betrug 64,5 % für Männer und 65,7 % für Frauen; allerdings blieb etwa die Hälfte der Dyslipidämien unerkannt (Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland, DEGS1, Erhebungszeitraum: 2008–2011) (Scheidt-Nave et al. 2013).

In den USA hingegen war die Prävalenz für stark erhöhte Gesamtcholesterolkonzentrationen von  $\geq 240$  mg/dl ( $\geq 6,2$  mmol/l) niedriger als in Deutschland. In den USA hatten 12,2 % der Männer und 14,3 % der Frauen im Alter von 20 Jahren oder älter stark erhöhte Gesamtcholesterolkonzentrationen; die Gesamtprävalenz lag hier bei 13,4 %. Im Gegensatz dazu war die Prävalenz niedriger HDL-Cholesterolkonzentrationen von  $< 40$  mg/dl ( $< 1$  mmol/l) in den USA in der Altersgruppe 20 Jahre und älter deutlich größer als in Deutschland. Sie lag für Männer bei 31,4 % und für Frauen bei 11,9 %; die Gesamtprävalenz für niedrige HDL-Cholesterolkonzentrationen betrug in den USA 21,3 % (Carroll et al. 2012).

Nach Angaben des *WHO Global Health Observatory* variiert die Prävalenz erhöhter ( $\geq 190$  mg/dl bzw.  $\geq 5,0$  mmol/l) und stark erhöhter ( $\geq 240$  mg/dl bzw.  $\geq 6,2$  mmol/l) Gesamtcholesterolkonzentrationen zwischen den einzelnen Mitgliedstaaten der Europäischen Union sehr. So fanden sich für Erwachsene im Alter von 25 Jahren oder älter mit  $> 65$  % die höchsten Gesamtprävalenzen für erhöhte Gesamtcholesterolkonzentrationen von  $\geq 190$  mg/dl in Deutschland, Dänemark, Großbritannien und Luxemburg; in Bulgarien, Kroatien, Griechenland, Rumänien hingegen lag die Gesamtprävalenz in dieser Altersgruppe unter 50 % (Nichols et al. 2012).

---

<sup>4</sup> Um eine Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen des US-amerikanischen *National Health and Nutrition Examination Surveys* (NHANES) zu ermöglichen, wurden in der DEGS1-Studie die Empfehlungen des *Adult Treatment Panel III* (ATP III) zugrunde gelegt und für Frauen HDL-Werte  $< 40$  mg/dl (ca. 1,0 mmol/l) als erniedrigt definiert. Im Gegensatz dazu empfiehlt die Leitlinie der *European Society of Cardiology* (ESC) aus dem Jahr 2012 im Unterschied zum Gesamtcholesterol für das HDL-Cholesterol geschlechtsspezifische Grenzwerte von  $< 40$  mg/dl für Männer und  $< 45$  mg/dl für Frauen (Perk et al. 2012)

Eine Hypertriglyceridämie liegt vor, wenn die Triglyceridkonzentration im nüchternen Zustand > 150 mg/dl (~1,7 mmol/l) beträgt (Reiner et al. 2011). Dies war etwa bei einem Drittel der erwachsenen deutschen Männer und Frauen der Fall (Kotseva et al. 2009).

In diesem Kapitel werden die Auswirkungen der Fettzufuhr auf die Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterolkonzentrationen sowie die Triglyceridkonzentration und auch auf die Verhältnisse von Gesamt- zu HDL-Cholesterol und LDL- zu HDL-Cholesterol, sofern diese zur Verfügung standen, betrachtet. Die einzelnen Lipoproteinklassen stellen jedoch heterogene Gruppen von Partikeln dar, und verschiedene Subklassen der LDL und HDL scheinen unterschiedlich zum Risiko der KHK beizutragen (Sacks & Campos 2003, Packard 2006). Auf eine Betrachtung dieser Subklassen wird hier verzichtet, da ihre Bedeutung für das Erkrankungsrisiko sowie ihre genetischen Ursachen und die Beziehungen zwischen Genotyp und Phänotyp unzureichend geklärt sind (Mora et al. 2007). Es kommt erschwerend hinzu, dass die Einteilung dieser Lipoproteine in Subfraktionen stark von der verwendeten Analyseverfahren abhängt.

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 (Hegsted et al. 1993). Weitere nutritive Einflüsse, wie z. B. Alkohol, Kohlenhydrate, Ballaststoffe, Phytosterole und Phospholipide werden in diesem Kapitel der Leitlinie nicht für eine Evidenzbewertung berücksichtigt. Zusätzlich sind Unterschiede in der Zufuhr von Energie und Ballaststoffen zwischen Verum- und Kontrollgruppe möglich. Fett aus Nüssen wird beispielsweise nur teilweise absorbiert, sodass sich folglich Unterschiede in der Energiezufuhr ergeben (Novotny et al. 2012). Die Ballaststoffe in Nüssen entfalten zusätzlich eine lipidsenkende Wirkung. Phytosterole senken nur bei ausreichend hoher Zufuhr die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma. In der vorliegenden Leitlinie wurde keine Evidenzbewertung zum Einfluss von natürlicherweise in Nahrungsmitteln vorkommenden Phytosterolen für die Primärprävention von Dyslipoproteinämien vorgenommen, da die mit der Nahrung üblicherweise zugeführten Mengen an Phytosterolen i. d. R. so gering sind, dass sie keine signifikant messbaren Unterschiede in der Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma bewirken.

Die Zufuhr fetthaltiger Nahrung verändert die Konzentration und Zusammensetzung der Lipoproteine und führt zu diurnalen Veränderungen der Lipoproteine im Plasma (Schlierf et al. 1971). Da mittel- und langfristige Studien hierzu fehlen und die Bedeutung für die Entstehung der KHK nicht bekannt ist, werden in dieser Leitlinie nur Werte im Nüchternplasma und nicht postprandial gemessen berücksichtigt.

### **6.2 Personen mit einem erhöhten Risiko für eine Dyslipoproteinämie**

Mit zunehmendem Alter des Menschen steigt i. d. R. wegen einer sinkenden Aktivität des LDL-Rezeptors die Konzentration des LDL-Cholesterols im Plasma an, bei Frauen nach der Menopause mehr als bei Männern dieser Altersgruppe (Miller 1984, Thefeld 2000). Neben

einer genetischen Disposition können eine erhöhte Zufuhr von Nahrungsfett und -cholesterol sowie spezielle Wirkungen einzelner Fettsäuren (s. u.) eine Dyslipoproteinämie verursachen. Eine positive Energiebilanz mit daraus resultierender Adipositas verstärkt diese Wirkungen. Aufgrund genetischer Unterschiede kann die Reaktion einzelner Personen auf Nahrungsfaktoren jedoch sehr unterschiedlich sein (Schaefer et al. 1997, Parks & Hellerstein 2000, Masson & McNeill 2005).

Personen, in deren Familie eine primäre Dyslipoproteinämie vorliegt, haben je nach Art dieser angeborenen Störung im Lipoproteinstoffwechsel ein erhöhtes Risiko für diese Krankheit (Schwandt & Parhofer 2007). Eine nicht gesundheitsfördernde Ernährungsweise kann dieses erhöhte Risiko noch verstärken.

### **6.3 Bedeutung der Fettzufuhr für das Risiko einer Dyslipoproteinämie**

Die bedeutsamsten Einflüsse auf die Lipoproteine im Plasma sind auf die Menge und die Art der Fettsäuren in der Nahrung zurückzuführen. Die Einflüsse der Nahrungsfette auf die Konzentrationen der Lipoproteine im Plasma wurden in Übersichtsartikeln und Meta-Analysen wiederholt ausführlich dargestellt und werden nachfolgend beschrieben. Die Nahrungsfettsäuren beeinflussen aber auch Zusammensetzung, Größe und Oxidationsneigung der LDL und verändern dadurch eventuell zusätzlich das Krankheitsrisiko (Kratz et al. 2002a, Kratz et al. 2002b).

#### **6.3.1 Wirkungsmechanismen von Fett/Fettsäuren 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 der LDL-Partikel über den LDL-Rezeptor in die Zellen. Ungesättigte Fettsäuren können die Aktivität des LDL-Rezeptors erhöhen und so die Konzentration von LDL-Cholesterol im Plasma senken (Loscalzo et al. 1987, Thornburg & Rudel 1992, Dietschy 1998, Lin et al. 2005); hierbei ist die Wirkung einzelner ungesättigter Fettsäuren unterschiedlich. So senkte beispielsweise die in der Nahrung mengenmäßig häufigste PUFA, die Linolsäure, die Cholesterolkonzentration stärker als die Ölsäure (Mensink & Katan 1992). Der Einfluss der ungesättigten Fettsäuren auf die Aktivität des LDL-Rezeptors ist im Einzelnen unterschiedlich: So haben beispielsweise n-3 Fettsäuren einen größeren aktivierenden Einfluss auf den LDL-Rezeptor als n-6 Fettsäuren. Die cholesterolsenkende Wirkung von MUFA fällt geringer aus, wenn gleichzeitig mit der verminderten Zufuhr von MUFA auch die Zufuhr langkettiger SFA vermindert wird und so die plasmacholesterolanhebende Wirkung der SFA wegfällt (Ginsberg et al. 1990). Ölsäure bewirkt ferner intrazellulär eine Abnahme des regulatorischen Cholesterol-Pools (Dietschy 1998); von einem vergleichbaren Effekt ist auch bei einer vermehrten Zufuhr anderer ungesättigter Fettsäuren auszugehen. n-3 Fettsäuren steigern über ihren Einfluss auf Zellkernrezeptoren zusätzlich den Abbau von Fettsäuren und hemmen deren Synthese; so senken sie die Konzentration von Triglyceriden im Plasma (Clarke 2001).

Nahrungscholesterol senkt zwar die Cholesterolsynthese in Hepatozyten und auch nicht hepatischen Geweben, führt jedoch gleichzeitig über eine verminderte Aktivität des LDL-Rezeptors zu einem Anstieg der Cholesterolkonzentration im Plasma (Dawson et al. 1988). Ein Anstieg des Cholesterolgehalts in Hepatozyten hemmt direkt und indirekt über den Anstieg von Oxysterolen die LDL-Rezeptorsynthese. Dadurch wird die Aufnahme von LDL in die Zelle verlangsamt und die Konzentration von LDL-Cholesterol im Plasma steigt an. Die individuell unterschiedliche Reaktion des Menschen auf Nahrungscholesterol wird unter anderem vom Apolipoprotein-E-Polymorphismus bestimmt (Miettinen & Kesäniemi 1989, Schaefer et al. 1997).

Die HDL-Cholesterolkonzentration wird im Vergleich zu SFA durch MUFA wenig verändert und durch PUFA geringfügig gesenkt. Die Wirkungsmechanismen sind noch nicht eindeutig geklärt. Dabei sagt die HDL-Cholesterolkonzentration wenig über die Wirksamkeit des Rücktransports von Cholesterol aus peripheren Geweben zur Leber, d. h. die Effizienz des reversen Cholesteroltransports, aus (von Eckardstein et al. 2001). HDL-Cholesterol wirkt über verschiedene Mechanismen antiatherogen (Nofer et al. 2002). Ein Anstieg des Fettanteils an der Energiezufuhr geht mit einer Senkung der Kohlenhydratzufuhr einher, wodurch akut die Triglyceridsynthese in der Leber und die Triglyceridkonzentration im Plasma sinkt (Howell et al. 1997). Höhere Zufuhrmengen an Nahrungsfett begünstigen jedoch eine positive Energiebilanz und somit die Entstehung von Übergewicht, das wiederum zu einem Anstieg der Konzentrationen von Triglyceriden und LDL-Cholesterol sowie zu einer Senkung der HDL-Cholesterolkonzentration führen kann (Yu-Poth et al. 1999, s. auch Kapitel 4). Eine durch eine Senkung der Fettzufuhr und einen gleichzeitigen Anstieg der Kohlenhydratzufuhr verursachte Anhebung der Triglyceridkonzentration im Plasma kann nach einigen Wochen bei gleichbleibender Ernährung durch eine Anpassung des Stoffwechsels wieder zurückgehen (Antonis & Bersohn 1961). Das erklärt unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich der Triglyceridkonzentrationen bei kurzfristigen bzw. langfristigen Untersuchungen.

Die primären Dyslipoproteinämien, phänotypisch am häufigsten sind Dyslipoproteinämien vom Typ IIa, IIb, III und der kohlenhydratinduzierte Typ IV, sprechen je nach dem zugrunde liegenden genetischen Defekt auf Ernährungsmaßnahmen unterschiedlich gut an (Harris 1989, Kris-Etherton & Yu 1997, Parks & Hellerstein 2000, Wolfram 2007). Die einzelnen Fettsäuren wirken bei Patienten mit primären Dyslipoproteinämien auf die Lipoproteinfraktionen im Plasma aber prinzipiell in die gleiche Richtung wie bei gesunden Personen.

### **6.3.2 Quantität und Qualität der Zufuhr von Nahrungsfett und -fettsäuren und primäre Prävention der Dyslipoproteinämie**

Ziel der primären Prävention bei den erblichen Dyslipoproteinämien ist das Hinauszögern und/oder das Abschwächen der Manifestation. Für gesunde Personen gilt das Ziel, das Entstehen einer ernährungsbedingten Dyslipoproteinämie zu vermeiden.

Einzelne Interventionsstudien oder prospektive Kohortenstudien zur langfristigen primären Prävention der primären Dyslipoproteinämien in Abhängigkeit von der Zufuhr isolierter Nahrungsfaktoren wie Gesamtfett, SFA, MUFA, PUFA, n-3 Fettsäuren, trans-Fettsäuren oder 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 sollen deutlich machen, dass die Auswirkung einer Veränderung in der Fettzufuhr 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.

Menge und Art der Fettsäuren in der Nahrung haben unter den Nahrungsfetten quantitativ den größten Einfluss auf die Lipoproteine und Lipide im Plasma. Die zum kurzfristigen Einfluss von Fettsäuren auf die Serumlipoproteine durchgeführten Interventionsstudien wurden in mehreren großen Übersichtsarbeiten kritisch dargestellt (Keys et al. 1965, Gordon et al. 1989, Katan et al. 1994, Harris 1996, Harris 1997, Kris-Etherton & Yu 1997, Kris-Etherton et al. 2000). Darüber hinaus begünstigt eine positive Energiebilanz die Entstehung einer Dyslipoproteinämie. Bei Übergewicht vermindert eine negative Energiebilanz mit Gewichtsreduktion das Risiko einer Dyslipoproteinämie und hebt beispielsweise die HDL-Cholesterolkonzentration im Plasma wieder an (Dattilo & Kris-Etherton 1992). Ein Anstieg des Körpergewichts um 1 kg führt zu einem Anstieg der Triglyceridkonzentration um 1,1 % und einem Abfall der HDL-Cholesterolkonzentration um 0,8 % (Yu-Poth et al. 1999). Eine Gewichtsreduktion begünstigt demnach die Normalisierung aller Lipoproteinfraktionen (Dattilo & Kris-Etherton 1992). Aussagen über die Wirkungen bestimmter Fettsäuren sind deshalb nur möglich, wenn sich das Körpergewicht während der Intervention nicht verändert.

Einzelne Fettsäuren können auf die Plasmakonzentrationen von LDL- und HDL-Cholesterol sowie von Triglyceriden unterschiedliche Wirkungen haben, die deshalb im Folgenden getrennt dargestellt werden. Gesamt- und LDL-Cholesterol reagieren in der Regel gleichgerichtet, manchmal mit unterschiedlichem Signifikanzniveau. Ihre Veränderungen werden deshalb jeweils gemeinsam dargestellt. Verschiedene Speiseöle mit einem hohen Gehalt an MUFA können in Abhängigkeit von ihrem Gehalt an anderen Fettsäuren unterschiedliche Wirkungen auf die Plasmalipoproteine haben (Truswell & Choudhury 1998). 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 i. d. R. in die gleiche Richtung.

In dieser 2. Version der Leitlinie wurde gemäß dem Arbeitsschwerpunkt der DGE zur Ernährung von Gesunden (Primärprävention) auf die Ergebnisse aus Studien zur sekundären Prävention verzichtet. Interventionsstudien und Meta-Analysen, die nur die Sekundärprävention betreffen wurden dementsprechend bei der Bewertung der Evidenz nicht berücksichtigt. In mehreren Meta-Analysen ist aber keine Trennung zwischen Interventionsstudien zur Primär- und Sekundärprävention erfolgt. In solchen Fällen wurde der gemeinsame Effektschätzer angegeben. Bei voller Einbeziehung der Ergebnisse aller

Meta-Analysen aus den Interventionsstudien zur Sekundärprävention ergäbe sich bisweilen eine andere Evidenzbewertung.

### 6.3.2.1 Gesamtfett

In einer Interventionsstudie mit 1 182 Schulkindern war nach Senkung der Anteile von Gesamtfett und SFA an der Energiezufuhr im Verlauf von 2 Jahren in der Interventionsgruppe im Vergleich zu einer Kontrollgruppe eine signifikante Senkung der Konzentration von Gesamt- und HDL-Cholesterol im Plasma festzustellen (Nicklas et al. 2002, EK Ib).

*Yu-Poth* et al. (1999, EK Ia) werteten 37 Ernährungsinterventionsstudien aus, die in den Jahren 1975 bis 1981 publiziert worden sind und bei denen die Gesamtfettzufuhr in den Interventionsgruppen zwischen < 10 En% und 32 En% lag (alle Interventionen waren entweder *Step I* oder *Step II* Diäten des *National Cholesterol Education Program*). In der Auswertung wurden 11 586 selbstständig lebende, erwachsene Gesunde und Risikopatienten beider Geschlechter berücksichtigt (Intervention: 9 276 Personen, Kontrolle: 2 310 Personen). Die eingeschlossenen Interventionsstudien wiesen sehr unterschiedliche Studiendesigns auf und die Studien dauerten zwischen 3 Wochen und 4 Jahren. Die Auswertung ergab, dass der Anteil des Gesamtfetts an der Energiezufuhr in einer signifikant positiven Beziehung zu den Konzentrationen an Gesamtcholesterol, LDL-Cholesterol und HDL-Cholesterol steht. Eine Senkung der Gesamtfettzufuhr um 1 En% führt laut dieser Meta-Analyse zu einer Absenkung der Konzentrationen von Gesamtcholesterol, LDL-Cholesterol und HDL-Cholesterol um 0,06 mmol/l (ca. 2,3 mg/dl; 0,9 %), 0,042 mmol/l (ca. 1,6 mg/dl; 1,0 %) und 0,01 mmol/l (ca. 0,39 mg/dl; 0,8 %). Die Triglyceridkonzentration im Plasma blieb hingegen unverändert.

Ergänzt werden diese Befunde durch Studien, in denen die Zufuhr von Gesamtfett und SFA gleichzeitig reduziert wurde. In der von *Lefevre* et al. (2005, EK Ib) vorgestellten randomisierten, doppelblinden, kontrollierten 3-Phasen-Crossover-Studie an 86 gesunden Männern im Alter von 22 bis 64 Jahren wurde in einem relativ kurzen Zeitraum von nur 6 Wochen der Einfluss einer verminderten Zufuhr von Gesamtfett und SFA (30 En% Fett und 9 En% SFA bzw. 25 En% Fett und 6 En% SFA) mit einer durchschnittlichen amerikanischen Ernährung mit 38 En% Fett und 14 En% SFA als Kontrolldiät verglichen. Die zugeführten Mengen an Cholesterol, MUFA und PUFA waren geringer und der Anteil der Kohlenhydrate an der Energiezufuhr war bei konstantem Proteinanteil höher als in der Kontrolldiät. Die Reduktion von Gesamtfett- und SFA-Zufuhr führte zu signifikanten Abnahmen der Konzentrationen von Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterol und steigerte aufgrund einer geringeren Senkung der LDL-Cholesterol- im Vergleich zur HDL-Cholesterolkonzentration das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol. Darüber hinaus kam es aufgrund einer höheren Zufuhr von Kohlenhydraten und einer verminderten Zufuhr von MUFA und PUFA zu einem signifikanten Anstieg der Triglyceridkonzentration.

Die zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Leitlinie umfassendste und jüngste Untersuchung zur Wirkung einer reduzierten oder modifizierten Zufuhr von Fetten auf die Blutfette ist die von *Hooper* et al. (2012, EK Ia) durchgeführte Meta-Analyse, in der insgesamt

48 Interventionsstudien mit insgesamt mehr als 65 000 Erwachsenen ausgewertet wurden. In die Meta-Analyse wurden Studien mit Personen unabhängig von ihrem kardiovaskulären Risiko und bestehender KHK eingeschlossen und für den jeweiligen Parameter konnten nicht immer alle Studien berücksichtigt werden. Lediglich Studien mit Erkrankten, Schwangeren oder Stillenden sowie nicht den Kriterien der Autoren entsprechende Studien und Studien mit fehlenden Angaben wurden ausgeschlossen. Im Rahmen der Meta-Analyse von *Hooper et al.* (2012, EK Ia) wurde die Reduktion der Fettzufuhr definiert als ein verminderter En%-Anteil der Fette bei vergleichbarer Gesamtenergiezufuhr; eine Diät mit niedrigerem Fettgehalt lag im Sinne der Autoren vor, wenn die Fettzufuhr < 30 En% betrug und der verminderte Fettanteil durch Energie aus Kohlenhydraten und Protein, bspw. in Form von Obst und Gemüse, kompensiert wurde. Von der Meta-Analyse waren u. a. Studien ausgeschlossen, in denen ALA, n-3 Fettsäuren oder Fischöl supplementiert wurden oder in denen eine Reduktion der Fettzufuhr durch Fettersatzstoffe (z. B. Olestra) erreicht wurde. Als tertiäre Endpunkte wurden in der Meta-Analyse von *Hooper et al.* (2012, EK Ia) der Einfluss einer reduzierten Fettzufuhr und einer Veränderung der Zusammensetzung der zugeführten Fette (s. 6.3.2.2) auf die Konzentrationen von Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterol und der Triglyceride im Vergleich zu einer herkömmlichen Ernährung untersucht. Alle Maßnahmen senkten die Gesamtcholesterolkonzentration, aber es konnte im Gegensatz zu den oben angeführten, vor der Meta-Analyse von *Hooper et al.* (2012, EK Ia) veröffentlichten Studien kein Einfluss auf die HDL-Cholesterolkonzentration ermittelt werden. Eine Reduktion der Gesamtfettzufuhr führte zu einer signifikanten Senkung der LDL-Cholesterolkonzentration, hatte jedoch in diesen über einen längeren Zeitraum ablaufenden Studien keinen Einfluss auf die Triglyceridkonzentration.

*Die Evidenz ist **überzeugend**, dass eine Reduktion des Anteils von Fett an der Energiezufuhr und damit der Gesamtfettzufuhr im Rahmen einer Ernährung mit derzeitigem Fettgehalt und derzeitiger Fettqualität die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma senkt.*

*Es besteht **mögliche** Evidenz für eine Senkung der HDL-Cholesterolkonzentration im Plasma durch eine Reduktion des Anteils von Fett an der Energiezufuhr.*

*Es besteht **wahrscheinliche** Evidenz für einen fehlenden langfristigen Einfluss einer Reduktion des Anteils von Fett an der Energiezufuhr auf die Triglyceridkonzentration im Plasma.*

*Die Evidenz für eine Senkung des Verhältnisses von Gesamt- zu HDL-Cholesterol sowie von LDL- zu HDL-Cholesterol durch eine Reduktion des Anteils von Fett an der Energiezufuhr ist **unzureichend**.*

### 6.3.2.2 Gesättigte Fettsäuren

#### *Gesättigte Fettsäuren und Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration*

Langkettige SFA (C12:0, C14:0, C16:0) hoben im Vergleich zu Kohlenhydraten die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration etwa doppelt so stark an, wie die gleiche Menge PUFA



(C18:2 n-6) die Gesamt- bzw. LDL-Cholesterolkonzentration senkte (Ginsberg et al. 1998 EK Ib; Mensink & Katan 1992, Yu-Poth et al. 1999, Mensink et al. 2003, EK Ia). Myristin- (C14:0) und Palmitinsäure (C16:0) erhöhen laut der von *Mensink* et al. (2003, EK Ia) durchgeführten Meta-Analyse von 60 Studien mit 1 672 Erwachsenen am stärksten die LDL-Cholesterolkonzentration. Die langkettige gesättigte Stearinsäure (C18:0) änderte im Vergleich zu Kohlenhydraten das Gesamtcholesterol im Plasma ebenso wenig, wie dies gesättigte MCT taten (Bonamone & Grundy 1988, Keys et al. 1988, EK Ib). In der von *Howell* et al. (1997, EK Ia) veröffentlichten Meta-Analyse von 224 Studien mit 8 143 Erwachsenen führte eine Senkung des Anteils der SFA in der Nahrung um 1 En% zu einer Reduktion der LDL-Cholesterolkonzentration um 1,8 mg/dl (= 0,047 mmol/l). Die Meta-Analyse von *Yu-Poth* et al. (1999, EK Ia) ergab, dass eine Reduktion des Anteils der mit der Nahrung zugeführten SFA um 1 En% zu einer Senkung der Gesamtcholesterolkonzentration um 0,056 mmol/l (= 2,2 mg/dl) und der LDL-Cholesterolkonzentration um 0,05 mmol/l (= 1,9 mg/dl) führte.

Die bisher umfassendste und aktuellste Untersuchung zur Wirkung einer modifizierten Zufuhr von Fetten auf die Blutfette ist die bereits im Abschnitt 6.3.2.1 vorgestellte Meta-Analyse von *Hooper* et al. (2012, EK Ia). Im Rahmen dieser Meta-Analyse wurde eine Modifikation der Fettzufuhr definiert als ein Anteil der Gesamtfette von  $\geq 30$  En% und damit nahezu gleichbleibender Gesamtfettzufuhr im Vergleich zu entsprechenden Kontrollgruppen sowie einer im Vergleich zu einer „normalen“ Diät höheren Zufuhr von MUFA und PUFA. Eine Modifikation der Zusammensetzung der zugeführten Fette senkte die Gesamtcholesterolkonzentration signifikant. Es konnte in dieser Meta-Analyse jedoch nicht ermittelt werden, ob sich die Modifikation auf die LDL-Cholesterolkonzentration signifikant auswirkt, da dieser Parameter nur in zwei Einzelstudien (*Sarkkinen* et al. 1994, *Due* et al. 2008) gemessen worden ist.

*Niinikoski* et al. (2007, EK Ib) führten beginnend im Alter von 7 Monaten bis zum Alter von 14 Jahren einmal jährlich Ernährungsberatungen mit 540 Kindern und ihren Eltern durch. Die Kontrollgruppe mit 522 Kindern erhielt keine Beratung. In den Beratungen wurde die Bedeutung einer an SFA und Cholesterol reduzierten Ernährung sowie einer Reduktion der Gesamtfettzufuhr auf 30 En% bis 35 En% vermittelt. Die Beratung führte zu einer verminderten Zufuhr von Gesamtfett und SFA. Die Konzentrationen an Gesamt- und LDL-Cholesterol waren bis zum Alter von 14 Jahren signifikant niedriger. In der Weiterführung der Studie von *Niinikoski* et al. (2007, EK Ib) bis zum Alter von 19 Jahren (*Niinikoski* et al. 2012, EK Ib) führte die einmal jährlich durchgeführte Ernährungsberatung zu einer verminderten Zufuhr von SFA; mit dem Alter nahm der Unterschied in der Gesamtfettzufuhr zwischen Interventions- und Kontrollgruppe ab, bis es bei Mädchen im Alter von 17 Jahren und Jungen im Alter von 19 Jahren keine Unterschiede mehr gab. Die geringere Zufuhr von SFA ging in beiden Gruppen mit signifikant niedrigeren LDL-Cholesterolkonzentrationen einher. Bei Jungen waren die Gesamtcholesterolkonzentration bei geringerer Zufuhr von SFA signifikant vermindert, bei Mädchen war dies nicht der Fall.

In der Interventionsstudie von *Müller* et al. (2003, EK Ib) an 25 gesunden Frauen mit einem mittleren Alter von  $30,5 \pm 9,8$  Jahren führte eine SFA-arme Diät im Vergleich zu einer an



SFA-reichen Diät zu keinen signifikanten Änderungen der Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration.

#### *Gesättigte Fettsäuren und HDL-Cholesterolkonzentration*

Langkettige SFA erhöhen im Vergleich zu ungesättigten Fettsäuren oder Kohlenhydraten die HDL-Cholesterolkonzentration (Mensink & Katan 1992, Mensink et al. 2003, EK Ia), Laurinsäure wirkt hier am stärksten (Mensink et al. 2003, EK Ia). In der von Müller et al. (2003, EK Ib) publizierten Studie kam es durch eine verminderte SFA-Zufuhr zu einer signifikanten Reduktion der HDL-Cholesterolkonzentration. In der Studie von Niinikoski et al. (2012, EK Ib) kam es bei Jugendlichen durch eine verminderte Zufuhr von SFA nicht zu Veränderungen der HDL-Cholesterolkonzentration. In der Meta-Analyse von Hooper et al. (2012, EK Ia) konnte im Gegensatz zu früher durchgeführten Studien kein Einfluss einer Modifikation der zugeführten Fette auf die HDL-Cholesterolkonzentration ermittelt werden.

#### *Gesättigte Fettsäuren und Triglyceridkonzentration*

Die vermehrte Zufuhr von langkettigen SFA senkte die Triglyceridkonzentration im Nüchternplasma (Mensink & Katan 1992, Howell et al. 1997, Mensink et al. 2003, EK Ia). Müller et al. (2003, EK Ib) zeigten, dass eine verminderte Zufuhr von SFA die Triglyceridkonzentration im Plasma erhöht. In einer weiteren Meta-Analyse mit über längeren Zeiträumen durchgeführten Studien bestand hingegen keine signifikante Beziehung zwischen der SFA-Zufuhr und der Triglyceridkonzentration im Plasma (Yu-Poth et al. 1999, EK Ia). In der von Niinikoski et al. (2012, EK Ib) durchgeführten Studie hatten Jungen bei geringerer Zufuhr von SFA signifikant niedrigere Triglyceridkonzentrationen, während dies bei Mädchen nicht der Fall war. Im Gegensatz zu einer Reduktion der Fettzufuhr resultierte eine Modifikation der zugeführten Fette in einer Senkung der Triglyceridkonzentration (Hooper et al. 2012, EK Ia).

#### *Gesättigte Fettsäuren und das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol*

In der Meta-Analyse von Mensink et al. (2003, EK Ia) führten SFA im Vergleich zu Kohlenhydraten nicht zu einer Veränderung des Verhältnisses von Gesamt- zu HDL-Cholesterol, da es in dieser Studie sowohl zu einem Anstieg der Konzentration von Gesamt- als auch von HDL-Cholesterol durch die vermehrte Zufuhr von SFA kam.

#### *Gesättigte Fettsäuren und das Verhältnis von LDL- zu HDL-Cholesterol*

In der Interventionsstudie von Müller et al. (2003, EK Ib) führte eine verminderte Zufuhr von SFA aufgrund der signifikanten Senkung der HDL-Cholesterolkonzentration zu einem Anstieg des Verhältnisses von LDL- zu HDL-Cholesterol.

*Die Evidenz ist **überzeugend**, dass SFA in der Nahrung die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma anheben und eine Reduktion der Zufuhr von SFA (außer Stearinsäure und MCT) zu einer Senkung führt.*

*Es besteht **mögliche** Evidenz dafür, dass eine vermehrte Zufuhr von SFA die HDL-Cholesterolkonzentration im Plasma erhöht.*

Die Evidenz für eine Senkung der Triglyceridkonzentration im Plasma nach einer kurzzeitig vermehrten Zufuhr von SFA ist **überzeugend**.

Für einen fehlenden Einfluss der SFA-Zufuhr auf das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol besteht **wahrscheinliche** Evidenz.

Die Evidenz für einen Zusammenhang der SFA-Zufuhr mit dem Verhältnis von LDL- zu HDL-Cholesterol ist **unzureichend**.

### 6.3.2.3 Einfach ungesättigte Fettsäuren

#### *Einfach ungesättigte Fettsäuren und Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration*

MUFA (18:1) senkten laut *Mensink* et al. (2003, EK Ia) im Vergleich zu Kohlenhydraten die Konzentration des LDL-Cholesterols signifikant; die geringfügig konzentrationsenkende Wirkung auf das Gesamtcholesterol war jedoch nicht signifikant. In einer randomisierten, kontrollierten Interventionsstudie mit Parallelgruppendesign verglichen *Bos* et al. (2010, EK Ib) eine MUFA-reiche und eine mediterrane Diät mit einer SFA-reichen Ernährung an 57 Nichtdiabetikern mit einem BMI  $\geq 25$  oder einem Hüftumfang von  $\geq 94$  cm (Männer) bzw.  $\geq 80$  cm (Frauen) im Alter von 40 bis 65 Jahren über 8 Wochen nach einer 2-wöchigen SFA-reichen Run-in-Phase. In beiden Diäten wurde im Vergleich zur SFA-reichen Ernährung eine signifikante Senkung der Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration beobachtet, wobei es jedoch keine Unterschiede zwischen MUFA-reicher und mediterraner Diät gab. *Allman-Farinelli* et al. (2005, EK Ib) untersuchten in einer randomisierten Crossover-Interventionsstudie an 15 Erwachsenen (5 Männer und 10 Frauen) im Alter von 35 bis 69 Jahren den Einfluss einer MUFA-reichen Diät (ölsäurereiches Sonnenblumenöl; 32,6 En% Gesamtfett, 8,8 En% SFA, 3,5 En% PUFA und 20,3 En% MUFA) im Vergleich zu einer SFA-reichen Diät (33,1 En% Gesamtfett, 20,8 En% SFA, 2,7 En% PUFA, 9,6 En% MUFA). Die MUFA-reiche Intervention führte zu einer signifikanten Verringerung der Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration im Vergleich zur SFA-reichen Diät. Eine weitere Meta-Analyse zeigte, dass der Ersatz von SFA durch MUFA zu einer Senkung der Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration führt; es wurde kein signifikanter Unterschied der Wirkung von MUFA und PUFA festgestellt (*Gardner & Kraemer* 1995, EK Ia). In dieser Meta-Analyse wurden 14 Studien mit insgesamt 273 Männern und 166 Frauen in einem Alter von 18 bis 78 Jahren und einer Interventionsdauer zwischen 21 und 84 Tagen berücksichtigt. In den einzelnen Studien wurden verschiedene MUFA-reiche Öle (Olivenöl, ölsäurereiches Distelöl, Rapsöl oder unterschiedliche Mischungen von Oliven- und Rapsöl, Oliven- und Erdnussöl sowie Oliven- und Sonnenblumenöl) mit verschiedenen PUFA-reichen Ölen (Traubenkernöl, Distelöl, Maiskeimöl, Sonnenblumenöl oder eine Mischung aus Distel- und Maiskeimöl) verglichen.

Während SFA die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration anheben, senken MUFA laut der von *Mensink & Katan* (1992, EK Ia) durchgeführten Meta-Analyse von 27 Studien an 682 Erwachsenen im Vergleich zu Kohlenhydraten zwar die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration geringfügig, der Effekt war jedoch nicht signifikant. In der von *Schwingshackl* et al. (2011, EK Ia) durchgeführten Meta-Analyse von 12 Interventionsstudien

mit einer Dauer von mindestens 6 Monaten und bis zu 4 Jahren an insgesamt 1 990 Personen konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied der Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration zwischen einer hohen ( $> 12$  En%) und einer niedrigen ( $\leq 12$  En%) Zufuhr von MUFA festgestellt werden. In den analysierten Studien wurden MUFA-reiche mit verschiedenen MUFA-armen Kostformen (niedriger Fettgehalt, geringer oder hoher glykämischer Index, PUFA-reich, proteinreich oder eine nicht an einen dieser Aspekte angepasste Kontrollkostform mit einem Anteil des Gesamtfetts  $\geq 30$  En% und/oder mit einem Anteil von SFA  $\geq 10$  En%) verglichen. Unter den analysierten Studien befand sich jedoch auch die Studie von *Wien et al.* (2003), in der die Auswirkungen einer erhöhten MUFA-Zufuhr in Form eines erhöhten Mandelverzehr als Bestandteil der Intervention untersucht wurde. Aus Mandeln werden Fette jedoch nur unvollständig resorbiert (Novotny et al. 2012). Ferner ist die Studie von *Shai et al.* (2008) mit Patienten mit KHK in das Gesamtergebnis eingeflossen. Die Autoren geben jedoch an, dass eine erneute Analyse unter Ausschluss dieser beiden Studien von *Wien et al.* (2003) und *Shai et al.* (2008) zum gleichen Gesamtergebnis kommt. Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind auch unter dem Aspekt mit Vorsicht zu betrachten, dass Studien mit unterschiedlichen Gewichtseffekten sowie unterschiedlichen Diätformen einbezogen wurden. *Thijssen & Mensink* (2005, EK Ib) verglichen an 18 Männern und 27 Frauen im Alter von 18 bis 65 Jahren die Wirkung einer 5-wöchigen Diät, die 38 En% Fett lieferte und davon etwa 7 En% in Form von entweder Stearin-, Öl- oder Linolsäure enthielt. Auch in dieser Studie konnten keine signifikanten Veränderungen der Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration durch eine der drei Diäten beobachtet werden.

### *Einfach ungesättigte Fettsäuren und HDL-Cholesterolkonzentration*

Eine fett- und MUFA-reiche Diät auf Basis von Olivenöl verhinderte laut *Mensink & Katan* (1987, EK Ib) im Vergleich zu einer fettarmen Kost mit hohem Anteil an komplexen Kohlenhydraten und Ballaststoffen einen Abfall der HDL-Cholesterolkonzentration. Die Meta-Analyse von *Mensink & Katan* (1992, EK Ia) ergab, dass der Austausch von Kohlenhydraten durch MUFA zu einem Anstieg der HDL-Cholesterolkonzentration führt.

In der Meta-Analyse von *Gardner & Kraemer* (1995, EK Ia) bewirkte der Ersatz von SFA durch MUFA keine Veränderung der HDL-Cholesterolkonzentration. In den Interventionsstudien von *Allman-Farinelli et al.* (2005, EK Ib), *Bos et al.* (2010, EK Ib) und *Thijssen & Mensink* (2005, EK Ib) wurden ebenfalls keine Hinweise darauf gefunden, dass eine MUFA-reiche Diät die Konzentration des HDL-Cholesterols im Vergleich zu einer SFA-reichen Diät verändert.

### *Einfach ungesättigte Fettsäuren und Triglyceridkonzentration*

Laut der Meta-Analysen von *Mensink & Katan* (1992, EK Ia) und *Mensink et al.* (2003, EK Ia) senkten MUFA die Triglyceridkonzentration im Plasma im Vergleich zu Kohlenhydraten. Auch die von *Allman-Farinelli et al.* (2005, EK Ib) und *Bos et al.* (2010, EK Ib) durchgeführten Interventionsstudien zeigten eine Senkung der Triglyceridkonzentration für eine MUFA-reiche Intervention im Vergleich zu einer SFA-reichen Diät.

In der Meta-Analyse von *Gardner & Kraemer* (1995, EK Ia) hoben MUFA im Vergleich zu PUFA die Triglyceridkonzentration im Plasma um 0,14 mmol/l an; im Vergleich zu SFA zeigten MUFA jedoch keinen Effekt. Dies zeigte sich auch in der Interventionsstudie von *Thijssen & Mensink* (2005, EK Ib).

#### *Einfach ungesättigte Fettsäuren und das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol*

In der Meta-Analyse von *Mensink et al.* (2003, EK Ia) senkten MUFA im Vergleich zu Kohlenhydraten das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol. *Thijssen & Mensink* (2005, EK Ib) beobachteten keine Veränderungen durch eine MUFA-reiche Diät im Vergleich zu einer SFA-reichen.

#### *Einfach ungesättigte Fettsäuren und das Verhältnis von LDL- zu HDL-Cholesterol*

*Mensink & Katan* (1992, EK Ia) fanden eine geringfügige Absenkung des Verhältnisses von LDL- zu HDL-Cholesterol, wenn Kohlenhydrate durch MUFA ersetzt werden.

*Die Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang der MUFA-Zufuhr mit der Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma im Vergleich zu Kohlenhydraten ist **wahrscheinlich**, und es besteht **mögliche** Evidenz für eine senkende Wirkung von MUFA im Vergleich zu langkettigen SFA auf die Gesamt- und die LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma.*

*Die Evidenz ist **überzeugend**, dass MUFA im Vergleich zu Kohlenhydraten einen Abfall der HDL-Cholesterolkonzentration im Plasma verhindern, und es besteht **wahrscheinliche** Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang der Zufuhr von MUFA im Vergleich zu langkettigen SFA mit der HDL-Cholesterolkonzentration im Plasma.*

*Die Evidenz ist **überzeugend**, dass MUFA im Vergleich zu Kohlenhydraten die Triglyceridkonzentration im Plasma senken, und es existiert **mögliche** Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang der MUFA-Zufuhr mit der Triglyceridkonzentration im Plasma im Vergleich zu langkettigen SFA.*

*Für den senkenden Einfluss von MUFA auf das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol und von LDL- zu HDL-Cholesterol im Vergleich zu Kohlenhydraten ist die Evidenz **überzeugend**, und es besteht **unzureichende** Evidenz für einen Zusammenhang der MUFA-Zufuhr im Vergleich zu langkettigen SFA mit dem Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol und (aufgrund fehlender Studien) von LDL- zu HDL-Cholesterol.*

### **6.3.2.4 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren**

#### **a) Mehrfach ungesättigte Fettsäuren gesamt**

Die Meta-Analyse von *Gardner & Kraemer* (1995, EK Ia) ergab, dass der Ersatz von SFA durch PUFA die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration senkt und keinen Einfluss auf die HDL-Cholesterolkonzentration und die Plasmatriglyceridkonzentration hat.

*Die Evidenz ist **überzeugend**, dass der Ersatz von SFA durch PUFA die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma senkt.*

Es besteht **wahrscheinliche** Evidenz, dass der Ersatz von SFA durch PUFA keinen Einfluss auf die HDL-Cholesterol- und Triglyceridkonzentration im Plasma hat.

Es besteht (aufgrund fehlender Studien) **unzureichende** Evidenz für einen Einfluss auf die Verhältnisse von Gesamt- zu HDL-Cholesterol und von LDL- zu HDL-Cholesterol beim Ersatz von SFA durch PUFA.

## **b) n-6 Fettsäuren**

### *Mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren und Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration*

n-6 Fettsäuren (C18:2) senkten sowohl die Gesamt- als auch die LDL-Cholesterolkonzentration etwa halb so stark, wie die gleiche Menge an SFA diese anhub (Mensink & Katan 1992, Mensink et al. 2003, EK Ia). Ein Anstieg des Anteils der n-6 Fettsäuren in der Nahrung um 1 En% bei konstanter Energiezufuhr führte zu einer Senkung der Gesamtcholesterolkonzentration um 0,90 mg/dl (= 23,3 µmol/l) und der LDL-Cholesterolkonzentration um 0,5 mg/dl (= 12,93 µmol/l) (Howell et al. 1997, EK Ia).

### *Mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren und HDL-Cholesterolkonzentration*

Laut den Meta-Analysen von *Mensink & Katan* (1992, EK Ia) und *Mensink et al.* (2003, EK Ia) führte der Ersatz von SFA durch n-6 Fettsäuren zu einer geringen Senkung, während der Ersatz von SFA durch Kohlenhydrate zu einer deutlich größeren Senkung der Konzentration des HDL-Cholesterols führte. Wie groß diese Absenkung ausfällt, ist laut der Studie von *Mensink et al.* (2003, EK Ia) von der Art der SFA abhängig; so nahm die Wirkung von C12:0 bis C18:0 hin ab.

### *Mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren und Triglyceridkonzentration*

Im Vergleich zu Kohlenhydraten senkten n-6 Fettsäuren die Triglyceridkonzentration in vergleichbarem Maße wie SFA und MUFA (Mensink & Katan 1992, Mensink et al. 2003, EK Ia).

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

Das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol sank am stärksten, wenn trans-Fettsäuren und SFA durch n-6 Fettsäuren ersetzt wurden (Mensink et al. 2003, EK Ia). Der Ersatz von Kohlenhydraten oder SFA durch n-6 Fettsäuren senkte das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol in vergleichbarem Maße wie der Ersatz durch MUFA (Mensink & Katan 1992, Mensink et al. 2003, EK Ia).

### *Mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren und das Verhältnis von LDL- zu HDL-Cholesterol*

Es konnte keine Studie identifiziert werden, in der ein Einfluss der n-6 Fettsäuren-Zufuhr auf das Verhältnis von LDL- zu HDL-Cholesterol untersucht wurde.

Die Evidenz ist **überzeugend**, dass eine Erhöhung des Anteils von n-6 Fettsäuren in der Nahrung die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma senkt.

Es besteht **überzeugende** Evidenz für eine Reduktion der HDL-Cholesterolkonzentration im Plasma durch eine Erhöhung des Anteils von n-6 Fettsäuren in der Nahrung.

*Die Evidenz für eine Senkung der Triglyceridkonzentration im Plasma durch eine Erhöhung des Anteils von n-6 Fettsäuren in der Nahrung auf Kosten von Kohlenhydraten ist **überzeugend**, während eine Erhöhung von n-6 Fettsäuren durch Ersatz von anderen Fettsäuren mit **wahrscheinlicher** Evidenz keinen Einfluss auf die Triglyceridkonzentration im Plasma hat.*

*Das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol wird durch n-6 Fettsäuren mit **überzeugender** Evidenz gesenkt, während die Evidenz für einen Einfluss auf das Verhältnis von LDL- zu HDL-Cholesterol (aufgrund fehlender Studien) **unzureichend** ist.*

### **c) n-3 Fettsäuren**

#### ***α-Linolensäure***

##### *α-Linolensäure und Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration*

In der von *Egert et al.* (2009, EK Ib) vorgestellten 6-wöchigen parallelen, verblindeten, randomisierten und kontrollierten Intervention an 74 gesunden Personen (27 Männer und 47 Frauen) im Alter von 19 bis 43 Jahren zeigte sich kein Einfluss einer täglichen Zufuhr von 4,4 g ALA auf die Gesamtcholesterolkonzentration. Durch Verzehr von mit ALA angereicherten Lebensmitteln konnten nach 4 bzw. 6 Wochen Intervention eine signifikante Senkung der Gesamt- (*Karvonen et al.* 2002, EK Ib) und LDL-Cholesterolkonzentration (*Karvonen et al.* 2002, *Egert et al.* 2009, EK Ib) erzielt werden. In der 2-wöchigen Studie von *Sanders & Roshanai* (1983, EK Ib) an 3 Männern und 2 Frauen hatte eine tägliche Zufuhr von 9,38 g ALA in Form von 20 ml Leinöl keinen Einfluss auf die Gesamtcholesterolkonzentration im Plasma. Allerdings ist ein Effekt von ALA auf die Gesamtcholesterolkonzentration in einer derart kurzen Intervention nicht zu erwarten. Daher wurde diese Studie zur Evidenzbewertung für das Gesamtcholesterol nicht berücksichtigt. Eine Interventionsstudie an 29 Männern im Alter von 18 bis 35 Jahren über 6 Wochen zeigte, dass der Vergleich einer ALA-reichen (10 g ALA und 12 g LA, 15 Versuchspersonen) mit einer LA-reichen Kost (1 g ALA und 21 g LA, 14 Versuchspersonen) nach 6 Wochen zu keinen signifikanten Unterschieden in der Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration führte (*Pang et al.* 1998, EK Ib). Eine weitere Interventionsstudie an jeweils 30 Versuchspersonen über 6 Monate zeigte beim isokalorischen Vergleich von ALA (9,5 g pro Tag) und LA in Form von speziell hergestellter Margarine keine signifikanten Unterschiede im senkenden Einfluss auf die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration (*Finnegan et al.* 2003, EK Ib).

##### *α-Linolensäure und HDL-Cholesterolkonzentration*

Die HDL-Cholesterolkonzentration wurde laut der Interventionsstudien von *Egert et al.* (2009, EK Ib), *Sanders & Roshanai* (1983, EK Ib) und *Finnegan et al.* (2003, EK Ib) durch die Zufuhr von 4,4 g, 9,38 g oder 9,5 g ALA täglich nicht beeinflusst. In einer anderen Studie führte der Verzehr von mit ALA angereicherten Lebensmitteln zu einer moderaten Erhöhung der Konzentration des HDL-Cholesterols (*Karvonen et al.* 2002, EK Ib).

##### *α-Linolensäure und Triglyceridkonzentration*

Bei Zufuhr sehr hoher Mengen ALA (38 g pro Tag) im Vergleich zu großen Mengen LA (45 g

pro Tag) wurde die Triglyceridkonzentration im Plasma in der Studie von *Singer et al.* (1986, EK Ib) signifikant gesenkt. Auch in der von *Egert et al.* (2009, EK Ib) durchgeführten Interventionsstudie an gesunden Frauen und Männern bewirkte die Zufuhr von 4,4 g ALA täglich ebenso wie der Verzehr von 2,2 g EPA oder 2,3 g DHA pro Tag eine signifikante Senkung der Triglyceridkonzentration.

In der Studie von *Sanders & Roshanai* (1983, EK Ib) hingegen hatte eine hohe tägliche Zufuhr von 9,38 g ALA in Form von 20 ml Leinöl im Gegensatz zu 20 ml Fischöl, die einer Zufuhr von 3,03 g EPA und 2,93 g DHA pro Tag entsprach, keinen Einfluss auf die Triglyceridkonzentration im Plasma. Auch in der Studie von *Pang et al.* (1998, EK Ib) senkte ALA (Diät mit 12 g LA und 10 g ALA) im Vergleich zu LA (Diät mit 21 g LA und 1 g ALA pro Tag) bei isokalorischer Ernährung die Triglyceridkonzentration im Plasma nicht. Ein vergleichbares Ergebnis zeigte die Studie von *Karvonen et al.* (2002, EK Ib).

In der von *Finnegan et al.* (2003, EK Ib) durchgeführten Interventionsstudie führten 9,5 g ALA pro Tag im Vergleich zu Fischöl (mit einer Gesamtmenge an EPA und DHA von 1,7 g pro Tag) jedoch zu einem signifikanten Anstieg (+10,9 %) der Triglyceridkonzentration im Plasma.

#### *$\alpha$ -Linolensäure und das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol*

Das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol stieg nach einer täglichen Zufuhr von 6,3 g ALA im Vergleich zur gleichen Menge LA an (*Bemelmans et al.* 2002, EK Ib). In der von *Egert et al.* (2009, EK Ib) vorgestellten Interventionsstudie kam es durch Zufuhr von 4,4 g ALA pro Tag zu keiner signifikanten Senkung des Verhältnisses von Gesamt- zu HDL-Cholesterol.

#### *$\alpha$ -Linolensäure und das Verhältnis von LDL- zu HDL-Cholesterol*

Es konnte für den Recherchezeitraum keine Studie identifiziert werden, in der ein Einfluss von ALA auf das Verhältnis von LDL- zu HDL-Cholesterol untersucht wurde.

*Die Evidenz ist **wahrscheinlich**, dass ALA die Gesamtcholesterolkonzentration in Plasma senkt.*

*Die Evidenz ist **überzeugend**, dass ALA die LDL-Cholesterolkonzentration in Plasma senkt.*

*Für einen fehlenden Einfluss von ALA auf die HDL-Cholesterolkonzentration im Plasma ist die Evidenz **wahrscheinlich**.*

*Es besteht **unzureichende** Evidenz für einen Einfluss von ALA auf die Triglyceridkonzentration im Plasma.*

*Die Evidenz ist **unzureichend**, dass ALA das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol sowie von LDL- zu HDL-Cholesterol (hier fehlen Studien) beeinflusst.*

### **Langkettige n-3 Fettsäuren**

#### *Langkettige n-3 Fettsäuren und Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration*

In der Studie von *Schaefer et al.* (1996, EK Ib) wurde an 22 Männern und Frauen mit einem

mittleren Alter von  $63 \pm 10$  Jahren der Effekt zweier *National Cholesterol Education Program* (NCEP) *Step II* Diäten mit  $\leq 30$  En% Gesamtfett,  $< 7$  En% SFA und  $< 200$  mg Cholesterol pro Tag auf die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentrationen untersucht; die Diäten wiesen aufgrund eines unterschiedlich häufigen Verzehrs von Fisch entweder einen hohen oder niedrigen Gehalt ( $0,1 \pm 0,1$  En% als Eicosatetraensäure,  $0,2 \pm 0,1$  En% als EPA und  $0,5 \pm 0,2$  En% als DHA vs.  $< 0,02$  En% als Eicosatetraensäure,  $< 0,02$  En% als EPA und  $0,1 \pm 0,1$  En% als DHA) an n-3 Fettsäuren auf. Die mit dem erhöhten Verzehr von Fisch einhergehende höhere Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren führte zu einer signifikanten Reduktion der Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration; dabei wurde vermutlich auch der Einfluss einer Verdrängung von SFA wirksam.

In einer randomisierten, doppelt verblindeten, placebokontrollierten Crossover-Studie untersuchten *Watanabe et al.* (2009, EK Ib) den Einfluss der Einnahme von 1,26 g EPA und 0,54 g DHA pro Tag in Form von Fischölkapseln über 4 Wochen an 17 männlichen Japanern, die relativ viel Fisch verzehrten. Die Einnahme von Fischölkapseln bewirkte keine Veränderungen der Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration. Unklar ist, ob der fehlende Effekt durch den relativ hohen Fischverzehr der Studienteilnehmenden bedingt war. Auch in der von *García-Alonso et al.* (2012, EK Ib) durchgeführten randomisierten Interventionsstudie an 18 gesunden Frauen im Alter von 35 bis 55 Jahren führte der tägliche Verzehr eines mit 250 mg EPA und 181 mg DHA angereicherten Tomatensaftes zu keinen Veränderungen der Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration. Allerdings ist die pro Tag zugeführte Menge an n-3 Fettsäuren in dieser Studie sehr niedrig angesetzt, sodass ein Effekt vielleicht auch nicht zu erwarten ist. *Cazzola et al.* (2007, EK Ib) untersuchten eine mögliche Dosis- und Altersabhängigkeit des Verzehrs von EPA-reichem Öl in einer 12-wöchigen randomisierten Interventionsstudie an 93 gesunden, männlichen Nichtvegetariern, die keinen Fisch konsumierten. Die Zufuhr von 1,35 g, 2,70 g, oder 4,05 g EPA pro Tag beeinflusste weder in der Altersgruppe von 18 bis 42 Jahren noch in der Gruppe mit einem Alter von 53 bis 70 Jahren die Konzentration des Gesamt- oder LDL-Cholesterols. In der 8-wöchigen, randomisierten Studie von *Damsgaard et al.* (2008, EK Ib) an 64 gesunden Männern im Alter von 19 bis 40 Jahren wurde die Wirkung einer täglichen Zufuhr von 3,1 g n-3 Fettsäuren (1,8 g EPA, 0,2 g DPA und 1,1 g DHA) im Vergleich zur täglichen Zufuhr von 3,7 g Ölsäure untersucht. Beide Gruppen wurden darüber hinaus in jeweils 2 Untergruppen mit hoher und niedriger Zufuhr von ALA unterteilt. Es wurde ebenfalls kein Einfluss von n-3 Fettsäuren auf die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration gefunden. In einer von *Fontani et al.* (2005, EK Ib) durchgeführten doppelt verblindeten Crossover-Interventionsstudie an 33 gesunden Personen (13 Männer und 20 Frauen) im Alter von 22 bis 51 Jahren über 70 Tage ergab sich ebenfalls keine Veränderung der Gesamtcholesterolkonzentration bei einer Einnahme von 4 g Fischölkapseln (1,6 g EPA und 0,8 g DHA plus 0,4 g weitere n-3 Fettsäuren) pro Tag im Vergleich zu der Zufuhr von 4 g Olivenölkapseln pro Tag. Auch in der von *Egert et al.* (2009, EK Ib) vorgestellten 6-wöchigen parallelen, verblindeten, randomisierten und kontrollierten Intervention an 74 gesunden Personen (27 Männer und 47 Frauen) im Alter von 19 bis 43 Jahren fand sich kein Einfluss von 2,2 g EPA, 2,3 g DHA und 4,4 g ALA pro Tag über 6 Wochen auf die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration. Die Fettsäuren wurden in



Form von etwa 30 g Margarine pro Tag zugeführt. *Kaul et al.* (2008, EK Ib) untersuchten den Einfluss von 2 g verschiedener, in Kapselform täglich verabreichter Öle in einer doppelblinden, placebokontrollierten Interventionsstudie über 12 Wochen an 34 gesunden Männern und 54 gesunden Frauen. Die Zufuhr von n-3 Fettsäuren lag bei 606 mg pro Tag in der mit Fischöl behandelten Gruppe, bei 1022 mg in der Leinsamenöl-Gruppe, bei 372 mg in der mit Hanföl behandelten Gruppe und bei 30 mg in der Kontrollgruppe (Sonnenblumenöl). Die Tageszufuhr an n-6 Fettsäuren lag bei 1374 mg (Kontrolle), 30 mg (Fischöl), 298 mg (Leinsamenöl) und 1196 mg (Hanföl). Keine der Interventionen führte zu einer signifikanten Veränderung der Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration.

In anderen Studien wurden jedoch Anstiege der Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration durch n-3 Fettsäuren beobachtet. In einer Meta-Analyse von 11 randomisierten, kontrollierten Studien aus den Jahren 1996 bis 2011 wurden 485 gesunde Männer und Frauen eingeschlossen (*Bernstein et al.* 2012, EK Ia), um den Einfluss einer Zufuhr von DHA-reichem Algenöl auf kardiovaskuläre Risikofaktoren zu untersuchen. Die mittlere tägliche Zufuhr von DHA lag bei 1,68 g und führte zu einem signifikanten mittleren Anstieg der Konzentration des LDL-Cholesterols um 0,23 mmol/l. Der Einfluss auf die Gesamtcholesterolkonzentration wurde in dieser Studie nicht ausgewertet.

In der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Interventionsstudie mit Paralleldesign von *Milte et al.* (2008, EK Ib) an 36 Männern und 31 Frauen mit einem mittleren Alter von 53 Jahren zeigte sich bei einer täglichen Zufuhr von 2 g, 4 g und 6 g Fischöl kein Einfluss auf die Gesamtcholesterolkonzentration, es kam jedoch bei der täglichen Zufuhr von 4 g Fischöl zu einem signifikanten Anstieg der Konzentration des LDL-Cholesterols um 10 %, der jedoch nicht bei den täglichen Zufuhrmengen von 2 und 6 g zu beobachten war. In der von *Caslake et al.* (2008, EK Ib) an 312 Männern und Frauen im Alter von 20 bis 70 Jahren durchgeführten randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Crossover-Studie FINGEN wurde der Einfluss einer täglichen Zufuhr von 0,7 g und 1,8 g eines EPA- und DHA-haltigen Öls (mit einem Verhältnis von DHA zu EPA von 1:1,5) im Vergleich zu gleichen Mengen Kontrollöl aus 80 % Palmöl und 20 % Sojaöl auf die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration verglichen. In dieser Studie war kein signifikanter Einfluss der n-3 Fettsäuren auf die Gesamtcholesterolkonzentration, aber ein signifikanter Anstieg der LDL-Cholesterolkonzentration zu beobachten.

### *Langkettige n-3 Fettsäuren und HDL-Cholesterolkonzentration*

Kein Hinweis auf eine Veränderung der HDL-Cholesterolkonzentration fand sich in mehreren Studien: an 67 gesunden Männern und Frauen im mittleren Alter von  $53 \pm 2$  Jahren mit einer Zufuhr von 2, 4 oder 6 g Fischöl pro Tag (*Milte et al.* 2008, EK Ib), an 17 gesunden männlichen Japanern im Alter von 35 bis 64 Jahren mit hohem Fischkonsum und einer zusätzlichen Zufuhr von 1,7 g EPA und DHA pro Tag (*Watanabe et al.* 2009, EK Ib), an 18 gesunden Frauen im Alter von 35 bis 55 Jahren mit 250 mg EPA und 181 mg DHA als angereichertem Tomatensaft (*García-Alonso et al.* 2012, EK Ib), an 93 Männern im Alter von 18 bis 42 Jahren und 62 Männern im Alter von 53 bis 70 Jahren mit bis zu 4,05 g EPA pro Tag (*Cazzola et al.* 2007, EK Ib), an 64 gesunden Männern im Alter von 19 bis 40 Jahren mit

3,1 g n-3 Fettsäuren pro Tag (Damsgaard et al. 2008, EK Ib) und an 88 gesunden Männern und Frauen mit einem mittleren Alter zwischen 32,9 und 35,0 Jahren und 2 g an EPA- und DHA- reichem Fischöl pro Tag (Kaul et al. 2008, EK Ib).

Weitere Studien zeigten, dass eine Intervention mit n-3 Fettsäuren zu einem signifikanten Anstieg der HDL-Cholesterolkonzentration führte. In der von *Bernstein* et al. (2012, EK Ia) durchgeführten Meta-Analyse fand sich ein mittlerer signifikanter Anstieg der HDL-Cholesterolkonzentration um 0,07 mmol/l bei einer mittleren Zufuhr von 1,68 g DHA als Algenöl pro Tag. *Caslake* et al. (2008, EK Ib) fanden in der an 312 Männern und Frauen im Alter von 20 bis 70 Jahren durchgeführten FINGEN-Studie bei einer täglichen Zufuhr von 0,7 g oder 1,8 g EPA und DHA einen signifikanten Anstieg der HDL-Cholesterolkonzentration. In der von *Egert* et al. (2009, EK Ib) an 74 gesunden Männern und Frauen im Alter von 19 bis 43 Jahren durchgeführten Studie fand sich bei einer täglichen Zufuhr von 4,4 g ALA und 2,2 g EPA kein Anstieg der Konzentration des HDL-Cholesterols, aber die tägliche Zufuhr von 2,3 g DHA verursachte einen signifikanten Anstieg der HDL-Cholesterolkonzentration.

### *Langkettige n-3 Fettsäuren und Triglyceridkonzentration*

Die von *Bernstein* et al. (2012, EK Ia) durchgeführte Meta-Analyse ergab eine signifikante mittlere Senkung der Triglyceridkonzentrationen um 0,20 mmol/l bei einer mittleren täglichen Zufuhr von 1,68 g DHA in Form von Algenöl. Zu signifikanten Senkungen der Triglyceridkonzentrationen durch die Zufuhr langkettiger n-3 Fettsäuren kam es auch in den Studien von *Milte* et al. (2008, EK Ib) mit einer täglichen Zufuhr von 4 g und 6 g Fischöl, *Cazzola* et al. (2007, EK Ib) an gesunden Männern verschiedener Altersgruppen mit einer Zufuhr von 4,05 g EPA täglich, *Caslake* et al. (2008, EK Ib; FINGEN-Studie) mit einer Zufuhr von 0,7 und 1,8 g EPA/DHA pro Tag, *Damsgaard* et al. (2008, EK Ib) mit einer täglichen Zufuhr von 3,1 g n-3 Fettsäuren und *Egert* et al. (2009, EK Ib) an gesunden Frauen und Männern mit einem täglichen Verzehr von sowohl 4,4 g ALA als auch 2,2 g EPA und 2,3 g DHA. Der Effekt war in der Studie von *Caslake* et al. (2008, EK Ib) bei Männern größer als bei Frauen. In der Studie von *Cazzola* et al. (2007, EK Ib) zeigte sich darüber hinaus, dass die Senkung der Triglyceridkonzentration bei einer Zufuhr von 1,35 g EPA täglich größer war als mit höheren Tageszufuhrmengen. In einer Interventionsstudie von *Finnegan* et al. (2003, EK Ib) bewirkten EPA und DHA in einer Dosis von 1,7 g pro Tag bei 30 gesunden Versuchspersonen über 6 Monate eine signifikante Senkung der Triglyceridkonzentration.

Im Recherchezeitraum der vorliegenden Leitlinie zeigten einige Studien jedoch auch andere Ergebnisse. So fanden sich keine signifikanten Veränderungen der Triglyceridkonzentrationen im Plasma in den Studien von *Kaul* et al. (2008, EK Ib) an 88 gesunden Männern und Frauen mit einem mittleren Alter zwischen 32,9 und 35,0 Jahren mit 2 g n-3 Fettsäuren pro Tag, von *García-Alonso* et al. (2012, EK Ib) an 18 gesunden Frauen im Alter von 35 bis 55 Jahren mit 250 mg EPA und 181 mg DHA in Form von angereichertem Tomatensaft pro Tag und von *Fontani* et al. (2005, EK Ib) an 13 Männern und 20 Frauen im Alter von 22 bis 51 Jahren mit 4 g Fischöl pro Tag im Vergleich zu 4 g Olivenöl.

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

Die von *Kaul et al.* (2008, EK Ib) vorgestellte randomisierte, placebokontrollierte Interventionsstudie mit Gabe von an n-3 Fettsäuren reichen Ölkapseln (2 g Fischöl, 2 g Leinsamenöl oder 2 g Hanfsamenöl pro Tag) im Vergleich zu Sonnenblumenöl (2 g pro Tag) als Kontrolle führte nicht zu Veränderungen im Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol. In der Interventionsstudie von *Egert et al.* (2009, EK Ib) kam es durch Zufuhr von ALA oder EPA zu keiner Veränderung des Verhältnisses von Gesamt- zu HDL-Cholesterol, während eine vermehrte Zufuhr von DHA das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol signifikant senkte.

#### *Langkettige n-3 Fettsäuren und das Verhältnis von LDL- zu HDL-Cholesterol*

Es konnte für den Recherchezeitraum keine Studie identifiziert werden, in der ein Einfluss von langkettigen n-3 Fettsäuren auf das Verhältnis von LDL- zu HDL-Cholesterol untersucht wurde.

*Die Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang einer erhöhten Zufuhr langkettiger n-3 Fettsäuren mit der Nahrung auf die Gesamtcholesterolkonzentration im Plasma ist **wahrscheinlich**.*

*Es besteht **mögliche** Evidenz für eine Erhöhung der LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma durch eine vermehrte Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren.*

*Die Evidenz ist **möglich**, dass es keinen Zusammenhang zwischen der Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren und der HDL-Cholesterolkonzentration im Plasma gibt.*

*Eine erhöhte Zufuhr langkettiger n-3 Fettsäuren führt mit **überzeugender** Evidenz zu einer Senkung der Triglyceridkonzentration im Plasma. Die dazu notwendigen Mengen erreicht man nur durch eine Zufuhr mit Supplementen.*

*Die Evidenz für einen Zusammenhang der Zufuhr langkettiger n-3 Fettsäuren mit der Nahrung und dem Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol sowie von LDL- zu HDL-Cholesterol (hier fehlen Studien) ist **unzureichend**.*

#### **d) Verhältnis von n-6 zu n-3 Fettsäuren**

Es konnten bisher keine Studien identifiziert werden, die diesen Aspekt für die vorliegende Leitlinie angemessen berücksichtigt haben.

*Es besteht aufgrund fehlender Studien eine **unzureichende** Evidenz für die Wirkung des Verhältnisses von n-6 zu n-3 Fettsäuren auf die Lipoproteine und Lipide im Plasma.*

#### **6.3.2.5 trans-Fettsäuren**

trans-Fettsäuren verursachten im Vergleich zu ungesättigten Fettsäuren einen Anstieg der Konzentrationen des LDL-Cholesterols und der Triglyceride sowie gleichzeitig einen Abfall der Konzentration des HDL-Cholesterols (Zock & Katan 1991, EK Ib; Mensink et al. 2003, EK Ia). Damit wirken sich trans-Fettsäuren ungünstiger auf das Lipoproteinprofil aus. In der von *Mozaffarian & Clarke* (2009, EK Ia) durchgeführten Meta-Analyse von 13 Studien mit

insgesamt 518 Personen konnte ermittelt werden, dass der Ersatz von 1 % der Energie in Form von trans-Fettsäuren durch MUFA oder PUFA die Triglycerid- sowie die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration erniedrigte. Ein entsprechender Ersatz der trans-Fettsäuren durch SFA, MUFA oder PUFA führte zu einer signifikanten Erhöhung der HDL-Cholesterolkonzentration und einer signifikanten Senkung des Verhältnisses von Gesamt- zu HDL-Cholesterol. Auch in der Studie von *Wanders et al.* (2010, EK Ib) verursachte die tägliche Zufuhr von 21,8 g industriellen trans-Fettsäuren im Vergleich zu Ölsäure einen signifikanten Anstieg der Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration sowie der Triglyceridkonzentration, eine geringe Senkung der Konzentration des HDL-Cholesterols und einen Anstieg des Verhältnisses von Gesamt- zu HDL-Cholesterol. *Sundram et al.* (2007, EK Ib) fanden in einer randomisierten Crossover-Interventionsstudie an 11 Frauen und 22 Männern mit einem mittleren Alter von  $30 \pm 8$  Jahren, dass eine kontrollierte Diät mit 3,2 En% trans-Fettsäuren (plus 9,1 En% SFA mit 6,5 En% Palmitinsäure, 12,4 En% MUFA und 5,8 En% PUFA) im Vergleich zu einer kontrollierten SFA-reichen Diät (13,7 En% SFA mit 12,0 En% Palmitinsäure, 13,6 En% MUFA, 3,6 En% PUFA) die Konzentration des HDL-Cholesterols senkt, die des LDL-Cholesterols erhöht und damit die Verhältnisse von Gesamt- zu HDL-Cholesterol sowie LDL- zu HDL-Cholesterol verschlechtert. In dieser Studie fand sich kein Einfluss der trans-Fettsäuren auf Gesamtcholesterol- und Triglyceridkonzentration. *Tholstrup et al.* (2006, EK Ib) untersuchten in einer doppelblinden, randomisierten Interventionsstudie mit Parallelgruppendesign an 42 gesunden jungen Männern, wie sich der Verzehr einer MUFA- und trans-Vaccensäure-reichen Butter über 5 Wochen auf die Blutlipide auswirkt. Im Vergleich zu einer Kontrollbutter wurde die Gesamtcholesterolkonzentration um 6 % und die HDL-Cholesterolkonzentration um 9 % signifikant gesenkt. LDL-Cholesterol- und Triglyceridkonzentration blieben ebenso wie das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol unverändert. In der Studie von *Motard-Bélanger et al.* (2008, EK Ib), in der die Wirkung von natürlichen, von Wiederkäuern stammenden und von industriellen trans-Fettsäuren an 38 gesunden Männern untersucht wurde, konnte sowohl ein Anstieg der Gesamt- als auch der LDL-Cholesterolkonzentration durch beide Arten von trans-Fettsäuren in sehr hohen Zufuhrmengen von 10 g pro Tag beobachtet werden. Ferner kam es zu einer Senkung des HDL-Cholesterolkonzentration durch die trans-Fettsäuren, während sich jedoch keine Veränderungen der Triglyceridkonzentrationen zeigten.

Im Rahmen der *Trans Fatty Acids Collaboration (TRANSFACT) Study* von *Chardigny et al.* (2008, EK Ib) wurde die Wirkung von trans-Fettsäuren aus natürlichen Quellen mit denen industrieller Herkunft (beide ca.  $4,2 \text{ En\%} \pm 0,5 \text{ En\%}$ ) bei 19 Männern und 21 Frauen mit einem mittleren Alter von  $27,6 \pm 7,1$  Jahren verglichen. Im Vergleich zu den trans-Fettsäuren aus industriellen Quellen erhöhten die natürlichen trans-Fettsäuren die Konzentrationen von Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterol sowie Triglyceriden signifikant. Eine geschlechtsspezifische Auswertung ergab, dass die Effekte nur bei den Frauen zu beobachten und statistisch signifikant waren. Es wurden keine signifikanten Unterschiede der industriellen und natürlichen trans-Fettsäuren hinsichtlich des Verhältnisses von Gesamt- zu HDL-Cholesterol beobachtet. Die in dieser Studie berichtete physiologisch günstiger zu

bewertende Wirkung der industriellen trans-Fettsäuren auf die Lipoproteinkonzentrationen kann jedoch eventuell durch die unterschiedliche Zusammensetzung der verwendeten Öle hervorgerufen sein. So nahmen die Studienteilnehmenden in beiden Gruppen zwar vergleichbar viel SFA auf, aber in der Gruppe mit den natürlichen trans-Fettsäuren war die Zufuhr von C14:0 ca. siebenmal höher, während in der Gruppe mit den industriellen trans-Fettsäuren die Zufuhr von C16:0 etwa eineinhalbfach und die von C18:1 etwa zweifach höher war. Eventuell ist die ca. doppelt so hohe Zufuhr an Ölsäure (5,6 En% vs. 3,3 En%) bei den Studienteilnehmenden in der Gruppe der industriellen trans-Fettsäuren für die beobachteten Effekte verantwortlich. Aus diesem Grund wurde die Studie von *Chardigny et al.* (2008, EK Ib) nicht in die Evidenzbewertung einbezogen.

*Die Evidenz, dass eine Erhöhung des Anteils von trans-Fettsäuren in der Nahrung die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma erhöht, ist **überzeugend**.*

*Die Evidenz für eine Reduktion der HDL-Cholesterolkonzentration im Plasma durch einen erhöhten Anteil von trans-Fettsäuren in der Nahrung ist **überzeugend**.*

*Die Evidenz ist **überzeugend**, dass eine Erhöhung des Anteils von trans-Fettsäuren in der Nahrung die Triglyceridkonzentration im Plasma anhebt.*

*Es besteht **überzeugende** Evidenz, dass eine vermehrte Zufuhr von trans-Fettsäuren mit der Nahrung das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol anhebt.*

*Für einen Einfluss von trans-Fettsäuren auf das Verhältnis von LDL- zu HDL-Cholesterol besteht aufgrund fehlender Studien **unzureichende** Evidenz.*

*Es liegt **unzureichende** Evidenz für eine unterschiedliche Wirkung von industriellen und natürlichen, von Wiederkäuern stammenden trans-Fettsäuren vor.*

### 6.3.2.6 Sonstiges

#### Konjugierte Linolsäuren (CLA)

Es wurden in der randomisierten, doppelt verblindeten, placebokontrollierten, parallelen Interventionsstudie von *Sluijs et al.* (2010, EK Ib) mit 167 Männern und 179 Frauen im Alter von 40 bis 70 Jahren mit 4 g c9,t11-CLA täglich in Form von Kapseln über 6 Monate und in der doppelt verblindeten, randomisierten und kontrollierten Interventionsstudie von *Lambert et al.* (2007, EK Ib) an gesunden 25 Männern und 37 Frauen mit einem BMI  $\leq 30$  im Alter von 21 bis 45 Jahren mit 3,9 g an CLA reichen Kapseln pro Tag (65,9 % CLA mit 29,7 % c9,t11-CLA und 30,9 % c10,t12-CLA) im Vergleich zu 3,9 g an Ölsäure reichen Sonnenblumenöl-Kapseln pro Tag über 12 Wochen keine Veränderungen der Blutfette beobachtet. In der randomisierten, einfach verblindeten, multiplen Interventionsstudie von *Wanders et al.* (2010, EK Ib) wurde über 9 Wochen an 25 gesunden Männern und 36 gesunden Frauen die Wirkung eines c9,t11-CLA-reichen Öls (80 % c9,t11-CLA, 20 % t10,c12-CLA) im Vergleich zu industriellen trans-Fettsäuren und zu Ölsäure untersucht. Im Durchschnitt wurden 26,8 g CLA oder 21,8 g industrielle C18:1 trans-Fettsäuren pro Tag verzehrt. Im Vergleich zur Ölsäure wurden durch CLA die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration signifikant erhöht, die HDL-Cholesterolkonzentration geringfügig

erniedrigt und das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol erhöht; die Triglyceridkonzentration blieb unverändert. Im Vergleich zu den vorher genannten Studien war die CLA-Zufuhr in der Studie von *Wanders et al.* (2010, EK Ib) mehr als fünfmal höher.

*Die Evidenz für Wirkungen von CLA auf die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma ist unzureichend.*

*Es besteht unzureichende Evidenz für einen Einfluss von CLA auf die HDL-Cholesterolkonzentration im Plasma.*

*Für eine Veränderung der Triglyceridkonzentration im Plasma durch CLA besteht unzureichende Evidenz.*

*Die Evidenz für eine Wirkung von CLA auf das Verhältnis von Gesamt- zu LDL-Cholesterol und von LDL- zu HDL-Cholesterol (hier fehlen Studien) ist unzureichend.*

### **Cholesterol**

Die Zufuhr von Cholesterol mit der Nahrung hat nicht bei allen Menschen den gleichen Einfluss auf die LDL-Cholesterolkonzentration. Anhand des Einflusses der Zufuhr von Nahrungscholesterol auf die LDL-Cholesterolkonzentration können diese in „Responder“ und „Nonresponder“ eingeteilt werden (Mistry et al. 1981, Katan & Beynen 1983, Beynen et al. 1985). Andere Autoren nehmen in Abhängigkeit von der Cholesterolabsorptionsrate eine Einteilung in „Low-Absorber“ oder „High-Absorber“ vor (Wolff et al. 2011).

Im Vergleich zu langkettigen SFA erhöhte mit der Nahrung zugeführtes Cholesterol die LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma nur moderat (Howell et al. 1997, EK Ia). Die Reduktion von 100 mg Nahrungscholesterol pro Tag bewirkte eine Senkung der Konzentration des Gesamtcholesterols um etwa 0,056 mmol/l (ca. 2 mg/dl) (Clarke et al. 1997, 81 Studien, 5910 Teilnehmende; Howell et al. 1997, Weggemans et al. 2001, 17 Studien, 556 Erwachsene; EK Ia). Bei einer vermehrten Zufuhr von Nahrungscholesterol ist der größte Anstieg des Plasmacholesterols zu erwarten, wenn vorher praktisch kein Cholesterol mit der Nahrung zugeführt wurde. Ein marginaler Anstieg ist laut der von *Hopkins* (1992, EK Ia) veröffentlichten Meta-Analyse von 27 Studien mit 915 Teilnehmenden bei initialen Gesamtcholesterolkonzentrationen von > 500 mg/dl zu beobachten. Eine erhöhte Zufuhr von Cholesterol (600 mg pro Tag im Vergleich zu 200 mg pro Tag) konnte die steigernde Wirkung langkettiger SFA auf die LDL-Cholesterolkonzentration verstärken (Fielding et al. 1995, EK Ib). Die von *Yu-Poth* et al. (1999, EK Ia) durchgeführte Meta-Analyse ergab, dass sich die mit der Nahrung zugeführte Menge an Cholesterol signifikant auf die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration auswirkt, während es keinen signifikanten Zusammenhang mit der HDL-Cholesterolkonzentration gibt. Die Bedeutung der Cholesterolzufuhr für die Triglyceridkonzentration im Plasma konnte in dieser Studie nicht eindeutig geklärt werden; gemäß den Autoren dieser Studie könnte eine erhöhte Cholesterolzufuhr eventuell auch zu einer erhöhten Triglyceridkonzentration führen. Darüber hinaus bewirkte eine höhere Cholesterolzufuhr einen signifikanten Anstieg des Verhältnisses von Gesamt- zu HDL-Cholesterol (Weggemans et al. 2001, EK Ia).

Die Bedeutung von *Respondern* und *Nonrespondern* wird in den von Greene et al. (2005, 2006, EK Ib) durchgeführten Studien deutlich. In einer randomisierten Crossover-Studie an 29 postmenopausalen Frauen und 13 Männern im Alter von über 60 Jahren wurde untersucht, wie sich der tägliche Verzehr von 3 großen Eiern, entsprechend einer täglichen Verzehrsmenge von 640 mg Cholesterol, im Vergleich zu einem cholesterol- und fettfreien Ei-Ersatz auswirkt (Greene et al. 2005, EK Ib). Neben einem höheren Verzehr von Cholesterol waren auch die Energiezufuhr sowie die Zufuhr von Gesamtfett, SFA, MUFA und PUFA im Vergleich zur Kontrollgruppe geringfügig erhöht. Die Intervention führte zu einem Anstieg der Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterolkonzentration; die Verhältnisse von LDL- zu HDL-Cholesterol bzw. von Gesamt- zu HDL-Cholesterol sowie die Triglyceridkonzentration blieben unverändert. Eine detailliertere Auswertung ergab, dass ein signifikanter Anstieg der Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterolkonzentration lediglich bei 15 der 42 Studienteilnehmenden zu beobachten war, die entsprechend als *Hyperresponder* klassifiziert wurden (Greene et al. 2005, Greene et al. 2006, EK Ib). In einer erweiterten Auswertung wurden die Effekte vor allem auf Veränderungen in der Verteilung und Häufigkeit einzelner Subfraktionen innerhalb der Lipoproteinklassen zurückgeführt (Greene et al. 2006, EK Ib). Wolff et al. (2011, EK Ib) konnten in einer Interventionsstudie an 53 Männern und 72 Frauen im Alter von 22 bis 70 Jahren zeigen, dass eine fett- und cholesterolarme mediterrane Diät nur bei den als „*Low Cholesterol Absorber*“ klassifizierten Personen zu einer Abnahme der Konzentrationen von Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterol führte. Bei den als „*High Cholesterol Absorber*“ klassifizierten Personen hatte die mediterrane Diät keinen Einfluss auf diese Lipoproteine. Unabhängig vom *Absorber*-Status hatte die Diät keinen Einfluss auf die Triglyceridkonzentration.

*Die Evidenz ist **überzeugend**, dass das Nahrungscholesterol die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma gering anhebt. Es ist denkbar, dass dieser Effekt jedoch bei den sogenannten „Respondern“ bzw. „High-Absorbern“ deutlich stärker ausfällt.*

*Es besteht **wahrscheinliche** Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang des Nahrungscholesterols mit der HDL-Konzentration im Plasma.*

*Die Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang des Nahrungscholesterols mit der Triglyceridkonzentration im Plasma ist **wahrscheinlich**.*

*Die Evidenz ist **wahrscheinlich**, dass das mit der Nahrung zugeführte Cholesterol das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol anhebt.*

*Aufgrund fehlender Studien besteht **unzureichende** Evidenz für einen Zusammenhang des Nahrungscholesterols mit dem Verhältnis von LDL- zu HDL-Cholesterol.*

### 6.3.3 Quantität und Qualität der Zufuhr von Nahrungsfett und -fettsäuren und sekundäre Prävention der Dyslipoproteinämie

Die Therapie der Dyslipoproteinämien darf sich nicht auf die Korrektur der Lipoproteine im Plasma beschränken, sondern muss insbesondere auch die langfristige Senkung des KHK-Risikos mit Vermeidung kardiovaskulärer Komplikationen durch erfolgreiche



Ernährungsinterventionen zum Ziel haben. Dabei ist die Kontrolle des Körpergewichts eine grundlegende Maßnahme. Darüber hinaus empfehlen die Fachgesellschaften die Beachtung der Quantität der Fettzufuhr, die 30 En% bis 35 En% betragen sollte und der Fettqualität mit einer Senkung der SFA auf < 7–10 En%, der trans-Fettsäuren auf < 1 En% und von Cholesterol auf < 300 mg/Tag sowie einer Anhebung der PUFA auf > 7 En%, der MUFA auf 10 En% bis 15 En% und der langkettigen n-3 Fettsäuren auf > 250 mg/Tag (Kris-Etherton et al. 2000, Harris et al. 2009, Reiner et al. 2011, DGFF Lipid-Liga e.V. 2012, Perk et al. 2012).

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

Die Strategien zur Primärprävention und zur Ernährungstherapie der Dyslipoproteinämien unterscheiden sich nicht in der Qualität, sondern in der Intensität der Maßnahmen. Patienten mit manifester Dyslipoproteinämie haben ein höheres kardiovaskuläres Risiko, sodass eine konsequente Behandlung der Dyslipoproteinämie notwendig ist (s. 6.3.3).

In der primären Prävention der Dyslipoproteinämien sind vermutlich bereits moderate Änderungen der Zufuhr von Nahrungsfetten (s. 6.3.2) wirksam. Für die Ernährungstherapie der Dyslipoproteinämie wird vom NCEP der USA ein Schema vorgeschlagen, das hinsichtlich der Zufuhr von SFA einen Wert < 7 En% bei Hypercholesterolämie vorsieht (NCEP 2002); die aktuelleren gemeinsamen Empfehlungen der *European Society of Cardiology* (ESC) und der *European Atherosclerosis Society* (EAS) geben bei Normcholesterolämie < 10 En% an (Reiner et al. 2011). Auch für die Ernährungstherapie der Hypertriglyceridämie wurden Maßnahmen zur Optimierung (Gewichtsreduktion, weniger Alkohol, Fettzufuhr von 30 En% bis 35 En% bei reduzierter Kohlenhydratzufuhr, hohe Zufuhr von MUFA und Fischöl) vorgelegt (Kris-Etherton et al. 2000). Die Empfehlungen von ESC und EAS sehen z. B. eine reduzierte Zufuhr von SFA und trans-Fettsäuren zur Senkung der Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration, eine verminderte Zufuhr von Mono- und Disacchariden zur Senkung der Triglyceridkonzentration sowie eine verminderte Zufuhr von trans-Fettsäuren zur Erhöhung der HDL-Cholesterolkonzentration vor (Reiner et al. 2011). Der Report der *Food and Agriculture Organization* der Vereinten Nationen (FAO) kommt zu dem Schluss, dass der Austausch von SFA durch PUFA oder MUFA die LDL-Cholesterolkonzentration und das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol senkt und der Ersatz von Kohlenhydraten durch MUFA die HDL-Cholesterolkonzentration erhöht (FAO 2010).

Einer erfolgreichen primären Prävention der KHK bei Männern geht eine signifikante Senkung der Cholesterolkonzentration im Plasma voraus (Christakis et al. 1966, Dayton et al. 1969, Leren 1970). Es gibt keine nutritive Maßnahme, welche die Konzentration und Zusammensetzung aller Lipoproteine (LDL, HDL und VLDL) im Serum gleichzeitig in jeder Hinsicht günstig beeinflusst. Die Ernährungsmaßnahmen müssen sich deshalb auf bestimmte Zielgrößen konzentrieren. Anerkannte Zielgrößen einer lipidsenkenden Therapie, sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit einer erhöhten Konzentration des LDL-Cholesterols, sind aufgrund der Ergebnisse von Interventionsstudien bei Patienten mit



moderatem KHK-Risiko eine Senkung der Plasma-LDL-Cholesterolkonzentration auf unter ~115 mg/dl (< 3 mmol/l), bei Patienten mit hohem Risiko auf unter ~100 mg/dl (< 2,5 mmol/l) und bei Hochrisikopatienten auf unter ~70 mg/dl (< 1,8 mmol/l) (Reiner et al. 2011). Ergebnisse von Interventionsstudien zur Festlegung einer entsprechenden Zielgröße für die HDL-Cholesterolkonzentration fehlen (Grundy et al. 2004). Fachgesellschaften geben jedoch an, dass die HDL-Cholesterolkonzentration als normal einzustufen ist, wenn sie  $\geq 40$  mg/dl (~1,03 mmol/l) beträgt (DGFF Lipid-Liga e. V. 2012). Auch für das Verhältnis von Gesamt- bzw. LDL-Cholesterol zu HDL-Cholesterol und für die Triglyceridkonzentration im Plasma gibt es keine durch Interventionsstudien belegte Zielgrößen (Miller 2000, Mensink et al. 2003). Dennoch müssen für die Versorgung der Patienten Zielwerte der Plasmalipoproteine festgelegt werden, die aber vom Gesamtrisiko des einzelnen Patienten abhängig sind (DGFF Lipid-Liga e. V. 2005, Reiner et al. 2011).

### 6.5 Bewertung der Evidenz für die Fettzufuhr zur Primärprävention der Dyslipoproteinämie

Bei der Bewertung der Evidenz ist zu berücksichtigen, dass das Gesamtfett und viele der einzelnen Fettsäuren die verschiedenen Lipoproteinkonzentrationen im Plasma im Hinblick auf das Risiko für Herz-Kreislauf-Krankheiten sowohl positiv als auch negativ beeinflussen. Die wirksamste Maßnahme zur Senkung des am stärksten mit dem KHK-Risiko assoziierten Risikofaktors LDL-Cholesterolkonzentration ist eine Senkung der Zufuhr von SFA (C12:0 bis C16:0) sowie von trans-Fettsäuren; die nächst wirksame Maßnahme ist eine Erhöhung der Zufuhr von PUFA (Mensink & Katan 1992). Eine Option ist deshalb der Ersatz von SFA durch PUFA bei unverändertem Gesamtfettanteil im empfohlenen Bereich. Eine zweite Option stellt eine Erhöhung des Fettanteils an der Energiezufuhr durch PUFA auf Kosten des Kohlenhydratanteils dar. Ohne gleichzeitige Reduktion der Zufuhr von SFA entfällt hiermit allerdings die wirksamste Maßnahme zur Senkung der LDL-Cholesterolkonzentration; durch diese fettreichere Ernährung ist auch das Risiko einer Gewichtszunahme höher als bei der vorherigen fettärmeren Ernährung (s. Kapitel 4). Durch eine Gewichtszunahme können nachteilige Veränderungen der Lipoproteinkonzentrationen im Plasma (z. B. Anstieg der LDL-Cholesterolkonzentration) verursacht werden. Ähnliche Probleme sind auch bei anderen Lipoproteinen (HDL und VLDL) bzw. Diätmaßnahmen möglich und müssen dementsprechend bei der Bewertung von entsprechend geplanten Ernährungsmaßnahmen berücksichtigt werden.

#### **Gesamtfett (s. 6.3.2.1)**

- Die Evidenz ist **überzeugend**, dass eine Reduktion des Anteils von Fett an der Energiezufuhr und damit der Gesamtfettzufuhr im Rahmen einer Ernährung mit derzeitigem Fettgehalt und derzeitiger Fettqualität die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration in Plasma senkt.
- Es besteht **mögliche** Evidenz für eine Senkung der HDL-Cholesterolkonzentration im Plasma durch eine Reduktion des Anteils von Fett an der Energiezufuhr.

- Es besteht **wahrscheinliche** Evidenz für einen fehlenden langfristigen Einfluss einer Reduktion des Anteils von Fett an der Energiezufuhr auf die Triglyceridkonzentration im Plasma.
- Die Evidenz für eine Senkung des Verhältnisses von Gesamt- zu HDL-Cholesterol sowie von LDL- zu HDL-Cholesterol durch eine Reduktion des Anteils von Fett an der Energiezufuhr ist **unzureichend**.

#### **Gesättigte Fettsäuren (s. 6.3.2.2)**

- Die Evidenz ist **überzeugend**, dass SFA in der Nahrung die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma anheben und eine Reduktion der Zufuhr von SFA (außer Stearinsäure und MCT) zu einer Senkung führt.
- Es besteht **mögliche** Evidenz dafür, dass eine vermehrte Zufuhr von SFA die HDL-Cholesterolkonzentration im Plasma erhöht.
- Die Evidenz für eine Senkung der Triglyceridkonzentration im Plasma nach einer kurzzeitig vermehrten Zufuhr von SFA ist **überzeugend**.
- Für einen fehlenden Zusammenhang der SFA-Zufuhr auf das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol besteht **wahrscheinliche** Evidenz.
- Die Evidenz für einen Zusammenhang der SFA-Zufuhr auf das Verhältnis von LDL- zu HDL-Cholesterol ist **unzureichend**.

#### **Einfach ungesättigte Fettsäuren (s. 6.3.2.3)**

- Die Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang der MUFA-Zufuhr mit der Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma im Vergleich zu Kohlenhydraten ist **wahrscheinlich**, und es besteht **mögliche** Evidenz für eine senkende Wirkung von MUFA im Vergleich zu langkettigen SFA auf die Gesamt- und die LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma.
- Die Evidenz ist **überzeugend**, dass MUFA im Vergleich zu Kohlenhydraten einen Abfall der HDL-Cholesterolkonzentration im Plasma verhindern, und es besteht **wahrscheinliche** Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang der Zufuhr von MUFA im Vergleich zu langkettigen SFA mit der HDL-Cholesterolkonzentration im Plasma.
- Die Evidenz ist **überzeugend**, dass MUFA im Vergleich zu Kohlenhydraten die Triglyceridkonzentration im Plasma senken, und es existiert **mögliche** Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang der MUFA-Zufuhr mit der Triglyceridkonzentration im Plasma im Vergleich zu langkettigen SFA.
- Für den senkenden Einfluss von MUFA auf das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol und von LDL- zu HDL-Cholesterol im Vergleich zu Kohlenhydraten ist die Evidenz **überzeugend**, und es besteht **unzureichende** Evidenz für einen Zusammenhang der MUFA-Zufuhr im Vergleich zu langkettigen SFA mit dem Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol und (aufgrund fehlender Studien) von LDL- zu HDL-Cholesterol.

#### **Mehrfach ungesättigte Fettsäuren gesamt (s. 6.3.2.4.a)**

- Die Evidenz ist **überzeugend**, dass der Ersatz von SFA durch PUFA die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma senkt.
- Es besteht **wahrscheinliche** Evidenz, dass der Ersatz von SFA durch PUFA keinen Einfluss auf die HDL-Cholesterol- und Triglyceridkonzentration im Plasma hat.
- Es besteht (aufgrund fehlender Studien) **unzureichende** Evidenz für einen Einfluss auf die Verhältnisse von Gesamt- zu HDL-Cholesterol und von LDL- zu HDL-Cholesterol beim Ersatz von SFA durch PUFA.

#### **n-6 Fettsäuren (s. 6.3.2.4.b)**

- Die Evidenz ist **überzeugend**, dass eine Erhöhung des Anteils von n-6 Fettsäuren in der Nahrung die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma senkt.
- Es besteht **überzeugende** Evidenz für eine Reduktion der HDL-Cholesterolkonzentration im Plasma durch eine Erhöhung des Anteils von n-6 Fettsäuren in der Nahrung.
- Die Evidenz für eine Senkung der Triglyceridkonzentration im Plasma durch eine Erhöhung des Anteils von n-6 Fettsäuren in der Nahrung auf Kosten von Kohlenhydraten ist **überzeugend**, während eine Erhöhung von n-6 Fettsäuren durch Ersatz von anderen Fettsäuren mit **wahrscheinlicher** Evidenz keinen Einfluss auf die Triglyceridkonzentration im Plasma hat.
- Das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol wird durch n-6 Fettsäuren mit **überzeugender** Evidenz gesenkt, während die Evidenz für einen Einfluss auf das Verhältnis von LDL- zu HDL-Cholesterol (aufgrund fehlender Studien) **unzureichend** ist.

#### **$\alpha$ -Linolensäure (s. 6.3.2.4.c)**

- Die Evidenz ist **wahrscheinlich**, dass ALA die Gesamtcholesterolkonzentration in Plasma senkt.
- Die Evidenz ist **überzeugend**, dass ALA die LDL-Cholesterolkonzentration in Plasma senkt.
- Für einen fehlenden Einfluss von ALA auf die HDL-Cholesterolkonzentration im Plasma ist die Evidenz **wahrscheinlich**.
- Es besteht **unzureichende** Evidenz für einen Einfluss von ALA auf die Triglyceridkonzentration im Plasma.
- Die Evidenz ist **unzureichend**, dass ALA das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol sowie von LDL- zu HDL-Cholesterol (hier fehlen Studien) beeinflusst.

#### **Langkettige n-3 Fettsäuren (s. 6.3.2.4.c)**

- Die Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang einer erhöhten Zufuhr langkettiger n-3 Fettsäuren mit der Nahrung auf die Gesamtcholesterolkonzentration im Plasma ist **wahrscheinlich**.

- Es besteht **mögliche** Evidenz für eine Erhöhung der LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma durch eine vermehrte Zufuhr von n-3 Fettsäuren.
- Die Evidenz ist **möglich**, dass es keinen Zusammenhang zwischen der Zufuhr von n-3 Fettsäuren und der HDL-Cholesterolkonzentration im Plasma gibt.
- Eine erhöhte Zufuhr langkettiger n-3 Fettsäuren führt mit **überzeugender** Evidenz zu einer Senkung der Triglyceridkonzentration im Plasma. Die dazu notwendigen Mengen erreicht man nur durch eine Zufuhr mit Supplementen.
- Die Evidenz für einen Zusammenhang der Zufuhr langkettiger n-3 Fettsäuren mit der Nahrung und dem Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol sowie von LDL- zu HDL-Cholesterol (hier fehlen Studien) ist **unzureichend**.

#### **Verhältnis von n-6 zu n-3 Fettsäuren (s. 6.3.2.4.d)**

- Es besteht aufgrund fehlender Studien eine **unzureichende** Evidenz für die Wirkung des Verhältnisses von n-6 zu n-3 Fettsäuren auf die Lipoproteine und Lipide im Plasma.

#### **trans-Fettsäuren (s. 6.3.2.5)**

- Die Evidenz, dass eine Erhöhung des Anteils von trans-Fettsäuren in der Nahrung die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma erhöht, ist **überzeugend**.
- Die Evidenz für eine Reduktion der HDL-Cholesterolkonzentration im Plasma durch einen erhöhten Anteil von trans-Fettsäuren in der Nahrung ist **überzeugend**.
- Die Evidenz ist **überzeugend**, dass eine Erhöhung des Anteils von trans-Fettsäuren in der Nahrung die Triglyceridkonzentration im Plasma anhebt.
- Es besteht **überzeugende** Evidenz, dass eine vermehrte Zufuhr von trans-Fettsäuren mit der Nahrung das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol anhebt.
- Für einen Einfluss von trans-Fettsäuren auf das Verhältnis von LDL- zu HDL-Cholesterol besteht aufgrund fehlender Studien **unzureichende** Evidenz.
- Es liegt **unzureichende** Evidenz für eine unterschiedliche Wirkung von industriellen und natürlichen, von Wiederkäuern stammenden trans-Fettsäuren vor.

#### **CLA (s. 6.3.2.6)**

- Die Evidenz für Wirkungen von CLA auf die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma ist **unzureichend**.
- Es besteht **unzureichende** Evidenz für einen Einfluss von CLA auf die HDL-Cholesterolkonzentration im Plasma.
- Für eine Veränderung der Triglyceridkonzentration im Plasma durch CLA besteht **unzureichende** Evidenz.
- Die Evidenz für eine Wirkung von CLA auf das Verhältnis von Gesamt- zu LDL-Cholesterol und von LDL- zu HDL-Cholesterol (hier fehlen Studien) ist **unzureichend**.

### **Cholesterol (s. 6.3.2.6)**

- Die Evidenz ist **überzeugend**, dass das Nahrungscholesterol die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma gering anhebt. Es ist denkbar, dass dieser Effekt jedoch bei den sogenannten „Respondern“ bzw. „High-Absorbern“ deutlich stärker ausfällt.
- Es besteht **wahrscheinliche** Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang des Nahrungscholesterols mit der HDL-Konzentration im Plasma.
- Die Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang des Nahrungscholesterols mit der Triglyceridkonzentration im Plasma ist **wahrscheinlich**.
- Die Evidenz ist **wahrscheinlich**, dass das mit der Nahrung zugeführte Cholesterol das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol anhebt.
- Aufgrund fehlender Studien besteht **unzureichende** Evidenz für einen Zusammenhang des Nahrungscholesterols mit dem Verhältnis von LDL- zu HDL-Cholesterol.

### **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 langfristigen (mehrjährigen) primären Prävention der Dyslipoproteinämien wenige Untersuchungen vor. Hier besteht weiterhin großer Forschungsbedarf.

Die Bedeutung der Subklassen einzelner Lipoproteinfraktionen sowie der Einfluss der Zufuhr unterschiedlicher Nahrungsfette auf diese Subklassen ist bisher nicht ausreichend in Interventionsstudien untersucht worden, sodass auch hier weiterhin Forschungsbedarf besteht.

Die gesättigten Fettsäuren sind in Zukunft differenzierter zu betrachten. Die Unterschiede im Einfluss der einzelnen geradzahligen, gesättigten Fettsäuren auf die Konzentration des Cholesterols im Plasma in Abhängigkeit von der Kettenlänge sind zwar bekannt, zu klären sind aber noch die Einflüsse der meist als Minorkomponenten vorliegenden ungeradzahligen und verzweigtkettigen gesättigten Fettsäuren. Zukünftige Studien sollten die verschiedenen gesättigten Fettsäuren im Kontext unterschiedlicher Nahrungsquellen auch zur Berücksichtigung von Matrixeffekten (Hjerpsted et al. 2011) differenziert untersuchen.

Auch die Rolle des Nahrungscholesterols hinsichtlich seiner Bedeutung in der Primärprävention für die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration, die Verhältnisse von Gesamt- zu HDL-Cholesterol und LDL- zu HDL-Cholesterol und letztlich kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität sind nicht ausreichend untersucht. In diesem Zusammenhang sollte die Bedeutung von „Low-Absorbern“ und „High-Absorbern“ bzw. „Respondern“ und „Nonrespondern“ weiter geklärt werden.

Perspektivisch sollten Interventionsstudien mit einer größeren Anzahl von Studienteilnehmenden durchgeführt werden, um die Verlässlichkeit der Studienergebnisse zu verbessern. Auch sollten Interventionsstudien über längere Zeiträume, bspw. mehrere Jahre, durchgeführt werden. So können gleichzeitig die durch die veränderte Fettzufuhr bedingten langfristigen Auswirkungen auf die Plasmalipide und auch deren Bedeutung für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität ermittelt werden. Hierbei sollte neben einer regelmäßigen Bestimmung anerkannter Risikofaktoren, wie der Plasmalipide, auch die Compliance erfasst werden, z. B. durch Nachweis oder Quantifizierung ausgesuchter Fettsäuren aus dem Verzehr bzw. der Supplementation im Plasma der Studienteilnehmenden. Die Bedeutung der Compliance zur Bewertung von Ernährungs- und Supplementierungsstudien zeigt z. B. die Interventionsstudie von *Bjermo et al. (2012)*. Nur wenn die Linolsäurekonzentration im Plasma der Studienteilnehmenden die Einhaltung der vorgegebenen Diät belegte, konnte eine Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration sowie Triglyceridkonzentration und des Verhältnisses von Gesamt- zu HDL-Cholesterol durch n-6 Fettsäuren beobachtet werden; in der Gesamtauswertung aller Versuchspersonen zeigte sich lediglich eine moderate Senkung der Gesamtcholesterolkonzentration. In diesem Zusammenhang erscheint es auch notwendig, dass in zukünftigen Studien die Zusammensetzung der zugeführten Fette und die Erhebung der während der Intervention stattgefundenen Ernährung zuverlässiger und ausführlicher dokumentiert werden müssen, um die Resultate der Studien besser beurteilen zu können.

Das mit der Nahrung zugeführte Fett kann in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht unterschiedliche bzw. verschieden starke Wirkungen entfalten. Mögliche alters- und geschlechtsabhängige Effekte der mit der Nahrung zugeführten Fette auf die Plasmalipide könnten daher in zukünftigen Forschungsprojekten untersucht werden. Auch über die Bedeutung der Interaktion einzelner Nahrungsfette miteinander und mit der umgebenden Nahrungsmittelmatrix für die Plasmalipide ist noch recht wenig bekannt.

In Interventionsstudien wird meist der Einfluss der Fettzufuhr auf die Triglyceridkonzentration im Nüchternblut untersucht. Große prospektive Humanstudien deuten jedoch darauf hin, dass die Triglyceridkonzentration postprandial besser zur Bestimmung des Risikos einer KHK geeignet ist, als die Konzentration im nüchternen Zustand (*Bansal et al. 2007*, *Nordestgaard et al. 2007*, *Mora et al. 2008*). Es besteht daher durchaus Bedarf, die Bedeutung einer veränderten Fettzufuhr auf die Blutfette, vor allem auf die Triglyceridkonzentration, postprandial zu untersuchen. Obwohl dies recht aufwendig und schwierig zu standardisieren ist, erscheint es durchaus sinnvoll, wie bei Cholesterol-„Respondern“ und -„Nonrespondern“ bzw. „Low Cholesterol Absorbern“ und „High Cholesterol Absorbern“ herauszufinden, ob und wie unterschiedlich sich der postprandiale Verlauf der Triglyceridkonzentration im Plasma bei verschiedenen Menschen in Abhängigkeit von der Art der zugeführten Fettsäuren darstellt.

In den letzten Jahren sind zahlreiche mit Phytosterolen oder Phytostanolen angereicherte Lebensmittel in den Handel gekommen, die diese Sterole in Mengen enthalten, die die Gesamt- und LDL-Cholesterolkonzentration senken können. In zukünftigen



Evidenzbewertungen zur Fettzufuhr sollte daher auch der Einfluss von Phytosterolen auf die Plasmalipide berücksichtigt werden.

Aufgrund seiner möglichen Bedeutung als Risikofaktor einer KHK (Varbo et al. 2013, Varbo et al. 2014) sollte auch das sogenannte *Remnant*-Cholesterol in zukünftigen Studien als eigenständiger Parameter Berücksichtigung finden, um seine Bedeutung für Dyslipidämien und das Entstehen einer KHK zu ermitteln. Aufgrund der Unzulänglichkeiten der Friedewald-Formel bei der Berechnung der LDL-Cholesterolkonzentration, beispielsweise ist bei Triglyceridkonzentrationen im Plasma von > 400 mg/dl (> 4,5 mmol/l) eine Schätzung des VLDL-Cholesterols aus den Triglyceriden nicht mehr möglich, ist darüber hinaus auch die direkte Messung der einzelnen Parameter in zukünftigen Studien wichtig.

### 6.7 Literatur

Allman-Farinelli MA, Gomes K, Favaloro EJ et al.: A diet rich in high-oleic-acid sunflower oil favorably alters low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, and factor VII coagulant activity. *J Am Diet Assoc* 105 (2005) 1071–1079

Antonis A, Bersohn I: The influence of diet on serum triglycerides in South Africa white and Bantu prisoners. *Lancet* 1 (1961) 3–9

Bansal S, Buring JE, Rifai N et al.: Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 298 (2007) 309–316

Bemelmans WJE, Broer J, Feskens EJM et al.: Effect of an increased intake of  $\alpha$ -linolenic acid and group nutritional education on cardiovascular risk factors: the Mediterranean Alpha-linolenic Enriched Groningen Dietary Intervention (MARGARIN) study. *Am J Clin Nutr* 75 (2002) 221–227

Bernstein AM, Ding EL, Willett WC et al.: A meta-analysis shows that docosahexaenoic acid from algal oil reduces serum triglycerides and increases HDL-cholesterol and LDL-cholesterol in persons without coronary heart disease. *J Nutr* 142 (2012) 99–104

Beynen AC, Katan MB, van Zutphen B FM: Individuelle Unterschiede der Serumcholesterinreaktion auf Änderungen der Ernährungsform. *Ernährungs-Umschau* 32 (1985) 356–360

Bjermo H, Iggman D, Kullberg J et al.: Effects of n-6 PUFAs compared with SFAs on liver fat, lipoproteins, and inflammation in abdominal obesity: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 95 (2012) 1003–1012

Bonanome A, Grundy SM: Effect of dietary stearic acid on plasma cholesterol and lipoprotein levels. *New Engl J Med* 318 (1988) 1244–1248

Bos MB, de Vries JH, Feskens EJ et al.: Effect of a high monounsaturated fatty acids diet and a Mediterranean diet on serum lipids and insulin sensitivity in adults with mild abdominal obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 20 (2010) 591–598

Carroll MD, Kit BK, Lacher DA: Total and high-density lipoprotein cholesterol in adults: National Health and Nutrition Examination Survey, 2009–2010. *NCHS Data Brief* 92 (2012) 1–8

Caslake MJ, Miles EA, Kofler BM et al.: Effect of sex and genotype on cardiovascular biomarker response to fish oils: the FINGEN Study. *Am J Clin Nutr* 88 (2008) 618–629

Cazzola R, Russo-Volpe S, Miles EA et al.: Age- and dose-dependent effects of an eicosapentaenoic acid-rich oil on cardiovascular risk factors in healthy male subjects. *Atherosclerosis* 193 (2007) 159–167

Chardigny JM, Destailats F, Malpuech-Brugère C et al.: Do trans fatty acids from industrially produced sources and from natural sources have the same effect on cardiovascular disease risk factors in healthy subjects? Results of the trans Fatty Acids Collaboration (TRANSFACT) study. *Am J Clin Nutr* 87 (2008) 558–566

## 6 Fettzufuhr und Prävention der Dyslipoproteinämie

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* 56 (1966) 299–314

Clarke R, Frost C, Collins R et al.: Dietary lipids and blood cholesterol: quantitative meta-analysis of metabolic ward studies. *BMJ* 314 (1997) 112–117

Clarke SD: Polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription: a molecular mechanism to improve the metabolic syndrome. *J Nutr* 131 (2001) 1129–1132

Damsgaard CT, Frøkiaer H, Andersen AD et al.: Fish oil in combination with high or low intakes of linoleic acid lowers plasma triacylglycerols but does not affect other cardiovascular risk markers in healthy men. *J Nutr* 138 (2008) 1061–1066

Dattilo AM, Kris-Etherton PM: Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 56 (1992) 320–328

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* 263 (1988) 3372–3379

Dayton S, Pearce ML, Hashimoto S et al.: A controlled clinical trial of a diet high in unsaturated fat. *Circulation* 40, Suppl 2 (1969) S1–S63

DGFF Lipid-Liga e.V.: Empfehlungen zur Vereinheitlichung von Referenzwerten für das Lipidprofil auf Laborberichten (2005) [http://www.lipid-liga.de/cms/index.php?option=com\\_content&task=view&id=22&Itemid=51#index6](http://www.lipid-liga.de/cms/index.php?option=com_content&task=view&id=22&Itemid=51#index6) (eingesehen am 12.06.13)

DGFF Lipid-Liga e.V.: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fettstoffwechselstörungen in der ärztlichen Praxis (2012) [http://www.lipid-liga.de/cms/index.php?option=com\\_content&task=view&id=22&Itemid=51#index1](http://www.lipid-liga.de/cms/index.php?option=com_content&task=view&id=22&Itemid=51#index1) (eingesehen am 12.06.13)

Dietschy JM: Dietary fatty acids and the regulation of plasma low density lipoprotein cholesterol concentrations. *J Nutr* 128, Suppl 2 (1998) S444–S448

Do R, Willer CJ, Schmidt EM et al.: Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nat Genet* 45 (2013) 1345–1352

Due A, Larsen TM, Mu H et al.: Comparison of 3 ad libitum diets for weight-loss maintenance, risk of cardiovascular disease, and diabetes: a 6-mo randomized, controlled trial. *Am J Clin Nutr* 88 (2008) 1232–1241

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

FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations): Fats and fatty acids in human nutrition. Report of an expert consultation. *FAO Food Nutr Pap* 91 (2010) 1–166

Ference BA, Yoo W, Alesh I et al.: Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 60 (2012) 2631–2639

Fielding CJ, Havel RJ, Tadd KM et al.: Effects of dietary cholesterol and fat saturation on plasma lipoproteins in an ethnically diverse population of healthy young men. *J Clin Invest* 95 (1995) 611–618

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* 77 (2003) 783–795

Fontani G, Corradeschi F, Felici A et al.: Blood profiles, body fat and mood state in healthy subjects on different diets supplemented with omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Eur J Clin Invest* 35 (2005) 499–507

García-Alonso FJ, Jorge-Vidal V, Ros G et al.: Effect of consumption of tomato juice enriched with n-3 polyunsaturated fatty acids on the lipid profile, antioxidant biomarker status, and cardiovascular



disease risk in healthy women. *Eur J Nutr* 51 (2012) 415–424

Gardner CD, Kraemer HC: Monounsaturated versus polyunsaturated dietary fat and serum lipids – a meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15 (1995) 1917–1927

Ginsberg HN, Barr SL, Gilbert A et al.: Reduction of plasma cholesterol levels in normal men on an American Heart Association Step 1 diet or a Step 1 diet with added monounsaturated fat. *New Engl J Med* 322 (1990) 574–579

Ginsberg HN, Kris-Etherton P, Dennis B et al.: Effects of reducing dietary saturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in healthy subjects: the DELTA Study, protocol 1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18 (1998) 441–449

Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ et al.: High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 79 (1989) 8–15

Greene CM, Zern TL, Wood RJ et al.: Maintenance of the LDL cholesterol:HDL cholesterol ratio in an elderly population given a dietary cholesterol challenge. *J Nutr* 135 (2005) 2793–2798

Greene CM, Waters D, Clark RM et al.: Plasma LDL and HDL characteristics and carotenoid content are positively influenced by egg consumption in an elderly population. *Nutr Metab* 3 (2006) 6–16

Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB et al.: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program adult treatment Panel III guidelines. *Circulation* 110 (2004) 227–239

Harris WS: Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans: a critical review. *J Lipid Res* 30 (1989) 785–807

Harris WS: n-3 fatty acids and lipoproteins: comparison of results from human and animal studies. *Lipids* 31 (1996) 243–252

Harris WS: n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 65, Suppl 5 (1997) S1645–S1654

Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E et al.: Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 119 (2009) 902–907

Hegsted DM, Ausman LM, Johnson JA et al.: Dietary fat and serum lipids: an evaluation of the experimental data. *Am J Clin Nutr* 57 (1993) 875–883

Hjerpsted J, Leedo E, Tholstrup T: Cheese intake in large amounts lowers LDL-cholesterol concentrations compared with butter intake of equal fat content. *Am J Clin Nutr* 94 (2011) 1479–1484

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 Cardiovasc Risk* 3 (1996) 213–219

Hooper L, Summerbell CD, Thompson R et al.: Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 5 (2012) doi: 10.1002/14651858.CD002137.pub3.

Hopkins PN: Effects of dietary cholesterol on serum cholesterol: a meta-analysis and review. *Am J Clin Nutr* 55 (1992) 1060–1070

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* 65 (1997) 1747–1764

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* 56 (2002) 1094–1101

Katan MB, Beynen AC: Hyper-response to dietary cholesterol in man. *Lancet* 28 (1983) 1213

Katan MB, Zock PL, Mensink RP: Effects of fats and fatty acids on blood lipids in humans: an overview. *Am J Clin Nutr* 60, Suppl 6 (1994) S1017–S1022

Kaul N, Kreml R, Austria JA et al.: A comparison of fish oil, flaxseed oil and hempseed oil supplementation on selected parameters of cardiovascular health in healthy volunteers. *J Am Coll Nutr* 27 (2008) 51–58

- Keys AJ, Anderson JT, Grande F: Serum cholesterol responses to changes in the diet. IV. Particular saturated fatty acids in the diet. *Metabolism* 14 (1965) 776–786
- Keys A, Blackburn H, Sacks FM et al.: Effect of dietary stearic acid on plasma cholesterol level. *New Engl J Med* 319 (1988) 1089–1091
- Khot UN, Khot MB, Bajzer CT et al.: Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 290 (2003) 898–904
- Kotseva K, Wood D, De Backer G et al.: EUROASPIRE Study Group: EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 16 (2009) 121–137
- 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* 56 (2002a) 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* 132 (2002b) 715–718
- Kris-Etherton PM, Yu S: Individual fatty acid effects on plasma lipids and lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 65, Suppl 5 (1997) S1628–S1644
- Kris-Etherton PM, Taylor DS, Zhao G: Is there an optimal diet for the hypertriglyceridemic patient? *J Cardiovasc Risk* 7 (2000) 333–337
- Lambert EV, Goedecke JH, Bluett K et al.: Conjugated linoleic acid versus high-oleic acid sunflower oil: effects on energy metabolism, glucose tolerance, blood lipids, appetite and body composition in regularly exercising individuals. *Br J Nutr* 97 (2007) 1001–1011
- Lefevre M, Champagne CM, Tulley RT et al.: Individual variability in cardiovascular disease risk factor responses to low-fat and low-saturated-fat diets in men: body mass index, adiposity, and insulin resistance predict changes in LDL cholesterol. *Am J Clin Nutr* 82 (2005) 957–963
- Leren P: The Oslo Diet-Heart Study. Eleven-year report. *Circulation* 42 (1970) 935–942
- Lin J, Yang R, Tarr PT et al.: Hyperlipidemic effects of dietary saturated fats mediated through PGC-1beta coactivation of SREBP. *Cell* 120 (2005) 261–273
- Linsel-Nitschke P, Götz A, Erdmann J et al.: Wellcome Trust Case Control Consortium (WTCCC); Cardiogenics Consortium: Lifelong reduction of LDL-cholesterol related to a common variant in the LDL-receptor gene decreases the risk of coronary artery disease – a Mendelian randomisation study. *PLoS One* 3 (2008) doi: 10.1371/journal.pone.0002986
- Loscalzo JJ, Fredman EM, Rud I et al.: Unsaturated fatty acids enhance low density lipoprotein uptake and degradation by peripheral blood mononuclear cells. *Arteriosclerosis* 7 (1987) 450–455
- Masson LF, McNeill G: The effect of genetic variation on the lipid response to dietary change: recent findings. *Curr Opin Lipidol* 16 (2005) 61–67
- Mensink RP, Katan MB: Effect of monounsaturated fatty acids versus complex carbohydrates on high-density lipoproteins in healthy men and women. *Lancet* 1 (1987) 122–125
- Mensink RP, Katan MB: Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* 12 (1992) 911–919
- Mensink RP, Zock PI, Kester DEM et al.: Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 77 (2003) 1146–1155
- Miettinen TA, Kesäniemi YA: Cholesterol absorption: regulation of cholesterol synthesis and elimination and within-population variations of serum cholesterol levels. *Am J Clin Nutr* 49 (1989) 629–635
- Miller NE: Why does plasma low density lipoprotein concentration in adults increase with age? *Lancet* 1 (1984) 263–264
- Miller M: Current perspectives on the management of hypertriglyceridemia. *Am Heart J* 140 (2000) 232–240
- Milte CM, Coates AM, Buckley JD et al.: Dose-dependent effects of docosahexaenoic acid-rich fish oil on erythrocyte docosahexaenoic acid and blood lipid levels. *Br J Nutr* 99 (2008) 1083–1088

- Mistry P, Miller NE, Laker M et al.: Individual variation in the effects of dietary cholesterol on plasma lipoproteins and cellular cholesterol homeostasis in man. *J Clin Invest* 67 (1981) 493–499
- Mora S, Szklo M, Otvos JD et al.: LDL particle subclasses, LDL particle size, and carotid atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 192 (2007) 211–217
- Mora S, Rifai N, Buring JE et al.: Fasting compared with nonfasting lipids and apolipoproteins for predicting incident cardiovascular events. *Circulation* 118 (2008) 993–1001
- Motard-Bélanger A, Charest A, Grenier G et al.: Study of the effect of trans fatty acids from ruminants on blood lipids and other risk factors for cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 87 (2008) 593–599
- Mozaffarian D, Clarke R: Quantitative effects on cardiovascular risk factors and coronary heart disease risk of replacing partially hydrogenated vegetable oils with other fats and oils. *Eur J Clin Nutr* 63, Suppl 2 (2009) S22–S33
- 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* 133 (2003) 78–83
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 106 (2002) 3143–3421
- Nichols M, Townsend N, Scarborough et al.: European Cardiovascular Disease Statistics 2012 Edition. European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis (2012)
- 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* 102 (2002) 511–517
- Niinikoski H, Lagström H, Jokinen E et al.: Impact of repeated dietary counseling between infancy and 14 years of age on dietary intakes and serum lipids and lipoproteins: the STRIP study. *Circulation* 116 (2007) 1032–1040
- Niinikoski H, Pakkala K, Ala-Korpela M et al.: Effect of repeated dietary counseling on serum lipoproteins from infancy to adulthood. *Pediatrics* 129 (2012) e704–e713
- Nofer JR, Kehrel B, Fobker M et al.: HDL and arteriosclerosis: beyond reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 161 (2002) 1–16
- Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P et al.: Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 298 (2007) 299–308
- Novotny JA, Gebauer SK, Baer DJ: Discrepancy between the Atwater factor predicted and empirically measured energy values of almonds in human diets. *Am J Clin Nutr* 96 (2012) 296–301
- Packard CJ: Small dense low-density lipoprotein and its role as an independent predictor of cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 17 (2006) 412–417
- 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. *Br J Nutr* 80 (1998) 163–167
- Parks EJ, Hellerstein MK: Carbohydrate-induced hypertriacylglycerolemia: historical perspective and review of biological mechanisms. *Am J Clin Nutr* 71 (2000) 412–433
- Perk J, De Backer G, Gohlke H et al., European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The fifth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 33 (2012) 1635–1701
- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al., European Society of Cardiology (ESC), European Atherosclerosis Society (EAS): ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 32 (2011) 1769–1818

- Sacks FM, Campos H: Low-density lipoprotein size and cardiovascular disease: a reappraisal. *J Clin Endocrinol Metab* 88 (2003) 4525–4532
- Sanders TAB, Roshanai F: The influence of different types of n-3 polyunsaturated fatty acids on blood lipids and platelet function in healthy volunteers. *Clin Sci* 64 (1983) 91–99
- Sarkkinen ES, Uusitupa MI, Pietinen P et al.: Long-term effects of three fat-modified diets in hypercholesterolemic subjects. *Atherosclerosis* 105 (1994) 9–23
- Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL et al., Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration: Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 375 (2010) 1634–1639
- 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* 63 (1996) 234–241
- 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* 65 (1997) 823–830
- Scheidt-Nave C, Du Y, Knopf H et al.: Verbreitung von Fettstoffwechselstörungen bei Erwachsenen in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 56 (2013) 661–667
- 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* 13 (1971) 80–91
- Schwandt P, Parhofer K: Handbuch der Fettstoffwechselstörungen: Dyslipoproteinämien und Atherosklerose: Diagnostik, Therapie und Prävention. Schattauer Verlag, Stuttgart (2007)
- Schwingshackl L, Strasser B, Hoffmann G: Effects of monounsaturated fatty acids on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Nutr Metab* 59 (2011) 176–186
- Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y et al.: Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 359 (2008) 229–241
- Singer P, Berger I, Wirth M et al.: 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* 24 (1986) 173–193
- Sluijs I, Plantinga Y, de Roos B et al.: Dietary supplementation with cis-9,trans-11 conjugated linoleic acid and aortic stiffness in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr* 91 (2010) 175–183
- Sundram K, Karupaiah T, Hayes KC: Stearic acid-rich interesterified fat and trans-rich fat raise the LDL/HDL ratio and plasma glucose relative to palm olein in humans. *Nutr Metab* 4 (Lond) (2007) 3
- Thefeld W: Verbreitung der Herz-Kreislauf-Risikofaktoren Hypercholesterinämie, Übergewicht, Hypertonie und Rauchen in der Bevölkerung. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 43 (2000) 415–423
- Thijssen MA, Mensink RP: Small differences in the effects of stearic acid, oleic acid, and linoleic acid on the serum lipoprotein profile of humans. *Am J Clin Nutr* 82 (2005) 510–516
- Tholstrup T, Raff M, Basu S et al.: Effects of butter high in ruminant trans and monounsaturated fatty acids on lipoproteins, incorporation of fatty acids into lipid classes, plasma C-reactive protein, oxidative stress, hemostatic variables, and insulin in healthy young men. *Am J Clin Nutr* 83 (2006) 237–243
- Truswell AS, Choudhury N: Monounsaturated oils do not all have the same effect on plasma cholesterol. *Eur J Clin Nutr* 52 (1998) 312–315
- Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A et al.: Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 61 (2013) 427–436
- Varbo A, Benn M, Nordestgaard BG: Remnant cholesterol as a cause of ischemic heart disease: evidence, definition, measurement, atherogenicity, high risk patients, and present and future treatment. *Pharmacol Ther* 141 (2014) 358–367
- Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M et al.: Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial

## 6 Fettzufuhr und Prävention der Dyslipoproteinämie

infarction: a Mendelian randomisation study. *Lancet* 380 (2012) 572–580

von Eckardstein A, Nofer JR, Assmann G: High density lipoproteins and arteriosclerosis. Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21 (2001) 13–27

Wanders AJ, Brouwer IA, Siebelink E et al.: Effect of a high intake of conjugated linoleic acid on lipoprotein levels in healthy human subjects. *PLoS One* 5 (2010) doi: 10.1371/journal.pone.0009000

Watanabe N, Watanabe Y, Kumagai M et al.: Administration of dietary fish oil capsules in healthy middle-aged Japanese men with a high level of fish consumption. *Int J Food Sci Nutr* 60 (2009) 136–142

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* 73 (2001) 885–891

Wien MA, Sabaté JM, Iklé DN et al.: Almonds vs complex carbohydrates in a weight reduction program. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 27 (2003) 1365–1372

Wolff E, Vergnes MF, Portugal H et al.: Cholesterol-absorber status modifies the LDL cholesterol-lowering effect of a Mediterranean-type diet in adults with moderate cardiovascular risk factors. *J Nutr* 141 (2011) 1791–1798

Wolfram G: Ernährungstherapie. In: Schwandt P und Parhofer KG (Hrsg.): *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen*. Schattauer Verlag, Stuttgart, 3. Auflage (2007) 656–716

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* 69 (1999) 632–646

Zilversmit DB: Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 60 (1979) 473–485

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* 33 (1991) 399–410

## 7 Fettzufuhr und Prävention der Hypertonie

M. B. Schulze und H. Boeing

### 7.1 Einleitung

Der systolische Blutdruck ist der aus der Herzsysteme, also der Anspannungsphase des Herzzyklus resultierende Höchstwert des Blutdrucks und beträgt normal  $< 120$  mm Quecksilbersäule (mm Hg). Der diastolische Blutdruck ist der minimale Blutdruck während der Herzdiastole. Er wird durch das Abströmen des endsystolischen Speichervolumens der Aorta aufrechterhalten und beträgt normal  $< 80$  mm Hg. Hypertonie ist dadurch definiert, dass der Blutdruck auch im Ruhezustand bestimmte Schwellenwerte übersteigt. Nach den Leitlinien der Deutschen Hochdruckliga e. V. und Deutschen Hypertonie Gesellschaft (2008) zur Behandlung der arteriellen Hypertonie wird die Hypertonie als Grad 1 (leichte Hypertonie) bezeichnet, wenn der systolische Blutdruck zwischen 140–159 mm Hg oder der diastolische Blutdruck zwischen 90–99 mm Hg liegt. Von Hypertonie Grad 2 spricht man bei Werten zwischen 160–179 mm Hg bzw. 100–109 mm Hg und von Grad 3 bei einem systolischen Blutdruck  $\geq 180$  mm Hg bzw. einem diastolischen Blutdruck  $\geq 110$  mm Hg. Zusätzlich gibt es noch eine systolische Hypertonie, die durch einen hohen systolischen Blutdruck ( $\geq 140$  mm Hg) und einen niedrigen diastolischen Blutdruck ( $\leq 90$  mm Hg) gekennzeichnet ist.

Nach der Krankheitsentstehung werden 2 grundsätzliche Formen unterschieden: Bei der essenziellen oder primären Hypertonie kann individuell keine Ursache nachgewiesen werden (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). Die überwiegende Zahl der Hypertoniefälle ist primär und als arterielle Hypertonie diagnostiziert und Folge individueller Risikokonstellationen. Nur etwa 5 % bis 15 % der Hypertoniefälle sind sekundär (Chiong et al. 2008).

Repräsentative Daten zur Häufigkeit der Hypertonie in Deutschland für das Jahr 2011, die aus der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) stammen, zeigen sowohl bei Männern als auch bei Frauen einen altersabhängigen Anstieg des mittleren Blutdrucks (Neuhauser et al. 2013). Während bei Männern und Frauen im Alter von 18 bis 19 Jahren der mittlere systolische Blutdruck bei 125 mm Hg bzw. 113 mm Hg lag, betrug dieser bei 40- bis 49-jährigen Männern und Frauen 127 mm Hg bzw. 117 mm Hg und bei 60- bis 69-jährigen Männern und Frauen 129 mm Hg bzw. 127 mm Hg. Ein ähnliches Bild ergibt sich für den diastolischen Blutdruck. 33 % der Männer und 30 % der Frauen waren hypertensiv (Systole  $> 140$  mm Hg und/oder Diastole  $> 90$  mm Hg oder Einnahme antihypertensiver Medikamente), wobei die Hypertonieprävalenz von 4,9 % bei 18- bis 29-Jährigen auf 74,2 % bei 70- bis 79-Jährigen steigt. Damit gehört die Hypertonie zu den weitverbreiteten chronischen Krankheiten, die einen wesentlichen Anteil an den Krankheitskosten haben. Die

Krankheit Bluthochdruck gilt als ein bedeutsamer Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Krankheiten. Allerdings steigt das Risiko für Herz-Kreislauf-Krankheiten mit steigendem Blutdruck eher stetig an, selbst innerhalb der als normal definierten Grenzen.

### 7.2 Personen mit einem erhöhten Risiko für Hypertonie

Das Risiko für das Auftreten einer Hypertonie steigt mit fortschreitendem Alter stark an. Zu den lebensstilassoziierten Risikofaktoren einer Hypertonie zählen Übergewicht, mangelnde körperliche Aktivität, Rauchen, Alkoholkonsum, Ernährung und Stress (Thamm 1999). Im Bereich der Ernährung wird die Hypertonie insbesondere mit der Zufuhr bestimmter Mineralstoffe in Verbindung gebracht.

Sehr intensiv wurde dabei die Rolle des Natriums (resp. des Kochsalzes) als wesentlicher nutritiver Risikofaktor untersucht und zum Teil kontrovers diskutiert (Bock 2009). Nach heutiger Ansicht ist die Zufuhr von Natrium bzw. Kochsalz positiv mit dem Hypertonierisiko assoziiert, wobei insbesondere Personen, die als kochsalzsensitiv einzuschätzen sind, von einer Reduktion der Kochsalzzufuhr profitierten (Dumler 2009). Ein Gegenspieler des Natriums ist das Kalium, das über pflanzliche Lebensmittel wie Gemüse und Obst zugeführt wird. Die erhöhte Zufuhr von Gemüse und Obst ist ein Ernährungsfaktor, der mit einer Absenkung eines hohen Blutdrucks einherging (Boeing et al. 2012). Ebenso wurde eine risikosenkende Wirkung von Magnesium und Calcium diskutiert (Houston & Harper 2008). Weiterhin wird diskutiert, inwieweit die individuelle genetische Ausstattung bei der Entwicklung einer Hypertonie eine Rolle spielt. Die Untersuchungen dazu werden dadurch erschwert, dass dem Krankheitsbild der Hypertonie verschiedene Mechanismen zugrunde liegen können. Die bisher identifizierten Genvarianten konnten jedoch nur einen kleinen Bruchteil (< 3 %) der Variation von Blutdruckwerten Erwachsener erklären (Basson et al. 2012).

### 7.3 Bedeutung der Fettzufuhr für das Hypertonierisiko

#### 7.3.1 Wirkungsmechanismen von Fett/Fettsäuren mit potenzieller Relevanz für eine Hypertonie

Die alimentäre Fettzufuhr wirkt potenziell über zwei unterschiedliche Mechanismen auf das Hypertonierisiko. 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 Abschnitts.

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 Fettsäuren den Ausgangspunkt zur Synthese von Eicosanoiden dar, die Grundlage der beobachteten gefäßerweiternden Effekte von n-3 Fettsäuren sind (Johansen et al. 1999, Engler & Engler 2000), sie haben aber auch Effekte auf die Elektrolythomöostase und die renale Reninsynthese (Iacono & Dougherty 1993, Hermansen 2000). Spezielle Wirkungsmechanismen von Gesamtfett oder MUFA sind bisher nicht beschrieben.

### 7.3.2 Quantität und Qualität der Zufuhr von Nahrungsfett und -fettsäuren und primäre Prävention der Hypertonie

#### 7.3.2.1 Gesamtfett

Ob eine Fettreduktion zu einer Veränderung des Blutdrucks führt, wurde in mehreren randomisierten Interventionsstudien untersucht, in denen zumeist die Gewichtsveränderung der primäre Endpunkt war. In einer Meta-Analyse von Interventionsstudien mit verschiedenem Fettgehalt (Hooper et al. 2012b, EK Ia) ergaben sich keine signifikanten Effekte auf den systolischen (Differenz zwischen fettreduzierter und Kontrolldiät = -0,56 mm Hg; 95 % CI -1,52; 0,40) oder diastolischen Blutdruck (Differenz = -0,35 mm Hg; 95 % CI -0,96; 0,26). Diese Meta-Analyse wird zahlenmäßig vom *Women's Health Initiative Dietary Modification Trial* (WHI) dominiert (Howard et al. 2006, EK Ib). In dieser Studie mit 48 835 postmenopausalen Frauen wurden die Frauen in der Interventionsgruppe motiviert, ihre Zufuhr von Fett zu reduzieren. Die Intervention resultierte in einer Erhöhung des Kohlenhydratanteils (58,3 % vs. 48,0 % nach Jahr 1; 53,9 % vs. 45,9 % nach Jahr 6), weitestgehend zu Lasten des Fettanteils (24,3 % vs. 35,1 % nach Jahr 1; 28,8 % vs. 37,0 % nach Jahr 6). Frauen in der Interventionsgruppe verringerten im ersten Jahr der Studie ihr Körpergewicht etwas stärker als Frauen in der Kontrollgruppe (mittleres Körpergewicht 74,0 kg vs. 75,9 kg). Gleichfalls ergab eine Meta-Analyse von 5 Studien, in welchen Diäten mit moderatem Fettgehalt (maximal 30 En%) mit Diäten mit geringem Kohlenhydratgehalt (maximal 60 g/Tag) verglichen wurden, nach 12 Monaten Interventionszeit keinen Unterschied im Blutdruck (Nordmann et al. 2006, EK Ia). In einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2012 von 9 Interventionsstudien konnte ein signifikanter – aber nur moderater – Effekt auf den systolischen (Differenz zwischen fettreduzierter und Kontrolldiät = -1,16 mm Hg; 95 % CI -1,95; -0,37) und diastolischen Blutdruck (-0,83 mm Hg; 95 % CI -1,52; -0,13) festgestellt werden (Hooper et al. 2012a, EK Ia). Obwohl in dieser Meta-Analyse Studien mit dem Ziel einer Gewichtsreduktion ausgeschlossen wurden, verbleibt unklar, ob der Effekt auf den Blutdruck unabhängig von Gewichtsveränderungen war. In einer weiteren Meta-Analyse mit 18 randomisierten Interventionsstudien wurden bei Übergewichtigen fettmoderate bzw. fettarme Diäten ( $\leq 30$  En% Fett) mit Diäten mit geringem Kohlenhydratanteil ( $\leq 45$  En% Kohlenhydrate) verglichen (Hu et al. 2012, EK Ia). Die Studien ergaben insgesamt keinen Unterschied in der Gewichtsabnahme, sodass ein Unterschied im Blutdruck weitestgehend unabhängig von Körpergewichtsveränderungen sein sollte. Im Mittel war kein signifikanter Unterschied im systolischen (-1,0 mm Hg; 95 % CI -3,5; 1,5) oder diastolischen Blutdruck (-



0,7 mm Hg; 95 % CI -1,6; 0,2) erkennbar. Die Interpretation der Studienergebnisse wird zum Teil erschwert, da der beobachtete Effekt aufgrund gleichzeitiger weiterer Änderungen der Diät nicht immer eindeutig auf den Fettgehalt zurückzuführen ist. So gibt es häufig erhebliche Unterschiede in der Auswahl konsumierter Lebensmittel und der Nährstoffzusammensetzung der Diäten. Im Gegensatz dazu wurden in der Studie von Sacks et al. (2009, EK Ib) die Interventionsdiäten so konzipiert, dass vergleichbare Lebensmittel verzehrt werden sollten, sodass in dieser Studie die Ergebnisse auf die Zusammensetzung der energieliefernden Nährstoffe zurückzuführen sind. Auch unter diesen Bedingungen wurden vergleichbare Veränderungen im Blutdruck zwischen 4 verschiedenen Gewichtsreduktionsdiäten mit unterschiedlicher Zusammensetzung der energieliefernden Nährstoffe beobachtet.

*Die Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang zwischen einer reduzierten Gesamtfettzufuhr und dem Hypertonierisiko wird basierend auf Meta-Analysen randomisierter Interventionsstudien als **möglich** eingestuft.*

### 7.3.2.2 Gesättigte Fettsäuren

In Interventionsstudien mit Normotonikern/innen konnten keine signifikanten Beziehungen zwischen der Zufuhr von SFA im Vergleich zu n-6 Fettsäuren und dem Blutdruck beobachtet werden (Brussaard et al. 1981, Margetts et al. 1985, Sacks et al. 1987, Mensink et al. 1990, Zock et al. 1993, Aro et al. 1998, EK Ib). Auch ein Austausch von SFA durch MUFA unter isokalorischen Bedingungen beeinflusste den Blutdruck nicht (Jebb et al. 2010, EK Ib).

Ergebnisse aus Beobachtungsstudien zur Zufuhr von SFA sind uneinheitlich. In einer prospektiven Kohortenstudie an Männern war der P:S-Quotient ein unabhängiger Prädiktor für eine Reduktion des systolischen, aber gleichzeitig auch für einen Anstieg des diastolischen Blutdrucks über einen Zeitraum von 9 Jahren (Stamler et al. 2002, EK IIb). In einer weiteren prospektiven Kohortenstudie an Männern wurden keine vom Gesamtfettgehalt der Diät und von Veränderungen im Körpergewicht unabhängigen Assoziationen zwischen SFA und PUFA und dem Hypertonierisiko beobachtet (Ascherio et al. 1992, EK IIb). Auch in der *Women's Health Study* waren weder die Zufuhr von SFA noch der P:S-Quotient mit dem Hypertonierisiko assoziiert (RR für Vergleich extremer Quintile = 1,04; 95 % CI 0,97; 1,11) (Wang et al. 2010, EK IIb).

*Die Datenlage zu SFA lässt den Schluss zu, dass der Hypertonie durch eine Reduktion des Anteils von SFA nicht vorgebeugt werden kann. Die Vielzahl randomisierter Interventionsstudien zu dieser Fragestellung gibt eine **wahrscheinliche** Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang.*

### 7.3.2.3 Einfach ungesättigte Fettsäuren

Eine Meta-Analyse isokalorischer randomisierter Interventionsstudien mit MUFA-reichen im Vergleich zu kohlenhydratreichen Diäten ergab keinen signifikanten Unterschied im systolischen (-1,3 mm Hg; 95 % CI -0,1; 2,6) oder diastolischen (-0,9 mm Hg; 95 % CI -0,1; 1,9) Blutdruck. Allerdings bestand zwischen den Interventionsstudien hohe Heterogenität,

insbesondere hinsichtlich der Wirkung auf den systolischen Blutdruck (Shah et al. 2007, EK Ia).

Eine MUFA-reiche Diät führte in einer Interventionsstudie mit Diabetes-Patienten/innen zu keiner unterschiedlichen Blutdruckentwicklung im Verlauf von 1 Jahr im Vergleich zu einer kohlenhydratreichen Diät, wobei beide Diäten zu vergleichbaren Effekten auf das Körpergewicht führten (Brehm et al. 2009, EK Ib). Jenkins et al. (2010, EK Ib) beobachteten bei Patienten/innen mit Hypercholesterolemie ebenfalls keine Unterschiede im Blutdruck zwischen MUFA- oder kohlenhydratreichen Diäten.

In einer Interventionsstudie wurden 58 Männer und Frauen nach einer 17-tägigen Kontrolldiät mit 19 En% SFA entweder einer MUFA- 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 der Frauen in der MUFA-Gruppe (-2,9 mm Hg) signifikant unterschiedlich zu dem der Frauen in der PUFA-Gruppe (+2,4 mm Hg) (Mensink et al. 1990, EK Ib).

Kein Unterschied des Blutdrucks bei einer fettarmen, MUFA-reichen Diät (26 En% Gesamtfett, 14 En% MUFA, 3 En% PUFA, 7 En% SFA) im Vergleich zu einer fettarmen, PUFA-reichen Diät (26 En% Gesamtfett, 8 En% MUFA, 8 En% PUFA, 8 En% SFA) konnte in einer finnischen Studie mit 87 Männern und Frauen über einen Interventionszeitraum von 8 Wochen beobachtet werden. In selbiger Studie ergab sich ebenfalls kein Unterschied zu einer fettarmen, SFA-reichen Diät (20 En% Gesamtfett, 8 En% MUFA, 3 En% PUFA, 8 En% SFA) (Aro et al. 1998, EK Ib).

In einer Interventionsstudie, in der fettreiche Diäten mit hohem SFA oder hohem MUFA-Anteil verglichen wurden, konnte keine unterschiedliche Auswirkung auf den Blutdruck beobachtet werden (Jebb et al. 2010, EK Ib). In der KANWU-Studie<sup>1</sup> bewirkte dagegen eine MUFA-reiche Diät (37 En% Gesamtfett, 21 En% MUFA) eine Senkung des diastolischen Blutdrucks, wogegen der Blutdruck in der Gruppe mit der SFA-reichen Diät (37 En% Gesamtfett, 18 En% SFA) unverändert blieb. Dieser Effekt war auf Teilnehmende beschränkt, die eine Gesamtfettzufuhr < 37 En% aufwiesen (Rasmussen et al. 2006, EK Ib).

In der *Women's Health Study* war bei Normotonikerinnen die Zufuhr von MUFA nicht mit dem Hypertonierisiko assoziiert (RR Vergleich extremer Quintile = 1,05; 95 % CI 0,99; 1,12) (Wang et al. 2010, EK IIb).

*Aufgrund der hohen Heterogenität von Interventionsstudien wird die Evidenz, dass ein Austausch von Kohlenhydraten durch MUFA den Blutdruck nicht beeinflusst, als **wahrscheinlich** eingeschätzt. Für MUFA existiert bisher eine **unzureichende** Evidenz für einen Zusammenhang mit dem Hypertonierisiko, wenn SFA oder PUFA durch MUFA ersetzt werden.*

---

<sup>1</sup> KANWU-Studie: Der Name der Studie setzt sich aus den Anfangsbuchstaben der teilnehmenden Studienzentren zusammen. Diese sind **K**upio, **A**arhus, **N**aples, **W**ollongong und **U**ppsala.

#### 7.3.2.4 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren

##### a) Mehrfach ungesättigte Fettsäuren gesamt

Während in einer prospektiven Studie an Männern der P:S-Quotient mit einer Verringerung des systolischen, aber auch einem Anstieg des diastolischen Blutdrucks über einen Zeitraum von 9 Jahren assoziiert war (Stamler et al. 2002, EK IIb), wurden 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 (Ascherio et al. 1992, EK IIb). Auch in der *Women's Health Study* waren weder die Zufuhr von PUFA (RR für Vergleich extremer Quintile = 1,03; 95 % CI 0,98; 1,10) noch der P:S-Quotient mit dem Hypertonierisiko assoziiert (Wang et al. 2010, EK IIb).

*Derzeit existieren nur wenige Studien, die eine Aussage über den Zusammenhang zwischen der Zufuhr von PUFA insgesamt und dem Hypertonierisiko ermöglichen. Die Evidenz ist unzureichend.*

##### b) n-6 Fettsäuren

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

Die Zufuhr von n-6 Fettsäuren war in der *Women's Health Study* nicht mit dem Hypertonierisiko assoziiert (RR Vergleich extremer Quintile = 0,99; 95 % CI 0,94; 1,05) (Wang et al. 2010, EK IIb).

*Auf Basis einer Vielzahl an randomisierten Interventionsstudien lässt sich eine wahrscheinliche Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang zwischen dem Austausch von SFA durch n-6 Fettsäuren und dem Blutdruck von Normotonikern/innen ableiten.*

##### c) n-3 Fettsäuren

Eine Meta-Analyse randomisierter Studien zu ALA, die insgesamt 3 Studien einschloss, konnte keinen Effekt auf den Blutdruck beobachten (Wendland et al. 2006, EK Ia). Dagegen bewirkte eine Supplementation mit Flachsöl (reich an ALA) eine deutlichere Reduzierung des systolischen und diastolischen Blutdrucks im Vergleich zu Distelöl (reich an LA) in einer Interventionsstudie (Paschos et al. 2007, EK Ib). Alle Teilnehmenden hatten eine Dyslipoproteinämie, zum Großteil aber einen normalen Blutdruck.

*Eine höhere Zufuhr von ALA hängt mit möglicher Evidenz nicht mit dem Hypertonierisiko zusammen.*

Meta-Analysen von randomisierten Interventionsstudien zu langkettigen n-3 Fettsäuren zeigten, dass die Supplementation mit langkettigen n-3 Fettsäuren den Blutdruck von Normotonikern/innen nicht signifikant senken kann (Appel et al. 1993, Morris et al. 1993, Geleijnse et al. 2002, Campbell et al. 2013, EK Ia). Die Meta-Analyse von Geleijnse et al.

(2002, EK Ia) umfasste 27 Interventionsstudien zu Fischöl-Supplementation, von denen 10 Studien ein Doppelblind-Studiendesign aufwiesen (527 Erwachsene). Die verabreichte Menge an Fischöl war in den meisten Studien relativ hoch (Median = 3,7 g/Tag). Alle Studien betrachtend verringerte eine Fischöl-Supplementation bei Normotonikern/innen den systolischen Blutdruck nicht signifikant (-1,0 mm Hg, 95% CI -2,4; 0,1), aber den diastolischen Blutdruck signifikant um 1,2 mm Hg (95 % CI -1,9; -0,4). Allerdings zeigten Ergebnisse aus den Doppelblindstudien einen abgeschwächten nicht signifikanten Effekt (systolisch: -0,3 mm Hg, diastolisch: -0,7 mm Hg). Zu dem gleichen Ergebnis kommt die Meta-Analyse von *Campbell et al.* (2013, EK Ia), welche auf 9 Interventionsstudien mit normotensiven Personen beruht. Hier betrug die Veränderung des Blutdrucks durch Supplementation mit langkettigen n-3 Fettsäuren im Vergleich zum Placebo (verschiedene Pflanzenöle) -0,5 mm Hg systolisch (95 % CI -1,4; 0,45) und -0,5 mm Hg diastolisch (95 % CI -1,2; 0,2).

Als Ergebnis einer erst kürzlich veröffentlichten, sehr großen Meta-Analyse von insgesamt 70 Interventionsstudien senken EPA/DHA bei einer Supplementation von im Mittel 3,8 g pro Tag bei Normotonikern/innen den systolischen (-1,25 mm Hg, 95% CI -2,05; -0,46) und den diastolischen Blutdruck (-0,62 mm Hg, 95% CI -1,22; -0,02) signifikant (Miller et al. 2014, EK Ia).

In der *Women's Health Study* war die Zufuhr von n-3 Fettsäuren (ALA und langkettige n-3 Fettsäuren) nicht mit dem Hypertonierisiko assoziiert (RR Vergleich extremer Quintile = 1,01; 95 % CI 0,96; 1,07) (Wang et al. 2010, EK IIb). Demgegenüber hatten Studienteilnehmende in der CARDIA-Studie (*Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study*) mit hoher Zufuhr langkettiger n-3 Fettsäuren ein signifikant vermindertes Hypertonierisiko (HR = 0,65; 95 % CI 0,53; 0,79) (Xun et al. 2011, EK IIb).

*Langkettige n-3 Fettsäuren haben mit **wahrscheinlicher** Evidenz eine blutdrucksenkende Wirkung. Blutdrucksenkende Effekte sind mit den über die übliche Ernährung zugeführten Mengen an langkettigen n-3 FS nicht möglich.*

### **d) Verhältnis von n-6 zu n-3 Fettsäuren**

Eine Supplementation mit Flachsöl (54 % ALA) bewirkte eine Reduzierung des systolischen und diastolischen Blutdrucks im Vergleich zu Distelöl (74 % LA) in einer Interventionsstudie mit Personen mit Dyslipoproteinämie (Paschos et al. 2007, EK Ib). In der *Women's Health Study* dagegen war das Verhältnis von n-6 zu n-3 Fettsäuren nicht mit dem Risiko einer Hypertonie assoziiert (RR Vergleich extremer Quintile = 0,98; 95 % CI 0,93; 1,04) (Wang et al. 2010, EK IIb).

*Derzeit existieren nur wenige Studien, die eine Aussage über den Zusammenhang zwischen dem Verhältnis von n-6 zu n-3 Fettsäuren und dem Hypertonierisiko ermöglichen. Die Evidenz ist **unzureichend**.*

### 7.3.2.5 trans-Fettsäuren

In der *Women's Health Study* war eine höhere Zufuhr von trans-Fettsäuren mit einem erhöhten Risiko einer Hypertonie assoziiert (RR Vergleich extremer Quintile = 1,08; 95 % CI 1,01; 1,15) (Wang et al. 2010, EK IIb).

*Derzeit existiert nur eine Studie, die eine Aussage über den Zusammenhang zwischen der Zufuhr von trans-Fettsäuren und dem Hypertonierisiko ermöglicht. Die Evidenz ist unzureichend.*

### 7.3.3 Quantität und Qualität der Zufuhr von Nahrungsfett und -fettsäuren und sekundäre Prävention der Hypertonie

Ziel der Lebensstil- und Ernährungstherapie und ggf. medikamentösen Behandlung der Hypertonie ist die Verringerung des Risikos für makroangiopathische Komplikationen. Dabei steht die Kontrolle des Körpergewichts und der Natriumzufuhr im Vordergrund der Ernährungstherapie zur Blutdrucksenkung. Fachgesellschaften empfehlen zudem insbesondere die DASH-Diät (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), die sich neben einer höheren Zufuhr von Gemüse und Obst auch durch den Verzehr fettreduzierter Milchprodukte auszeichnet. Diese Lebensmittelauswahl bewirkt in der Regel eine Reduktion der Gesamtfettzufuhr, insbesondere der Zufuhr von SFA (Appel et al. 2006, American Dietetic Association 2008, Appel et al. 2010, Mancina et al. 2013). Supplementation mit langkettigen n-3 Fettsäuren zur Sekundärprävention wird aufgrund der hohen notwendigen Zufuhrmengen von den Fachgesellschaften nicht empfohlen, obwohl von den meisten eine blutdrucksenkende Wirkung hoher Dosen langkettiger n-3 Fettsäuren eingeräumt wird. Für andere Fettsäuren wird die Evidenz generell als unzureichend zur Formulierung von Empfehlungen angesehen.

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

Personen mit manifester Hypertonie haben insgesamt ein höheres kardiovaskuläres Risiko, sodass eine konsequente Behandlung der Hypertonie und begleitender Risikofaktoren wie Dyslipoproteinämie und Diabetes in der Sekundärprävention noch wichtiger ist als in der Primärprävention. Grundsätzlich scheinen Effekte von MUFA und n-3 Fettsäuren auf den Blutdruck stärker bei Personen mit Hypertonie als bei Personen mit Normotonie ausgeprägt zu sein.

### 7.5 Bewertung der Evidenz für die Fettzufuhr zur Primärprävention der Hypertonie

*Die Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang zwischen einer reduzierten Gesamtfettzufuhr und dem Hypertonierisiko wird basierend auf Meta-Analysen randomisierter Interventionsstudien als **möglich** eingestuft (s. 7.3.2.1).*

*Die Datenlage zu SFA lässt den Schluss zu, dass der Hypertonie durch eine Reduktion des Anteils von SFA nicht vorgebeugt werden kann. Die Vielzahl randomisierter*

*Interventionsstudien zu dieser Fragestellung gibt eine **wahrscheinliche** Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang (s. 7.3.2.2).*

*Auf Grund der hohen Heterogenität von Interventionsstudien wird die Evidenz, dass ein Austausch von Kohlenhydraten durch MUFA den Blutdruck nicht beeinflusst, als **wahrscheinlich** eingeschätzt. Für MUFA existiert bisher eine **unzureichende** Evidenz für einen Zusammenhang mit dem Hypertonierisiko, wenn SFA oder PUFA durch MUFA ersetzt werden (s. 7.3.2.3).*

*Derzeit existieren nur wenige Studien, die eine Aussage über den Zusammenhang zwischen der Zufuhr von PUFA insgesamt und dem Hypertonierisiko ermöglichen. Die Evidenz ist **unzureichend** (s. 7.3.2.4.a).*

*Auf Basis einer Vielzahl an randomisierten Interventionsstudien lässt sich eine **wahrscheinliche** Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang zwischen dem Austausch von SFA durch n-6 Fettsäuren und dem Blutdruck von Normotonikern/innen ableiten (s. 7.3.2.4.b).*

*Eine höhere Zufuhr von ALA hängt mit **möglicher** Evidenz nicht mit dem Hypertonierisiko zusammen. Langkettige n-3 Fettsäuren haben mit **wahrscheinlicher** Evidenz eine blutdrucksenkende Wirkung. Blutdrucksenkende Effekte sind mit den über die übliche Ernährung zugeführten Mengen an langkettigen n-3 FS nicht möglich (s. 7.3.2.4.c).*

*Derzeit existieren nur wenige Studien, die eine Aussage über den Zusammenhang zwischen dem Verhältnis von n-6 zu n-3 Fettsäuren und dem Hypertonierisiko ermöglichen. Die Evidenz ist **unzureichend** (s. 7.3.2.4.d).*

*Derzeit existiert nur eine Studie, die eine Aussage über den Zusammenhang zwischen der Zufuhr von trans-Fettsäuren und dem Hypertonierisiko ermöglicht. Die Evidenz ist **unzureichend** (s. 7.3.2.5).*

Die gegenwärtige Datenlage erlaubt es nur eingeschränkt Schlussfolgerungen zur primärpräventiven Wirkung der Gesamtfettzufuhr auf das Hypertonierisiko, unabhängig von Veränderungen der Energiebilanz oder des Körpergewichts, zu ziehen. Die Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang, basierend auf randomisierten Interventionsstudien der vergangenen Jahre, wird als möglich beurteilt. Hier konnten Meta-Analysen und einzelne Studien keine signifikanten Unterschiede feststellen. Allerdings kann eine moderate Blutdrucksenkung durch eine fettreduzierte Kost nicht völlig ausgeschlossen werden. Da Übergewicht einen Hauptrisikofaktor für Hypertoniekrankheiten darstellt, kommt der Gesamtfettzufuhr über den Einfluss auf die Adipositasprävention auch Bedeutung hinsichtlich der Hypertonieprävention zu.

Bisherige Untersuchungen zu SFA und PUFA lassen die Aussage zu, dass der Hypertonie durch eine Reduktion des Anteils von SFA an der Fettzufuhr durch eine Erhöhung des Anteils von n-6 Fettsäuren nicht vorgebeugt werden kann. Die zahlreichen randomisierten Interventionsstudien zu dieser Fragestellung ergeben eine wahrscheinliche Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang.

Studien zu MUFA und Hypertonierisiko liefern bisher heterogene Ergebnisse, welche laut Meta-Analysen für einen fehlenden Zusammenhang sprechen, wenn MUFA Kohlenhydrate ersetzen. Für den Ersatz von SFA oder PUFA durch MUFA ist die Evidenz unzureichend, auch wenn in einzelnen Studien (z. T. in Subgruppen) Assoziationen identifiziert wurden. Es gibt keine Hinweise auf eine Risikoerhöhung durch MUFA.

Bei Normotonikern/innen deuten Interventionsstudien auf eine marginale blutdrucksenkende Wirkung einer erhöhten Zufuhr langkettiger n-3 Fettsäuren hin. Obwohl also eine blutdrucksenkende Wirkung nicht ausgeschlossen werden kann, ist eine solche aufgrund der notwendigen Zufuhrmenge (nur durch täglichen Fischverzehr oder Supplementation erreichbar) ohne Bedeutung für die Prävention der Hypertonie.

### 7.6 Forschungsbedarf

Die Wirkung von MUFA auf den Blutdruck von Normotonikern/innen ist weiterhin nicht ausreichend dokumentiert. Insbesondere ist unklar, welche Wirkung ein Austausch von MUFA gegen SFA haben könnte. Auch Studien zum Austausch von Kohlenhydraten durch MUFA weisen erhebliche Heterogenität auf. Hier wären weitere Studien zur Primärprävention wünschenswert, die mit einer größeren Anzahl von Studienteilnehmenden unter Gewichtskonstanz durchgeführt werden.

Obwohl ein blutdrucksenkender Effekt von langkettigen n-3 Fettsäuren bei Hypertonikern besteht, sind Effekte bei Normotonikern/innen gering. Weiterhin bleibt fraglich, welche Wirkungen 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. Auch wurden eventuelle Unterschiede zwischen EPA und DHA bislang zu wenig untersucht. Die Datenlage zu ALA ist ebenfalls schwach, hier wären weitere Studien zum Vergleich mit LA-reichen Pflanzenölen von Interesse. Welchen Einfluss ein Austausch von ALA durch SFA oder MUFA auf den Blutdruck hat, wurde bislang nicht systematisch untersucht.

Wirkungen von trans-Fettsäuren auf das Hypertonierisiko sind bislang weitestgehend unerforscht. Hier könnten insbesondere prospektive Kohortenstudien, bei denen Informationen zur Zufuhr von trans-Fettsäuren erfasst werden, eine Verbesserung der Evidenzlage ermöglichen.

### 7.7 Literatur

American Dietetic Association: Hypertension evidence-based nutrition practice guideline. (2008) <http://andevidencelibrary.com/topic.cfm?cat=3259> (eingesehen am 29.10.2013)

Appel LJ, Miller ER, Seidler AJ et al.: Does supplementation of diet with „fish oil“ reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. *Arch Intern Med* 153 (1993) 1429–1438

Appel LJ, Brands MW, Daniels SR et al.: Dietary approaches to prevent and treat hypertension: A scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 47 (2006) 296–308

## 7 Fettzufuhr und Prävention der Hypertonie

- Appel LJ, Giles TD, Black HR et al.: ASH position paper: Dietary approaches to lower blood pressure. *J Am Soc Hypertens* 4 (2010) 79–89
- Aro A, Pietinen P, Valsta LM et al.: Lack of effect on blood pressure by low fat diets with different fatty acid compositions. *J Hum Hypertens* 12 (1998) 383–389
- Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL et al.: A prospective study of nutritional factors and hypertension among US men. *Circulation* 86 (1992) 1475–1484
- Basson J, Simino J, Rao DC: Between candidate genes and whole genomes: time for alternative approaches in blood pressure genetics. *Curr Hypertens Rep* 14 (2012) 46–61
- Bock A: The influence of salt intake on hypertension. *Ther Umsch* 66 (2009) 721–724
- Boeing H, Bechthold A, Bub A et al.: Critical review: vegetables and fruit in the prevention of chronic diseases. *Eur J Nutr* 51 (2012) 637–663
- Brehm BJ, Lattin BL, Summer SS et al.: One-year comparison of a high-monounsaturated fat diet with a high-carbohydrate diet in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 32 (2009) 215–220
- Browning LM, Krebs JD, Moore CS et al.: The impact of long chain n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on inflammation, insulin sensitivity and CVD risk in a group of overweight women with an inflammatory phenotype. *Diabetes Obes Metab* 9 (2007) 70–80
- Brussaard JH, van Raaij JM, Stasse-Wolthuis M et al.: Blood pressure and diet in normotensive volunteers: absence of an effect of fiber, protein, or fat. *Am J Clin Nutr* 34 (1981) 2023–2029
- Campbell F, Dickinson HO, Critchley JA et al.: A systematic review of fish-oil supplements for the prevention and treatment of hypertension. *Eur J Prev Cardiol* 20 (2013) 107–120
- Chiong JR, Aronow WS, Khan IA et al.: Secondary hypertension: current diagnosis and treatment. *Int J Cardiol* 124 (2008) 6–21
- Derosa G, Maffioli P, D'Angelo A et al.: Effects of long chain omega-3 fatty acids on metalloproteinases and their inhibitors in combined dyslipidemia patients. *Expert Opin Pharmacother* 10 (2009) 1239–1247
- Deutsche Hochdruckliga e. V., Deutsche Hypertonie Gesellschaft: Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie. (2008) <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/046-001.html> (eingesehen am 29.10.2013)
- Dumler F: Dietary sodium intake and arterial blood pressure. *J Ren Nutr* 19 (2009) 57–60
- Engler MB, Engler MM: Docosahexaenoic acid-induced vasorelaxation in hypertensive rats: mechanisms of action. *Biol Res Nurs* 2 (2000) 85–95
- Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE et al.: Blood pressure response to fish oil supplementation: metaregression analysis of randomized trials. *J Hypertens* 20 (2002) 1493–1499
- Hashimoto M, Hossain S, Yamasaki H et al.: Effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on plasma membrane fluidity of aortic endothelial cells. *Lipids* 34 (1999) 1297–1304
- Hermansen K: Diet, blood pressure and hypertension. *Br J Nutr* 83, Suppl 1 (2000) S113–S119
- Hooper L, Abdelhamid A, Moore HJ: Effect of reducing total fat intake on body weight: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ* 345 (2012a) doi: 10.1136/bmj.e7666
- Hooper L, Summerbell CD, Thompson R et al.: Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 5 (2012b) doi: 10.1002/14651858.CD002137.pub3
- Houston MC, Harper KJ: Potassium, magnesium, and calcium: their role in both the cause and treatment of hypertension. *J Clin Hypertens* 10, Suppl 2 (2008) 3–11
- Howard B, 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* 295 (2006) 655–666



- Hu T, Mills KT, Yao L et al.: Effects of low-carbohydrate diets versus low-fat diets on metabolic risk factors: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Epidemiol* 176, Suppl 7 (2012) S44–S54
- Iacono JM, Dougherty RM: Effects of polyunsaturated fats on blood pressure. *Ann Rev Nutr* 13 (1993) 243–260
- Jebb SA, Lovegrove JA, Griffin BA et al.: Effect of changing the amount and type of fat and carbohydrate on insulin sensitivity and cardiovascular risk: the RISCK (Reading, Imperial, Surrey, Cambridge, and Kings) trial. *Am J Clin Nutr* 92 (2010) 748–758
- Jenkins DJ, Chiavaroli L, Wong JM et al.: Adding monounsaturated fatty acids to a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods in hypercholesterolemia. *CMAJ* 18 (2010) 1961–1967
- Johansen O, Seljeflot I, Høstmark AT 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* 19 (1999) 1681–1686
- Kelley DS, Siegel D, Vemuri M et al.: Docosahexaenoic acid supplementation improves fasting and postprandial lipid profiles in hypertriglyceridemic men. *Am J Clin Nutr* 86 (2007) 324–333
- Lund EK, Harvey LJ, Ladha S et al.: Effects of dietary fish oil supplementation on the phospholipid composition and fluidity of cell membranes from human volunteers. *Ann Nutr Metab* 43 (1999) 290–300
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al.: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 31 (2013) 1281–1357
- Margetts BM, Beilin AJ, Armstrong BK et al.: Blood pressure and dietary polyunsaturated and saturated fats: a controlled trial. *Clin Sci* 69 (1985) 165–175
- Mensink RP, Stolwijk AM, Katan MB: Effect of a monounsaturated diet vs. a polyunsaturated fatty acid-enriched diet on blood pressure in normotensive women and men. *Eur J Clin Invest* 20 (1990) 463–469
- Miller PE, Van Elswyk M, Alexander DD: Long-chain omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Hypertens* (2014) doi:10.1093/ajh/hpu024
- Morris MC, Sacks F, Rosner B: Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation* 88 (1993) 523–533
- Neuhauser H, Thamm M, Ellert U: Blutdruck in Deutschland 2008–2011 – Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 56 (2013) 795–801
- 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 Intern Med* 166 (2006) 285–293
- Paschos GK, Magkos F, Panagiotakos DB et al.: Dietary supplementation with flaxseed oil lowers blood pressure in dyslipidaemic patients. *Eur J Clin Nutr* 61 (2007) 1201–1206
- Rasmussen BM, Vessby B, Uusitupa M et al.: Effects of dietary saturated, monounsaturated, and n-3 fatty acids on blood pressure in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 83 (2006) 221–226
- Sacks FM, Stampfer MJ, Munoz A et al.: Effect of linoleic and oleic acids on blood pressure, blood viscosity, and erythrocyte action transport. *J Am Coll Nutr* 6 (1987) 179–185
- Sacks FM, Bray GA, Carey VJ et al.: Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med* 360 (2009) 859–873
- Sanders TA, Gleason K, Griffin B et al.: Influence of an algal triacylglycerol containing docosahexaenoic acid (22 : 6n-3) and docosapentaenoic acid (22 : 5n-6) on cardiovascular risk factors in healthy men and women. *Br J Nutr* 95 (2006) 525–531

## 7 Fettzufuhr und Prävention der Hypertonie

Shah M, Adams-Huet B, Garg A: Effect of high-carbohydrate or high-cis-monounsaturated fat diets on blood pressure: a meta-analysis of intervention trials. *Am J Clin Nutr* 85 (2007) 1251–1256

Stamler J, Lui K, Ruth KJ et al.: Eight-year blood pressure change in middle-aged men: relationship to multiple nutrients. *Hypertension* 39 (2002) 1000–1006

Thamm M: Blutdruck in Deutschland - Zustand und Trends. *Gesundheitswesen* 6 (1999) S90–S93

Theobald HE, Goodall AH, Sattar N et al.: Low-dose docosahexaenoic acid lowers diastolic blood pressure in middle-aged men and women. *J Nutr* 137 (2007) 973–978

Wang L, Manson JE, Forman JP et al.: Dietary fatty acids and the risk of hypertension in middle-aged and older women. *Hypertension* 56 (2010) 598–604

Wendland E, Farmer A, Glasziou P, Neil A: Effect of alpha linolenic acid on cardiovascular risk markers: a systematic review. *Heart* 92 (2006) 166–169

Xun P, Hou N, Daviglius M et al.: Fish oil, selenium and mercury in relation to incidence of hypertension: a 20-year follow-up study. *J Intern Med* 270 (2011) 175–186

Zock PL, Blijlevens RA, de Vries JH 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* 47 (1993) 437–444

## 8 Fettzufuhr und Prävention des Metabolischen Syndroms

H. Hauner

### 8.1 Einleitung

Das Konzept des Metabolischen Syndroms wurde bereits vor rund 40 Jahren geprägt, allerdings existierten lange Zeit sehr unterschiedliche Begriffe und Definitionen für dieses Phänomen, sodass es lange dauerte, bis es schließlich in der klinischen Medizin Anerkennung fand. Heute wird mit dem Begriff Metabolisches Syndrom das gleichzeitige Vorkommen von wenigstens 3 der 5 Komponenten (abdominale) Adipositas, erhöhte Triglycerid-, niedrige HDL-Cholesterolkonzentration, erhöhte Nüchternblutglucosekonzentration bzw. Glucoseintoleranz und Hypertonie verstanden (Hauner 2009).

Die erste Definition des Metabolischen Syndroms, die weltweit breite Akzeptanz fand, stammt von einem *Expert Panel* des *National Cholesterol Education Program* (NCEP) (2001) und umfasst die genannten 5 Komponenten mit gut definierten und einfach zu bestimmenden Parametern (s. Tabelle 7). Als Ergebnis einer Konsensus-Aktivität der *American Heart Association* (AHA) und des *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI) wurden die NCEP-Kriterien allerdings bereits 2005 geringfügig modifiziert (Grundy et al. 2005).

Unter dem Dach der *International Diabetes Federation* (IDF) wurde im gleichen Jahr von einer anderen Arbeitsgruppe von überwiegend diabetologisch ausgerichteten Experten eine ähnliche Definition des Metabolischen Syndroms vorgeschlagen, die sich allerdings im Grenzwert für den Taillenumfang deutlich von der o. g. Definition unterschied (Alberti et al. 2005). Eine gemeinsame Arbeitsgruppe beider Gremien erarbeitete im Jahr 2009 eine Synthese beider Definitionen, bei der die Grenzwerte für den Taillenumfang auf die ethnische Zugehörigkeit bezogen wurden (Alberti et al. 2009).

Bei der Literaturrecherche für diese Leitlinie wurden nur Publikationen ab dem Jahr 2001 berücksichtigt, bei denen die Diagnose des Metabolischen Syndroms auf den Kriterien des NCEP *Expert Panel* (2001) und/oder der IDF (Alberti et al. 2005) basiert. In der Studie an Mädchen von *Ventura* et al. (2006) wurden altersangepasste Grenzwerte der Kriterien des NCEP *Expert Panel* (2001) verwendet.

Die klinische Bedeutung des Metabolischen Syndroms ist vor allem in seiner atherogenen Risikokonstellation begründet. Inzwischen gibt es eine Reihe von Studien, in denen bei Personen mit diesem Syndrom ein deutlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse berichtet wurde. Das gleichzeitige Auftreten der Einzelkomponenten des Metabolischen Syndroms führt dazu, dass sich die Einzelrisiken mindestens addieren und so gemeinsam zu einem hohen kardiovaskulären Gesamtrisiko für den Einzelnen beitragen (Isomaa et al. 2001). Nach wie vor ist aber unklar, ob das Gefäßrisiko bei Vorliegen eines Metabolischen Syndroms über das Risiko hinausgeht, das sich aus der Addition der einzelnen

Risikofaktoren ergibt. Dies ist aber eine zentrale Frage, da davon entscheidend abhängt, inwieweit das gemeinsame Auftreten von Risikofaktoren überhaupt rechtfertigt, von einem eigenen Syndrom bzw. einer Krankheit zu sprechen. Als mögliches Bindeglied zwischen diesen Komponenten gilt die Insulinresistenz, allerdings wird dieses pathophysiologische Konzept ebenfalls kontrovers diskutiert (Hauner 2009).

**Tabelle 7:** Definitionen des Metabolischen Syndroms

Risiko-faktoren	NCEP Expert Panel (2001)	AHA/NHLBI (Grundy et al. 2005)	IDF (Alberti et al. 2005)	Joint Statement (Alberti et al. 2009)
	Mindestens 3 der 5 Risikofaktoren müssen vorliegen:	Mindestens 3 der 5 Risikofaktoren müssen vorliegen:	abdominale Adipositas plus 2 der folgenden Risiko-faktoren müssen vorliegen:	Mindestens 3 der 5 Risikofaktoren müssen vorliegen:
<b>abdominale Adipositas</b>	Taillenumfang: Männer > 102 cm Frauen > 88 cm	Taillenumfang: Männer ≥ 102 cm Frauen ≥ 88 cm	Taillenumfang (ethnisch-spezifische Grenzwerte): Männer europ. Herkunft > 94 cm Frauen europ. Herkunft > 80 cm	Taillenumfang (ethnisch-spezifische Grenzwerte empfohlen, AHA/NHLBI- oder IDF-Grenzwerte für Personen europäischer Herkunft, IDF-Grenzwerte für Nicht-Europäer)
<b>Triglyceride</b>	≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl oder Medikation	≥ 150 mg/dl oder Medikation	≥ 150 mg/dl oder Medikation
<b>HDL-Cholesterol</b>	Männer < 40 mg/dl Frauen < 50 mg/dl	Männer < 40 mg/dl Frauen < 50 mg/dl oder Medikation	Männer < 40 mg/dl Frauen < 50 mg/dl oder Medikation	Männer < 40 mg/dl Frauen < 50 mg/dl oder Medikation
<b>Blutdruck</b>	systolisch ≥ 130 mm Hg diastolisch ≥ 85 mm Hg	systolisch ≥ 130 mm Hg diastolisch ≥ 85 mm Hg oder Medikation	systolisch ≥ 130 mm Hg diastolisch ≥ 85 mm Hg oder Medikation	systolisch ≥ 130 mm Hg diastolisch ≥ 85 mm Hg oder Medikation
<b>Nüchtern-plasma-glucose</b>	≥ 110 mg/dl	≥ 100 mg/dl oder Medikation	≥ 100 mg/dl oder Diabetes mellitus Typ 2 bereits diagnostiziert	≥ 100 mg/dl oder Medikation

Mehrere prospektive Kohortenstudien haben relativ konsistent gezeigt, dass Personen mit Metabolischem Syndrom im Vergleich zu Personen ohne ein solches ein etwa 2- bis 3-fach höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse aufweisen (Isomaa et al. 2001, Lakka et al. 2002, Ballantyne et al. 2008).

Für Deutschland gibt es bisher aus Querschnittsstudien nur wenige Daten zur Prävalenz des Metabolischen Syndroms. Bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 99 Jahren lag die Häufigkeit je nach Datenquelle zwischen 19,8 % und 23,8 % (Neuhauser & Ellert 2005, Moebus et al.

2008). Beim *German Metabolic and Cardiovascular Risk Project* (GEMCAS) handelt es sich um eine im Jahr 2005 bundesweit in 1 511 Allgemeinarztpraxen durchgeführte Querschnittserhebung an 35 869 Erwachsenen, in der die Prävalenz des Metabolischen Syndroms nach den Kriterien des NCEP ermittelt wurde (Moebus et al. 2008). Dort erfüllte fast jeder 4. erwachsene Deutsche die Kriterien des Metabolischen Syndroms, wobei Männer etwas häufiger betroffen waren als Frauen (Männer 22,7 % bis 26,6 % und Frauen 18,0 % bis 21,0 %). Das Metabolische Syndrom trat regional unterschiedlich häufig auf. So war es bei ostdeutschen Frauen (21,1 %) häufiger zu finden als bei westdeutschen Frauen (17,7 %). Bei Männern war dieser Unterschied allerdings geringer (ostdeutsche Männer 22,7 % und westdeutsche Männer 21,4 %). Wichtig ist der Hinweis, dass bei beiden Geschlechtern – ähnlich wie bei Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 – ein deutlicher altersabhängiger Anstieg der Prävalenz vorliegt. Im Alter zwischen 50 und 70 Jahren hatten bis zu 40 % der Menschen ein Metabolisches Syndrom (Moebus et al. 2008). In vielen Industrieländern wurden ähnliche Häufigkeiten berichtet, die Angaben aus Schwellenländern wie China, Brasilien oder Indien schwanken in Abhängigkeit von der verwendeten Definition und der jeweiligen Kohorte erheblich zwischen etwa 10 % und 30 %, sodass auch diese Ländern inzwischen stark betroffen sind (Eckel et al. 2005).

### 8.2 Personen mit einem erhöhtem Risiko für das Metabolische Syndrom

Der bei weitem wichtigste Risikofaktor für das Metabolische Syndrom ist Übergewicht, insbesondere mit abdominalem Fettverteilungsmuster, welches in der Regel mit einer Insulinresistenz vergesellschaftet ist (Eckel et al. 2005, Hauner 2009). Daneben konnte in den letzten Jahren eine Vielzahl weiterer Risikofaktoren für das Metabolische Syndrom identifiziert werden. Zu diesen Risikofaktoren zählen eine Gewichtszunahme in kurzer Zeit um > 5 kg, erhöhter Blutdruck ( $\geq 140/90$  mm Hg), eine erhöhte Triglycerid- ( $\geq 150$  mg/dl) und erniedrigte HDL-Cholesterolkonzentration ( $< 50$  mg/dl bei Frauen und  $< 40$  mg/dl bei Männern), eine körperlich inaktive Lebensweise, höheres Lebensalter sowie chronischer Stress. Ferner ist zu berücksichtigen, dass auch bei Personen mit koronarer Herzkrankheit, Diabetes mellitus Typ 2 oder Hypertonie in der Familienanamnese das Risiko für das Metabolische Syndrom erhöht ist (Wirth & Hauner 2010).

### 8.3 Bedeutung der Fettzufuhr für das Risiko des Metabolischen Syndroms

#### 8.3.1 Wirkungsmechanismen von Fett/Fettsäuren mit potenzieller Relevanz für das Metabolische Syndrom

Für die Wirkungsmechanismen, die bei der Entstehung der einzelnen Komponenten des Metabolischen Syndroms eine mögliche Rolle spielen, wird auf die entsprechenden Abschnitte in den Kapiteln 4 bis 7 verwiesen. Eine zentrale Rolle scheint dabei die Überladung des Organismus mit Fett zu haben, d. h., überschüssige Energie in Form von Lipiden wird nicht nur im Fettgewebe, sondern auch in anderen Organen gespeichert („ektope Fettspeicherung“) (Rasouli et al. 2007).

Dieses Phänomen wird auch als „Lipotoxizität“ bezeichnet und betrifft verschiedene Organe wie Muskulatur, Pankreas, Leber und möglicherweise Gehirn. Die Fettüberladung fördert dabei eine Insulinresistenz, eine chronische Inflammation und Störungen im Energiestoffwechsel (mitochondriale Dysfunktion). Teilweise sind diese Effekte durch Lipidmetabolite wie Ceramid vermittelt. Dabei wird vor allem SFA und trans-Fettsäuren eine proinflammatorische Aktivität zugesprochen. Die Störungen entwickeln sich in Abhängigkeit vom individuellen genetischen Hintergrund. Die Abfolge dieser Störungen ist bislang nicht genau bekannt. Es zeichnet sich aber ab, dass Störungen im Lipidstoffwechsel vielfach vor denen im Glucosestoffwechsel auftreten (Unger & Scherer 2010, Samuel & Shulman 2012).

### 8.3.2 Quantität und Qualität der Zufuhr von Nahrungsfett und -fettsäuren und primäre Prävention des Metabolischen Syndroms

Im Rahmen der Recherche wurde eine begrenzte Anzahl von prospektiven Kohortenstudien und Interventionsstudien zum Zusammenhang zwischen Fettzufuhr und Metabolischem Syndrom gefunden. Die identifizierten Interventionsstudien haben oft den Nachteil, dass es sich um Interventionen mit verschiedenen Komponenten handelt, sodass sich Effekte nicht klar einem einzelnen Expositionsfaktor zuordnen lassen. Die Studien sind sehr heterogen und unterscheiden sich teilweise deutlich hinsichtlich Teilnehmerzahl, Alter der Probanden, Beobachtungsdauer, aber auch hinsichtlich der Qualität der Durchführung.

#### 8.3.2.1 Gesamtfett

Es liegen die Ergebnisse von Sekundäranalysen von 4 Interventionsstudien vor, in denen der Zusammenhang zwischen Gesamtfettzufuhr und Entwicklung des Metabolischen Syndroms ausgewertet wurde.

In einer Follow-up-Untersuchung der *Dietary Intervention Study in Children* (DISC) wurde der langfristige Effekt einer mehrjährigen Ernährungsumstellung erhoben, welche zum Ziel hatte, die Gesamtfettzufuhr zu reduzieren und die Ballaststoffzufuhr zu steigern. Neun Jahre nach Ende der Intervention fand sich bei den 230 Teilnehmerinnen im Alter zwischen 25 und 28 Jahren kein Unterschied in der Prävalenz des Metabolischen Syndroms. Die SFA-Zufuhr war in der Interventionsgruppe signifikant niedriger und die Ballaststoffzufuhr signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Der systolische Blutdruck war in der Interventionsgruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Die Serumkonzentrationen der großen VLDL-Partikel waren in der Interventionsgruppe ebenfalls signifikant niedriger, nicht aber die anderen Lipidparameter (Dorgan et al. 2011, EK Ib).

In einer Sekundäranalyse der finnischen *Diabetes Prevention Study* fand sich in der Interventionsgruppe eine signifikante Reduktion der Prävalenz des Metabolischen Syndroms im Vergleich zur Kontrollgruppe (OR = 0,62; 95 % CI 0,40; 0,95). Da die Lebensstilintervention insgesamt 5 Komponenten umfasste, darunter eine Reduktion der Gesamtfettzufuhr auf < 30 En% und der SFA auf < 10 En%, aber auch eine Erhöhung der Ballaststoffzufuhr und Steigerung der körperlichen Aktivität, ist eine Abschätzung des alleinigen Effekts der Fettreduktion kaum möglich. Zu beachten ist außerdem, dass bei

Einschluss in die Studie bereits 74 % der Teilnehmenden die Kriterien für das Vorliegen eines Metabolischen Syndroms erfüllten, sodass es sich hier eher um eine Sekundärpräventionsstudie handelt (Ilanne-Parikka et al. 2008, EK Ib).

In einer Interventionsstudie aus Italien mit 335 Erwachsenen im Alter zwischen 45 und 64 Jahren wurden die Ergebnisse einer 1-jährigen Lebensstilintervention mit allgemeinen Empfehlungen, die Zufuhr von Gesamtfett und SFA einzuschränken und die Zufuhr von Ballaststoffen und von PUFA sowie die körperliche Aktivität zu steigern, mit einer Kontrollgruppe ohne Intervention verglichen. Dabei zeigte sich, dass die Lebensstilintervention das Auftreten eines Metabolischen Syndroms hochsignifikant reduzierte (OR = 0,28; 95 % CI 0,18; 0,44). Auch hier handelt es sich eher um eine Sekundärpräventionsstudie, da über 70 % der Teilnehmenden bei Einschluss bereits ein Metabolisches Syndrom hatten (Bo et al. 2007, EK Ib).

In einer US-amerikanischen Interventionsstudie, die bei 179 Männern und 149 Frauen über 1 Jahr durchgeführt wurde, wurde der Effekt von 4 Konzepten auf die Veränderung eines definierten kontinuierlichen Scores für das Metabolische Syndrom verglichen (Johnson et al. 2007). Die Prävalenz des Metabolischen Syndroms lag in den 4 Gruppen zum Ausgangszeitpunkt bei etwa 30 %. Die alleinige fettreduzierte Kost (< 30 En% Gesamtfett und < 7 En% SFA) sowie die Kombination aus fettreduzierter Kost und zusätzlicher körperlicher Bewegung senkten den Score am stärksten und signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe. Nach Adjustierung für Veränderungen im Körperfettgehalt fand sich allerdings kein Unterschied mehr zwischen den 4 Interventionsgruppen (Camhi et al. 2010, EK Ib).

Ferner wurden mehrere Kohortenstudien mit Publikationsdatum 2001 und jünger gefunden, die den Einfluss des Gesamtfettanteils auf das Risiko für das Metabolische Syndrom untersuchten.

In der *Coronary Artery Risk Development in Young Adults* (CARDIA)-Studie mit 4 192 Männern und Frauen (49 % Afro-Amerikaner) im Alter zwischen 18 und 30 Jahren zu Studienbeginn wurde nach einer mittleren Beobachtungszeit von 13,6 Jahren in der Quintile mit der höchsten Gesamtfettzufuhr (42 En% bis 59 En%) im Vergleich zur Referenzquintile 3 mit geringerer Fettzufuhr (36 En% bis 39 En%) ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Metabolischen Syndroms (RR = 1,64; 95 % CI 1,19; 2,25) beobachtet (Carnethon et al. 2004, EK IIb).

In einer Teilkohorte der *Framingham Nutrition Study* von 300 stoffwechselgesunden Frauen im Alter von 30 bis 69 Jahren wurde die Inzidenz des Metabolischen Syndroms über einen Zeitraum von 12 Jahren in Abhängigkeit von 19 Nährstoffen untersucht und mittels multivariater, logistischer Regressionsanalyse unter Berücksichtigung von Alter, Rauchen, Bewegung und Menopausenstatus ausgewertet. Frauen im höchsten Terzil eines Ernährungsrisiko-Scores auf der Grundlage dieser 19 Nährstoffe, die vor allem durch eine höhere Gesamtfettzufuhr und eine niedrigere Ballaststoffzufuhr gekennzeichnet war, hatten

ein 3-fach höheres Risiko, ein Metabolisches Syndrom zu entwickeln (OR = 3,0; 95 % CI 1,2; 7,6) als Personen im untersten Terzil (Millen et al. 2006, EK IIb).

In einer iranischen Studie mit 410 Männern und Frauen im Alter zwischen 18 und 74 Jahren entwickelten 71 Personen (33 Männer, 38 Frauen) nach im Mittel 3,5 Jahren Beobachtungszeit ein nach NCEP-Kriterien definiertes Metabolisches Syndrom. Als beste Prädiktoren erwiesen sich Hypertonie, Taillenumfang, Serumtriglycerid- und HDL-Cholesterolkonzentration. Bei der univariaten Analyse bestand ein Zusammenhang zwischen Gesamtfettzufuhr und Metabolischem Syndrom, der auch nach Berücksichtigung potenzieller Einflussfaktoren wie z. B. BMI und Gesamtenergiezufuhr nachweisbar war (OR = 3,3; 95 % CI 1,3; 8,2) (Mirmiran et al. 2008, EK IIb).

Ventura et al. (2006) beobachteten über einen Zeitraum von durchschnittlich 8 Jahren 152 weiße Mädchen, die zu Studienbeginn 5 Jahre alt waren. Mittels eines statistischen Verfahrens unter Einbeziehung von 6 Risikofaktorvariablen des Metabolischen Syndroms wurden die Mädchen im Alter von 13 Jahren in 4 Gruppen eingeteilt: „Niedriges Risiko für Metabolisches Syndrom“, „Niedriges Risiko für Dyslipidämie“, „Niedriges Hypertonierisiko“ und „Hohes Risiko für Metabolisches Syndrom“. Bezüglich ihrer Ernährung unterschieden sich die Gruppen nur im Konsum zuckergesüßter Getränke. Bezüglich der anderen energieliefernden Nährstoffe einschließlich der Fette fand sich dagegen kein Zusammenhang mit der Entwicklung eines Metabolisches Syndroms (Ventura et al. 2006, EK IIb).

*Die Evidenz für einen positiven Zusammenhang zwischen dem Gesamtfettanteil der Nahrung und dem Auftreten des Metabolischen Syndroms wird aufgrund der geringen Anzahl von prospektiven Studien als **möglich** eingeschätzt.*

### 8.3.2.2 Gesättigte Fettsäuren

Zur Frage eines Zusammenhangs zwischen der Zufuhr von SFA und dem Risiko für das Metabolische Syndrom wurde keine prospektive Studie gefunden. Es gibt aber wenige Studien, in denen die Rolle der SFA in Kombination mit anderen Ernährungsfaktoren beobachtet wurde. Diese Studien (Bo et al. 2007, Ilanne-Parikka et al. 2008) wurden bereits unter 8.3.2.1 vorgestellt.

*Die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen der SFA-Zufuhr und dem Auftreten des Metabolischen Syndroms wird aufgrund fehlender geeigneter Studien als **unzureichend** bewertet.*

### 8.3.2.3 Einfach ungesättigte Fettsäuren

Es konnte keine Studie identifiziert werden, die den *a priori* definierten Kriterien für die Literaturrecherche entsprach.

*Die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen der MUFA-Zufuhr und dem Auftreten des Metabolischen Syndroms wird aufgrund fehlender Studien als **unzureichend** bewertet.*



#### 8.3.2.4 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren

Es wurden insgesamt nur wenige Interventions- und Kohortenstudien gefunden, in denen ein Zusammenhang zwischen der PUFA-Zufuhr und dem Metabolischen Syndrom untersucht wurde. Dabei wurde selten zwischen n-6 und n-3 Fettsäuren differenziert.

In der *Prevencion con Dieta Mediterranea* (PREDIMED)-Studie, einer randomisierten, kontrollierten Interventionsstudie, wurden 3 Ernährungskonzepte im Verlauf eines Jahres hinsichtlich ihres Potenzials zur Prävention und Behandlung des Metabolischen Syndroms in einer spanischen Stichprobe verglichen. Bei Einschluss erfüllten 61,4 % der 1 224 Studienteilnehmenden die Definitionskriterien des NCEP für das Metabolische Syndrom. Bei 2 der Kostformen handelte es sich um eine mediterrane Kost, die mit Olivenöl bzw. täglich 30 g Nüssen ergänzt worden war. Eine fettarme Mischkost diente als Kontrolle. Die 3 Kostformen unterschieden sich nicht bezüglich des Neuauftretens eines Metabolischen Syndroms. Die Remissionsrate des Metabolischen Syndroms war allerdings unter der mediterranen Kost mit Nüssen mit einer Odds Ratio von 1,7 (95 % CI 1,1; 2,6) im Vergleich zur Kontrollgruppe am höchsten. Der protektive Effekt einer mediterranen Kost mit Nüssen im Hinblick auf die Entwicklung des Metabolischen Syndroms dürfte auf verschiedene kleine Effekte zurückgehen, die erst in der Summe diesen Rückgang erklären. Die Änderung der Ernährungsweise war nicht markant, bestand aber im Wesentlichen aus einer erhöhten Zufuhr von MUFA, PUFA und Ballaststoffen sowie einer niedrigeren Zufuhr von SFA (Salas-Salvado et al. 2008, EK Ib).

Neben der PREDIMED-Studie, die als eine Kombination aus einer Primär- und Sekundärpräventionsstudie betrachtet werden kann, gibt es nur wenige prospektive Kohortenstudien zu diesem Thema.

In einer finnischen Studie mit 665 Teilnehmenden, die in den Jahren 1942, 1947, 1952, 1957 und 1962 geboren wurden, war der n-6 Fettsäuren-Anteil der Serumlipide invers mit der Inzidenz des Metabolischen Syndroms assoziiert, die über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 6,4 Jahren erfasst worden war. Diese Beziehung blieb nach Adjustierung für BMI, Einnahme von Lipidsenkern, Rauchen, Alkohol und körperliche Aktivität erhalten (Vanhala et al. 2012, EK IIb).

Im Rahmen einer populationsbasierten Kohortenstudie mit 3 504 Koreanern im Alter zwischen 40 und 69 Jahren wurde der Effekt von Fischkonsum bzw. die Zufuhr von n-3 Fettsäuren auf die Inzidenz des Metabolischen Syndroms untersucht. Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 4 Jahren hatten davon 602 Personen (345 Männer und 257 Frauen) ein Metabolisches Syndrom entwickelt. Bei der Auswertung der n-3 Fettsäurezufuhr hatten die Männer im höchsten Dezil eine nur halb so hohe Inzidenz des Metabolischen Syndroms wie die Männer im untersten Dezil (OR = 0,53; 95 % CI 0,28; 0,99). Im Gegensatz zu den Männern fand sich bei den Frauen kein Zusammenhang zwischen Fischverzehr bzw. n-3 Fettsäurezufuhr und dem Auftreten des Metabolischen Syndroms (Baik et al. 2010, EK IIb).

In einer schwedischen Kohortenstudie (*Uppsala Longitudinal Study of Adult Men*) wurde die Fettsäurezusammensetzung in Plasmalipiden bestimmt und mit der Entwicklung des Metabolischen Syndroms in Beziehung gesetzt. Insgesamt wurden 2 009 Männer im Alter von 50 Jahren und 576 Männer im Alter von 70 Jahren untersucht. Die Faktorenanalyse identifizierte folgende 3 Hauptfaktoren: einen „Niedrig-Linolsäure-Faktor“, einen „SFA-Faktor“ und einen „n-3-PUFA-Faktor“. Der „Niedrig-Linolsäure-Faktor“ (OR = 1,16; 95 % CI 0,96; 1,40) und der „n-3-PUFA-Faktor“ (OR = 0,78; 95 % CI 0,64; 0,94) sagten die Entwicklung eines Metabolischen Syndroms über einen Zeitraum von 20 Jahren voraus, unabhängig von Rauchen, körperlicher Aktivität und BMI. Die Autoren schlussfolgern daraus, dass vor allem die Fettqualität für die Entwicklung des Metabolischen Syndroms bedeutsam ist. Ein hoher Verzehr von PUFA und eine niedrigere Zufuhr von SFA senken das Risiko für die Entwicklung des Metabolischen Syndroms (Warensjö et al. 2006, EK IIb).

*Die Evidenz für einen inversen Zusammenhang zwischen der PUFA-Zufuhr und dem Auftreten des Metabolischen Syndroms wird als **möglich** bewertet.*

### 8.3.2.5 trans-Fettsäuren

Zu diesem Aspekt wurden keine Studien gefunden.

*Die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen der Zufuhr von trans-Fettsäuren und dem Auftreten des Metabolischen Syndroms wird aufgrund fehlender Studien als **unzureichend** bewertet.*

### 8.3.3 Quantität und Qualität der Zufuhr von Nahrungsfett und -fettsäuren und sekundäre Prävention des Metabolischen Syndroms

Trotz der begrenzten Zahl von Studien ist davon auszugehen, dass Quantität und Qualität von Nahrungsfett und -fettsäuren auch für die Sekundärprävention des Metabolischen Syndroms von Bedeutung sind. Darauf weisen insbesondere die Ergebnisse der PREDIMED-Studie hin (Salas-Salvado et al. 2008). In einer italienischen Studie wurden 180 Männer und Frauen entweder mit einer mediterranen Kost oder der fettarmen Kost der *American Heart Association* (AHA) (Gesamtfettgehalt < 30 En%) behandelt. Nach 2 Jahren hatten nur noch 40 Personen unter der mediterranen Kost im Vergleich zu 78 Personen unter der fettarmen Kost ein Metabolisches Syndrom (Esposito et al. 2004).

Im *Diabetes Prevention Program* zeigte sich nach durchschnittlich 3,2 Jahren bei 38 % der Personen in der intensiven Lebensstilintervention im Vergleich zu 18 % in der Kontrollgruppe eine Remission des Metabolischen Syndroms (Orchard et al. 2005). Ein ähnlicher Befund ergab sich auch in einer iranischen Studie bei Patienten mit Metabolischem Syndrom unter der DASH-Diät („Dietary Approach to Stop Hypertension“) im Vergleich zu einer Kontrolldiät (Azadbakht et al. 2005).

Insgesamt ist die Modifizierung der Fettzufuhr zur Behandlung des Metabolischen Syndroms im Gesamtkontext der Ernährungstherapie zu sehen und darf nicht isoliert betrachtet werden. Nach der derzeitigen Datenlage scheint sich die mediterrane Kost besonders gut für die diätetische Therapie des Metabolischen Syndroms zu eignen. Alle bisherigen Formen der

Ernährungstherapie haben sich als nur wenig bis moderat wirksam erwiesen. Im Vergleich dazu zeigen Studien, dass Verfahren der bariatrischen Chirurgie durch die deutliche Gewichtsreduktion bei bis zu 90 % der Patienten zu einer Remission des Metabolischen Syndroms führten (Giugliano et al. 2008).

#### 8.4 Unterscheiden sich Strategien zur Primärprävention des Metabolischen Syndroms von solchen zur Sekundärprävention (Ernährungstherapie)?

Nach dem derzeitigen Kenntnisstand gibt es hinsichtlich der Ernährungsmaßnahmen keine prinzipiellen Unterschiede bei der Primär- und Sekundärprävention des Metabolischen Syndroms.

#### 8.5 Bewertung der Evidenz für die Fettzufuhr zur Primärprävention des Metabolischen Syndroms

Es werden folgende Bewertungen zur wissenschaftlichen Evidenz hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen der Fettzufuhr und dem Risiko für das Metabolische Syndrom abgegeben:

*Die Evidenz für einen positiven Zusammenhang zwischen dem Gesamtfettanteil der Nahrung und dem Auftreten des Metabolischen Syndroms wird aufgrund der geringen Anzahl von prospektiven Studien nur als **möglich** eingeschätzt (s. 8.3.2.1).*

*Die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen der SFA-Zufuhr und dem Auftreten des Metabolischen Syndroms wird aufgrund fehlender geeigneter Studien als **unzureichend** bewertet (s. 8.3.2.2).*

*Die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen der MUFA-Zufuhr und dem Auftreten des Metabolischen Syndroms wird aufgrund fehlender Studien als **unzureichend** bewertet (s. 8.3.2.3).*

*Die Evidenz für einen inversen Zusammenhang zwischen der PUFA-Zufuhr und dem Auftreten des Metabolischen Syndroms wird als **möglich** bewertet (s. 8.3.2.4).*

*Die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen der Zufuhr von trans-Fettsäuren und dem Auftreten des Metabolischen Syndroms wird aufgrund fehlender Studien als **unzureichend** bewertet (s. 8.3.2.5).*

Bei der Recherche wurden nur Studien ausgewählt, die hinsichtlich der Definition des Metabolischen Syndroms den Kriterien nach NCEP *Expert Panel* (2001) und/oder der IDF (Alberti et al. 2005) entsprachen. Auch die Verwendung unterschiedlicher Grenzwerte bei den berücksichtigten Definitionen für das Metabolische Syndrom kann u. a. ein Grund für die nicht immer konsistenten Ergebnisse sein, obwohl in der Mehrzahl der Studien die NCEP-Kriterien verwendet wurden. Daneben gibt es noch Unsicherheiten, welche Grenzwerte bei den verschiedenen ethnischen Gruppen angemessen sind und eine Vergleichbarkeit erlauben. Allerdings wurden die meisten Studien bei Kaukasiern durchgeführt, sodass

diesem Aspekt bislang eine untergeordnete Rolle hinsichtlich der Vergleichbarkeit von Studienergebnissen zukommt.

### 8.6 Forschungsbedarf

Zur Zufuhr von Gesamtfett und verschiedenen Fettsäuren ist die Zahl der identifizierten Studien zu gering und sind die Ergebnisse zu inkonsistent, um daraus aussagekräftige Assoziationen mit höherem Evidenzgrad abzuleiten. Aus diesem Grund bedarf es dringend weiterer Studien mit prospektivem Design, um den Zusammenhang zwischen der Fettzufuhr und der Prävention des Metabolischen Syndroms besser zu verstehen. Wünschenswert sind weitere Interventionsstudien. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass Lebensstilintervention immer mehrere Komponenten umfasst, sodass die Effekte der Komponente Nahrungsfett schwer abzuschätzen sind.

Anzumerken ist außerdem, dass zur Bedeutung der Ernährung im Kindes- und Jugendalter für die Prävention des Metabolischen Syndroms nur wenige Untersuchungen vorliegen, diese aber angesichts der wachsenden Problematik im Kindesalter und in der Adoleszenz ebenfalls von Interesse sind. Allerdings ist in den letzten Jahren die Aufmerksamkeit für diese Thematik deutlich gestiegen, nachdem sich gezeigt hat, dass dieses Syndrom bei extrem adipösen Kindern und Jugendlichen häufig anzutreffen ist (Kiess et al. 2009).

### 8.7 Literatur

Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J (IDF Epidemiology Task Force Consensus Group): The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 366 (2005) 1059–1062

Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM et al.: Harmonizing the metabolic syndrome. A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 120 (2009) 1640–1645

Azadbakht L, Mirmiran P, Esmailzadeh A et al.: Beneficial effects of a dietary approaches to stop hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 28 (2005) 2823–2831

Baik I, Abbott RD, Curb JD et al.: Intake of fish and n-3 fatty acids and future risk of metabolic syndrome. *J Am Diet Assoc* 110 (2010) 1018–1026

Ballantyne CM, Hoogeveen RC, McNeill AM et al.: Metabolic syndrome risk for cardiovascular disease and diabetes in the ARIC study. *Int J Obes* 32 (2008) 21–24

Bo S, Ciccone G, Baldi C et al.: Intervention on metabolic syndrome. A randomized controlled trial. *J Gen Intern Med* 22 (2007) 1695–1703

Camhi SM, Stefanick ML, Katzmarzyk PT et al.: Metabolic syndrome and changes in body fat from a low-fat diet and/or exercise randomized controlled trial. *Obesity* 18 (2010) 548–554

Carnethon MR, Sidney S, Loria CM et al.: Risk factors for the metabolic syndrome. The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study, 1985-2001. *Diabetes Care* 27 (2004) 2707–2715

Dorgan JF, Liu L, Barton BA et al.: Adolescent diet and metabolic syndrome in young women: results of the Dietary Intervention Study in Children (DISC) follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 96 (2011) E1999–E2008

Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ: The metabolic syndrome. *Lancet* 365 (2005) 1415–1428

## 8 Fettzufuhr und Prävention des Metabolischen Syndroms

- Esposito K, Marfella R, Ciotola M et al.: Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 292 (2004) 1440–1446
- Giugliano D, Ceriello A, Esposito K: Are there specific treatments for the metabolic syndrome? *Am J Clin Nutr* 87 (2008) 8–11
- Grundey SM, Cleeman JI, Daniels SR et al.: Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 112 (2005) 2735–2752
- Hauner H: Das Metabolische Syndrom – eine Herausforderung für die Ernährungsmedizin. *Ernährungs Umschau* 56 (2009) 216–221
- Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindström J et al.: Effect of lifestyle intervention on the occurrence of metabolic syndrome and its components in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care* 31 (2008) 805–807
- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T et al.: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 24 (2001) 683–689
- Johnson JL, Slentz CA, Houmard JA et al.: Exercise training amount and intensity effects on metabolic syndrome (from Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention through Defined Exercise). *Am J Cardiol* 100 (2007) 1759–1766
- Kiess W, Hauner H, Wabitsch M et al. (Hrsg.): Das metabolische Syndrom im Kindes- und Jugendalter. Urban & Fischer, München (2009)
- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA et al.: The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 288 (2002) 2709–2716
- Millen BE, Pencina MJ, Kimokoti RW et al.: Nutritional risk and the metabolic syndrome in women: opportunities for preventive intervention from the Framingham Nutrition Study. *Am J Clin Nutr* 84 (2006) 434–441
- Mirmiran P, Noori N, Azizi F: A prospective study of determinants of the metabolic syndrome in adults. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 18 (2008) 567–573
- Moebus S, Hanisch J, Bramlage P et al.: Regional unterschiedliche Prävalenz des metabolischen Syndroms. *Dtsch Arztebl* 105 (2008) 207–213
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Executive summary of the third report. *JAMA* 285 (2001) 2486–2497
- Neuhauser H, Ellert U: Prävalenz des metabolischen Syndroms in Deutschland: eine Sensitivitätsanalyse. Freiburg (2005) [www.eqms.de/static/en/meetings/qmds2005/05qmds183.shtml](http://www.eqms.de/static/en/meetings/qmds2005/05qmds183.shtml) (eingesehen am 06.09.2013)
- Orchard TJ, Tempro M, Goldberg R et al.: The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 142 (2005) 611–619
- Rasouli N, Molavi B, Elbein SC et al.: Ectopic fat accumulation and metabolic syndrome. *Diab Obes Metab* 9 (2007) 1–10
- Salas-Salvado J, Fernandez-Ballart J, Ros E et al.: Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. *Arch Intern Med* 168 (2008) 2449–2458
- Samuel VT, Shulman GI: Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell* 148 (2012) 852–871
- Unger RH, Scherer PE: Gluttony, sloth and the metabolic syndrome: a roadmap to lipotoxicity. *Trends Endocrinol Metab* 21 (2010) 345–352
- Vanhala M, Saltevo J, Soininen P et al.: Serum omega-6 polyunsaturated fatty acids and the metabolic syndrome: a longitudinal population-based cohort study. *Am J Epidemiol* 176 (2012) 253–260

## 8 Fettzufuhr und Prävention des Metabolischen Syndroms

Ventura AK, Loken E, Brich LL: Risk profiles for metabolic syndrome in a nonclinical sample of adolescent girls. *Pediatrics* 118 (2006) 2434–2442

Warensjö E, Sundström J, Lind L et al.: Factor analysis of fatty acids in serum lipids as a measure of dietary fat quality in relation to the metabolic syndrome in men. *Am J Clin Nutr* 84 (2006) 442–448

Wirth A, Hauner H (Hrsg.): *Das Metabolische Syndrom*. Urban & Vogel, München, 2. überarbeitete Auflage (2010)

## 9 Fettzufuhr und Prävention der koronaren Herzkrankheit

J. Linseisen und G. Wolfram

### 9.1 Einleitung

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist die wichtigste Manifestation der Arteriosklerose des Menschen und gehört zu der großen Gruppe der Herz-Kreislauf-Krankheiten.

In den Industrienationen sind Herz-Kreislauf-Krankheiten die häufigsten Todesursachen im Erwachsenenalter, hierbei vor allem die KHK. In Deutschland betrug der Anteil der Todesfälle durch KHK (ischämische Herzkrankheiten; I20–I25 nach ICD-10) an allen Todesfällen im Jahr 2012 13,3 % bei den Frauen und 15,6 % bei den Männern (Statistisches Bundesamt 2014). Die Prävalenz der KHK steigt mit zunehmendem Alter stark an. In einer bundesweiten Erhebung gaben insgesamt 6,7 % der erwachsenen Frauen und 9,9 % der erwachsenen Männer an, dass bei ihnen jemals eine (nicht-tödliche) KHK diagnostiziert wurde (RKI 2012).

Zur KHK zählen insbesondere tödliche und nicht tödliche Herzinfarkte sowie der plötzliche Herztod. Bei der KHK handelt es sich um eine chronische Krankheit mit multifaktorieller Genese, wobei der Einfluss der Ernährung als gesichert gilt (WHO 2003, Lichtenstein et al. 2006, van Horn et al. 2008). Die KHK ist somit eine der wichtigsten ernährungsmitbedingten Krankheiten. Eine Reihe von Ernährungsfaktoren wurde und wird hinsichtlich ihrer Wirkung auf das KHK-Risiko untersucht, insbesondere auch die Rolle von Fett und Fettsäuren. Das vorliegende Kapitel stellt die wissenschaftlichen Studien zum Einfluss der Zufuhr von Fett und verschiedenen Fettsäuren auf das KHK-Risiko zusammen und bewertet die Evidenz.

### 9.2 Personen mit einem erhöhten Risiko für eine KHK

Im Laufe der letzten Jahrzehnte wurden verschiedene Risikofaktoren für eine vorzeitige KHK identifiziert und auch quantifiziert. Im Rahmen epidemiologischer Studien wurden dazu zahlreiche statistische Assoziationen von Merkmalen und Lebensumständen vor allem mit dem Ereignis Herzinfarkt dargestellt. Gute wissenschaftliche Evidenz besteht für einige wenige klassische Risikofaktoren (Khot et al. 2003). Im Sinne der Präventivmedizin ist es angezeigt, unbeeinflussbare Risikofaktoren wie ansteigendes Lebensalter, männliches Geschlecht und Vererbung von beeinflussbaren zu unterscheiden. Als Letztere werden Adipositas, Dyslipoproteinämie, Diabetes mellitus, Bluthochdruck, körperliche Inaktivität und Rauchen wissenschaftlich anerkannt (Pearson et al. 2002, Mosca et al. 2004, Lichtenstein et al. 2006). Von diesen Faktoren sind die 4 ersten ernährungsmitbedingt und durch eine Umstellung der Ernährung beeinflussbar.



### 9.3 Bedeutung der Fettzufuhr für das KHK-Risiko

#### 9.3.1 Wirkungsmechanismen von Fett/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 Plasma beeinflussen (Wolfram 2007). 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 Cholesterol ausführlich beschrieben (Mensink & Katan 1992, Clarke et al. 1997, Harris 1997, Kris-Etherton 1999, Weggemans et al. 2001). Der Zusammenhang zwischen Plasmalipoproteinen, insbesondere von Gesamtcholesterol, LDL- und HDL-Cholesterol, und dem Risiko für KHK ist gut belegt (Prospective Studies Collaboration et al. 2007). Ein gesteigertes Herzinfarktrisiko durch erhöhtes LDL-Cholesterol im Plasma ist auch mithilfe des Mendelian-Randomisation-Ansatzes nachgewiesen worden (Linsel-Nitschke et al. 2008).

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  $\alpha$ -Linolensäure (ALA; C18:3 n-3) werden im Organismus die entsprechenden langkettigen Fettsäuren und daraus die so genannten Eicosanoide gebildet. Bei diesen Umsetzungsprozessen stehen n-6 und n-3 Fettsäuren an mehreren Stellen in Konkurrenz zueinander; die aus n-6 und n-3 Fettsäuren gebildeten Eicosanoide unterscheiden sich in ihren biologischen Wirkungen (Wolfram 1997, Simopoulos et al. 2000, de Lorgeril & Salen 2003, Wijendran & Hayes 2004). 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  $\alpha$  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).

Untersuchungen belegen die Wirkung von n-3 Fettsäuren auf Zellkernrezeptoren. So steigern n-3 Fettsäuren über die *peroxisome proliferators-activated receptors* (PPAR $\alpha$ ) die Fettsäureoxidation und hemmen über das *sterol regulatory element-binding protein-1* (SREBP-1) die Fettsäuresynthese (Clarke 2001). n-3 Fettsäuren bilden mit PPAR $\alpha$  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 Antioxidantien mit der Nahrung. Prospektive Kohortenstudien haben eine Beziehung zwischen der Zufuhr von Vitamin E und C sowie  $\beta$ -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, Katsiki & Manes 2009), auch nicht bei einer Kombination von Vitamin E, Vitamin C und  $\beta$ -Carotin (Heart Protection Study Collaborative Group 2002, Thomson et al. 2007, Ozkanlar & Akcay 2012).

### 9.3.2 Quantität und Qualität der Zufuhr von Nahrungsfett und -fettsäuren und primäre Prävention der KHK

Bereits aus frühen Beobachtungsstudien geht die Annahme hervor, 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* hatte dann in den 60er Jahren wichtige Beziehungen zwischen Ernährung, speziell der Fettzufuhr, und der Häufigkeit des Herzinfarkts in verschiedenen Ländern Europas aufgezeigt (Keys 1997). 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).

Seit der ersten Auflage der Leitlinie Fettzufuhr und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten der DGE im Jahr 2006 sind mehrere Meta-Analysen von randomisierten und kontrollierten Interventionsstudien sowie von prospektiven Kohortenstudien publiziert worden, die nahezu alle wichtigen Studien berücksichtigen. Zur

Evidenzfindung werden im Folgenden vorwiegend Meta-Analysen oder gepoolte Analysen der vorliegenden Studien verwendet.

In dieser neuen Auflage der Leitlinie Fettzufuhr wurde jedoch gemäß dem Arbeitsschwerpunkt der DGE auf die Ergebnisse aus Studien zur sekundären Prävention verzichtet und deshalb Interventionsstudien und Meta-Analysen, die nur die Sekundärprävention betreffen, bei der Bewertung der Evidenz nicht berücksichtigt. In mehreren Meta-Analysen ist aber eine Trennung zwischen Interventionsstudien zur Primär- und Sekundärprävention nicht erfolgt, sodass in solchen Fällen der gemeinsame Effektschätzer angegeben werden muss. Bei voller Einbeziehung der Ergebnisse aller Meta-Analysen aus den Interventionsstudien zur Sekundärprävention ergäbe sich bisweilen eine härtere Evidenz.

### 9.3.2.1 Gesamtfett

Der beschriebene Einfluss der Fettsäurezufuhr auf die Plasmalipide und Lipoproteine führte zu der Vorstellung, dass man durch eine Senkung der Gesamtfettzufuhr auch das Risiko für eine KHK senken könnte. Da das Nahrungsfett immer aus einer Mischung verschiedener Fettsäuren besteht, kommen die zum Teil entgegengesetzten biologischen Wirkungen der verschiedenen Fettsäuren/-gruppen gleichzeitig zum Tragen. Der mögliche Effekt einer Senkung der Gesamtfettzufuhr wird deshalb auch vom Fettsäuremuster des Nahrungsfettes (bzw. dessen Veränderung durch die Intervention) abhängen.

Die herausragende Interventionsstudie unter den wenigen Studien zur Primärprävention der KHK durch Reduktion der Fettzufuhr ist der *Women's Health Initiative Dietary Modification Trial* (Howard et al. 2006). Die Studie wird deshalb hier herausgestellt, obwohl sie auch in den folgenden Meta-Analysen enthalten ist.

In dem *Women's Health Initiative Dietary Modification Trial* wurde durch eine Fettreduktion um 8,2 % der Energiezufuhr bei unwesentlicher Änderung des P:S-Quotienten (Verhältnis von mehrfach ungesättigten zu gesättigten Fettsäuren) (hier: Intervention 0,7 und Kontrolle 0,6) bei 19 541 postmenopausalen Frauen über 6 Jahre kein signifikanter Einfluss auf die Neuerkrankungsrate von KHK erreicht. Nach Ausschluss von Studienteilnehmenden mit bereits bestehender KHK betrug das Hazard Ratio  $HR = 0,94$  (95 % CI 0,86; 1,02) in der Interventionsgruppe (Howard et al. 2006, EK Ib).

Die Meta-Analyse von 4 Interventionsstudien (darunter zwei zur Primärprävention) von *Mente* et al. (2009, EK Ia) zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Reduktion von Gesamtfett in der Ernährung und dem Risiko für KHK (RR = 1,05; 95 % CI 0,99; 1,11). Auch die beiden Einzelstudien zur Primärprävention zeigten keine signifikanten Zusammenhänge.

Die jüngste Meta-Analyse von 24 Interventionsstudien bei Erwachsenen mit oder ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen (überwiegend Studien zur Sekundärprävention) aus dem Jahr 2012 untersuchte den Einfluss von Fettreduktion oder -modifikation auf das Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten (Hooper et al. 2012, EK Ia). Es fand sich eine statistisch

signifikante Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Krankheiten um 14 % (RR = 0,86; 95 % CI 0,77; 0,96), es bestand jedoch kein signifikanter Einfluss auf die kardiovaskuläre Mortalität (RR = 0,96; 95% CI 0,82; 1,13) und kardiovaskuläre Ereignisse (RR = 0,97; 95% CI 0,87; 1,08). Subanalysen weisen darauf hin, dass dieser Effekt auf die Inzidenz kardiovaskulärer Krankheiten auf die Fettmodifikation zurückzuführen ist und nicht auf die Fettreduktion. Die Autoren der Studie fanden keinen deutlichen Hinweis auf Heterogenität in unterschiedlichen Risikogruppen (eingeteilt in niedriges, mittleres und hohes kardiovaskuläres Risiko).

In einer jüngeren Meta-Analyse wurden 146 prospektive Kohortenstudien (125 Studien zur Primärprävention) mit einer mittleren Beobachtungszeit von 11 Jahren eingeschlossen. Für die Auswertung zum Zusammenhang zwischen der Gesamtfettzufuhr und dem KHK-Risiko wurden die Ergebnisse von 5 Kohortenstudien (Primärprävention) einbezogen. Es bestand kein Zusammenhang zwischen der Gesamtfettzufuhr und dem Risiko für KHK (RR = 0,98; 95 % CI 0,87; 1,10) (Mente et al. 2009, EK IIa).

Auf der Basis vergleichbarer Literatursauswahl (4 Studien) konnte eine weitere Meta-Analyse von Kohortenstudien (Primärprävention), ebenfalls aus dem Jahr 2009, keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Gesamtfettzufuhr und der KHK-Inzidenz oder KHK-Mortalität nachweisen (Skeaff & Miller 2009, EK IIa).

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

### 9.3.2.2 Gesättigte Fettsäuren

Eine Meta-Analyse von 9 Interventionsstudien mit Austausch von SFA gegen PUFA (ohne Einbeziehung von Studien mit dem Schwerpunkt Fischöl-Fettsäuren; überwiegend Studien zur Sekundärprävention) und damit einem erhöhten P:S-Quotienten der Ernährung zeigte eine statistisch signifikante Verringerung des KHK-Risikos um 17 % (RR = 0,83; 95 % CI 0,69; 1,00) (Skeaff & Miller 2009, EK Ia). Es bestand keine signifikante Heterogenität zwischen den Studien. Ein signifikanter Effekt auf die KHK-Mortalität bestand nicht (RR = 0,84; 95 % CI 0,62; 1,12). Eine Subanalyse mit Beschränkung auf 6 Studien, in denen in der Interventionsgruppe eine signifikante Verringerung der Serumcholesterolkonzentration erreicht wurde, zeigte stärkere Effekte auf die KHK-Inzidenz (RR = 0,68; 95 % CI 0,49; 0,94); zusätzlich war in dieser Subanalyse die KHK-Mortalität statistisch signifikant verringert (RR = 0,52; 95 % CI 0,30; 0,87) (Skeaff & Miller 2009, EK Ia).

Eine weitere Meta-Analyse von 8 Interventionsstudien zum Einfluss des Ersatzes von SFA durch PUFA auf das KHK-Risiko (tödlich und nicht tödlich) zeigte eine signifikante Risikoreduktion. Mit einem Anstieg der PUFA Zufuhr um 5 En% sank das Risiko für KHK um 10 % (RR = 0,90; 95 % CI 0,83; 0,97) (Mozaffarian et al. 2010, EK Ia). Es bestand keine signifikante Heterogenität zwischen den Studien, bei denen es sich überwiegend um Studien zur Sekundärprävention handelte. In sekundären Analysen zeigten sich auch eine signifikant reduzierte KHK-Mortalität und ein stärkerer Effekt mit steigender Studiendauer.

Die im Jahr 2012 publizierte Cochrane-Analyse von 24 Interventionsstudien bei Erwachsenen mit oder ohne kardiovaskulären Vorerkrankungen (überwiegend Studien zur Sekundärprävention) untersuchte den Einfluss von Fettreduktion oder -modifikation auf das Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten (Hooper et al. 2012, EK Ia). Wie bereits unter Punkt 8.3.2.1 ausgeführt, wurde eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Krankheiten um 14 % (RR = 0,86; 95 % CI 0,77; 0,96) ermittelt. Die Autoren dieser Studie interpretieren ihr Ergebnis so, dass eine Reduktion von SFA (durch Reduktion oder Modifikation des Fettes in der Ernährung) eine schützende Wirkung vor kardiovaskulären Ereignissen haben könnte; die Güte der Evidenz beurteilen sie als „moderat“ (zwischen „niedrig“ und „hoch“). Die Ergebnisse von Subanalysen weisen darauf hin, dass diese Verringerung des kardiovaskulären Risikos insbesondere in Studien mit Fettmodifikation (nicht Fettreduktion) bestand, ebenso wie in Studien mit einer Dauer von mindestens 2 Jahren und in Studien mit Männern (Hooper et al. 2012, EK Ia).

Nach den Ergebnissen der Meta-Analyse von Kohortenstudien von *Mente* et al. (2009, EK IIa) beeinflusst die Zufuhr von SFA nicht die Inzidenz von KHK. Unter Einbeziehung der Ergebnisse von 10 Studien zur Primärprävention war das errechnete relative Risiko in der höchsten versus niedrigsten Zufuhrgruppe nicht signifikant unterschiedlich (RR = 1,06; 95 % CI 0,96; 1,16).

Eine weitere Meta-Analyse von 9 Kohortenstudien (Primärprävention) aus dem Jahr 2009 konnte ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Zufuhr von SFA und dem Risiko für KHK-Inzidenz oder KHK-Mortalität nachweisen (Skeaff & Miller 2009, EK IIa).

*Siri-Tarino* et al. (2010, EK IIa) publizierten ein Jahr später ebenfalls eine Meta-Analyse von 21 Kohortenstudien (Primärprävention), in der sie keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der SFA-Zufuhr und der Inzidenz einer KHK fanden; das errechnete relative Risiko lag bei RR = 1,07 (95 % CI 0,96; 1,19).

Eine gepoolte Analyse von 11 Kohortenstudien (Primärprävention) verwendete Austauschmodelle, in denen die Energiezufuhr aus SFA gegen die Energiezufuhr durch MUFA, PUFA oder Kohlenhydrate ausgetauscht wurde. Die Ergebnisse zeigten eine statistisch signifikant geringere KHK-Inzidenz und KHK-Mortalität bei Ersatz von SFA durch PUFA. Pro 5 En% Austausch von SFA gegen PUFA sank das Risiko für KHK um 13 % (RR = 0,87; 95 % CI 0,77; 0,97) und das Risiko für KHK-Mortalität um 26 % (RR = 0,74; 95 % CI 0,61; 0,89). Bei Ersatz von SFA durch MUFA kam es zu einem geringen nicht signifikanten Anstieg des Risikos für koronare Todesfälle (RR = 1,01; 95% CI 0,73; 1,41), bei Ersatz von SFA durch Kohlenhydrate sank das Risiko für koronare Todesfälle gering aber nicht signifikant (RR = 0,96; 95% CI 0,82; 1,13) (Jakobsen et al. 2009, EK IIa).

Die Ergebnisse einer Folgearbeit in einer dänischen Kohortenstudie weisen darauf hin, dass bei Ersatz von SFA durch Kohlenhydrate mit niedrigerem glykämischen Index eine Risikoreduktion für Herzinfarkt möglich ist, während bei Ersatz durch Kohlenhydrate mit hohem glykämischen Index das Risiko für Herzinfarkt signifikant anstieg (Jakobsen et al. 2010, EK IIb).

Es fällt auf, dass in den Meta-Analysen von Kohortenstudien signifikante Ergebnisse nur in den Auswertungen zu sehen sind, die den Austausch von SFA gegen PUFA untersuchten, und einheitlich keine Zusammenhänge in den anderen Meta-Analysen gefunden wurden, die den Austausch nicht kontrollierten. Die Ergebnisse in 2 von 3 vorliegenden Meta-Analysen von Interventionsstudien wiesen ebenfalls einen günstigen Effekt auf das KHK-Risiko durch den Austausch von SFA gegen PUFA nach (Skeaff & Miller 2009; Mozaffarian et al. 2010, EK Ia). Der nachgewiesene Effekt bei Hooper et al. (2012, EK Ia) ging auch auf Fettmodifikation (vielfach auch Studien mit Austausch von SFA gegen PUFA) zurück.

Eine neue Meta-Analyse von Interventionsstudien, Beobachtungsstudien mit Messung der Fettzufuhr über Lebensmittel und Beobachtungsstudien mit Biomarkerdaten mit insgesamt über 600 000 Teilnehmenden musste bereits kurz nach der Erstpublikation revidiert werden. In der revidierten Form (Chowdhury et al. 2014, EK IIa) fand man bei der Auswertung von 20 Beobachtungsstudien mit Erfassung der alimentären SFA-Zufuhr keine signifikante Risikobeziehung zur KHK. In 8 Studien mit Erfassung von SFA als Biomarker konnte keine signifikante Beziehung zum KHK-Risiko festgestellt werden. Diese große Studie wurde allerdings rasch mit mehreren Einwänden zu diesen Ergebnissen konfrontiert (Dawczynski et al. 2014, Willett et al. 2014).

*Die Evidenz für eine primäre Prävention der KHK durch eine Verringerung der Zufuhr von SFA im Austausch gegen PUFA wird als **wahrscheinlich** bewertet.*

*Die Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang zwischen dem KHK-Risiko und einer Verringerung der Zufuhr von SFA im Austausch gegen MUFA oder Kohlenhydrate wird als **möglich** bewertet.*

*Die Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang zwischen dem KHK-Risiko und einer Verringerung der Zufuhr von SFA (ohne gezielten Austausch gegen andere Energieträger) wird als **möglich** bewertet.*

### 9.3.2.3 Einfach ungesättigte Fettsäuren

Randomisierte Interventionsstudien zum speziellen Austausch von SFA gegen MUFA konnten nicht identifiziert werden.

Auf der Basis der Ergebnisse von 4 Kohortenstudien (Primärprävention) wurde in einer Meta-Analyse ein signifikant verringertes Risiko für KHK (Inzidenz und Mortalität) bei vermehrter MUFA-Zufuhr berichtet (RR = 0,80; 95 % CI 0,67; 0,93) (Mente et al. 2009, EK IIa).

In einer weiteren Meta-Analyse von 7 Kohortenstudien (Primärprävention) aus dem Jahr 2009 konnte man keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der MUFA-Zufuhr und dem Risiko für KHK (RR = 0,87; 95 % CI 0,74; 1,03) oder für KHK-Mortalität (RR = 0,85; 95 % CI 0,60; 1,20) nachweisen (Skeaff & Miller 2009, EK IIa).

In der Meta-Analyse von Chowdhury et al. (2014, EK IIa) konnte kein Zusammenhang zwischen der MUFA-Zufuhr aus Lebensmitteln und der MUFA-Konzentration der Biomarkerdaten und dem KHK-Risiko ermittelt werden.

Entsprechend den Ergebnissen der gepoolten Analyse von 11 Kohortenstudien (Primärprävention) von *Jakobsen et al.* (2009, EK IIa) sollen MUFA im Austausch gegen SFA das Risiko für KHK (RR = 1,19; 95 % CI 1,00; 1,42), nicht jedoch für KHK-Mortalität (RR = 1,01; 95 % CI 0,73; 1,41), erhöhen. Dieses erhöhte Risiko könnte laut Autoren zumindest zum Teil auf die unvollständige Korrektur für trans-Fettsäuren zurückzuführen sein (trans-Fettsäuren sind in der Summe der MUFA enthalten).

In der Meta-Analyse von *Schwingshackl & Hoffmann* (2014, EK IIa) konnte in Kohortenstudien für MUFA kein signifikanter Effekt auf die kardiologische Mortalität (RR = 0,96; 95 % CI 0,89; 1,04), kombinierte kardiovaskuläre Ereignisse (RR = 0,95; 95 % CI 0,89; 1,02) und die koronare Herzkrankheit gezeigt werden (RR = 0,99; 95 % CI 0,93; 1,06). Das Verhältnis MUFA:SFA ergab nur für die kardiovaskuläre Mortalität ein signifikant verringertes Risiko (RR = 0,91; 95% CI 0,83; 0,99).

*Für die primäre Prävention der KHK durch MUFA (ohne trans-Fettsäuren) besteht eine mögliche Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang.*

#### 9.3.2.4 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren

##### a) Mehrfach ungesättigte Fettsäuren gesamt

Die Meta-Analyse von 5 Interventionsstudien (darunter 3 zur Primärprävention) von *Mente et al.* (2009, EK Ia) zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der PUFA-Zufuhr und dem Risiko für KHK (RR = 0,94; 95 % CI 0,87; 1,02).

Wie bereits unter 9.3.2.2 (SFA) ausgeführt, zeigte eine Meta-Analyse von 9 Interventionsstudien mit Austausch von SFA gegen PUFA (ohne Einbeziehung von Studien mit dem Schwerpunkt Fischöl-Fettsäuren; in der Mehrzahl Studien zur Sekundärprävention) und damit einem erhöhten P:S-Quotienten der Ernährung eine signifikante Verringerung des KHK-Risikos (RR = 0,83; 95 % CI 0,69; 1,00,  $p = 0,050$ ). Bei Beschränkung auf 6 Studien, in denen in der Interventionsgruppe eine signifikante Verringerung der Serumcholesterolkonzentration erreicht wurde, zeigte sich ein stärkerer senkender Effekt auf die KHK-Inzidenz (RR = 0,68; 95 % CI 0,49; 0,94); zusätzlich war die KHK-Mortalität statistisch signifikant verringert (RR = 0,52; 95 % CI 0,30; 0,87) (*Skeaff & Miller* 2009, EK Ia).

In einer Meta-Analyse von Interventionsstudien zur primären und zur sekundären Prävention, die spezifisch die Effekte von n-6 Fettsäuren (s. unter 9.3.2.4 b) mit denen einer Mischung aus n-3 und n-6 Fettsäuren in der Ernährung verglichen, zeigten sich signifikante Unterschiede in ihrer Wirkung auf das KHK-Risiko. Eine alleinige Erhöhung der n-6 Fettsäuren-Zufuhr zeigte keinen Effekt auf das Risiko für Herzinfarkt und KHK-Mortalität (RR = 1,13; 95 % CI 0,84; 1,53), wohingegen die Studien mit einer erhöhten Zufuhr einer Mischung von n-3 und n-6 Fettsäuren eine signifikante Risikosenkung erreichen konnten (RR = 0,78; 95 % CI 0,65; 0,93) (*Ramsden et al.* 2010, EK Ia).

Eine weitere Meta-Analyse von 8 Interventionsstudien (3 Primär-, 4 Sekundärprävention und 1 gemischt) zum Einfluss des Ersatzes von SFA durch PUFA auf das KHK-Risiko zeigte signifikante Ergebnisse. Pro 5 En% aus PUFA sank das Risiko für KHK um 10 % (RR = 0,90;

95 % CI 0,83; 0,97) (Mozaffarian et al. 2010, EK Ia). In sekundären Analysen zeigten sich auch eine signifikant reduzierte KHK-Mortalität (RR= 0,80; 95% CI 0,65; 0,98) und ein stärkerer Effekt mit steigender Studiendauer. Eine genauere Analyse der Daten dieser Meta-Analyse durch *Ramsden* et al. (2010) kam zu dem Ergebnis, dass bei 5 der 8 Interventionsstudien ein Teil der SFA gegen eine Mischung von n-6 und n-3 Fettsäuren ausgetauscht wurde und für die Senkung des KHK-Risikos verantwortlich war.

Nach den Ergebnissen der Meta-Analyse von 5 Kohortenstudien (Primärprävention) von *Mente* et al. (2009, EK IIa) beeinflusst die Zufuhr von PUFA nicht das Risiko für KHK. Das errechnete relative Risiko in der höchsten versus niedrigsten Zufuhrgruppe war nicht signifikant unterschiedlich (RR = 1,03; 95 % CI 0,78; 1,28).

Eine weitere Meta-Analyse von 6 Kohortenstudien (Primärprävention) aus dem Jahr 2009 konnte ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang (RR = 0,97; 95 % CI 0,74; 1,27) zwischen der Zufuhr von PUFA und dem Risiko für KHK nachweisen; die KHK-Mortalität war jedoch in der höchsten (versus niedrigsten) Zufuhrgruppe signifikant erhöht (RR = 1,25; 95 % CI 1,06; 1,47) (Skeaff & Miller 2009, EK IIa).

Eine gepoolte Analyse von 11 Kohortenstudien (Primärprävention) verwendete Austauschmodelle, in denen die Energiezufuhr aus SFA gegen die Energiezufuhr aus PUFA ausgetauscht wurde. Wie bereits unter Punkt 9.3.2.2 (SFA) ausgeführt, zeigten die Ergebnisse eine statistisch signifikant geringere KHK-Inzidenz und KHK-Mortalität bei Ersatz von SFA durch PUFA. Pro 5 En% Austausch von SFA gegen PUFA sank das Risiko für KHK um 13 % (RR = 0,87; 95 % CI 0,77; 0,97) und das Risiko für KHK-Mortalität um 26 % (RR = 0,74; 95 % CI 0,61; 0,89) (Jakobsen et al. 2009, EK IIa).

*Die Evidenz für eine primäre Prävention der KHK durch eine Erhöhung der Zufuhr von PUFA bei gleichzeitiger Senkung der SFA-Zufuhr (und damit eine Erhöhung des P:S-Quotienten der Nahrung) wird als **wahrscheinlich** eingestuft. Dabei hat sich für den Austausch von SFA die Verwendung einer Mischung von n-3 und n-6 Fettsäuren koronarprotektiv als besonders wirksam erwiesen.*

*Die Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang zwischen der primären Prävention der KHK und einer Erhöhung der Zufuhr von PUFA ohne Austausch gegen SFA wird als **möglich** bewertet.*

### **b) n-6 Fettsäuren**

In der bereits unter 9.3.2.4.a angeführten Meta-Analyse von Interventionsstudien zur primären und zur sekundären Prävention von *Ramsden* et al. (2010, EK Ia) zeigte eine alleinige Erhöhung der n-6 Fettsäuren-Zufuhr keinen Effekt auf das Risiko für die kombinierten Endpunkte nicht-tödlicher Herzinfarkt und KHK-Mortalität (RR = 1,13; 95 % CI 0,84; 1,53)

Die Meta-Analyse von randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien von *Chowdhury* et al. (2014, EK Ia) zeigte, dass eine Supplementation mit n-6 Fettsäuren keinen Zusammenhang mit dem KHK-Risiko hat. Ebenfalls konnte kein Zusammenhang zwischen



der n-6 Fettsäuren-Zufuhr aus Lebensmitteln und der n-6 Fettsäuren-Konzentration der Biomarkerdaten und dem KHK-Risiko ermittelt werden (Chowdhury et al. 2014, EK IIa). Wie bereits in 9.3.2.2 erwähnt, wurde diese Studie rasch mit mehreren Einwänden zu den Ergebnissen konfrontiert (Dawczynski et al. 2014, Willett et al. 2014).

Eine Meta-Analyse von 3 Kohortenstudien (Primärprävention) ermittelte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Zufuhr von LA und dem Risiko für das Auftreten einer KHK (RR = 1,05; 95 % CI 0,92; 1,20); die KHK-Mortalität war jedoch in der höchsten (versus niedrigsten) Zufuhrgruppe signifikant erhöht (RR = 1,25; 95 % CI 1,02; 1,52) (Skeaff & Miller 2009, EK IIa). Die Ergebnisse der beiden größeren der 3 eingeschlossenen Studien stimmten gut überein, die Unterschiede zwischen der höchsten und niedrigsten Zufuhrgruppe waren jedoch in den Einzelstudien statistisch nicht signifikant.

Weiterhin fand man in einer Meta-Analyse von 5 prospektiven Studien bei Personen mit um 5 % höheren Werten von LA in den Cholesterolestern des Plasmas als Biomarker ein um 9 % reduziertes Risiko für KHK (RR = 0,91; 95% CI 0,84; 0,98) (de Goede et al. 2013, EK IIa).

Eine Meta-Analyse von 13 Kohortenstudien mit mehr als 300 000 Teilnehmenden ergab in den Gruppen mit der höchsten Zufuhr von LA ein um 15 % signifikant niedrigeres Risiko für Herzinfarkt (RR = 0,85; 95 % CI 0,78; 0,92) sowie ein um 21 % signifikant niedrigeres Risiko für tödlichen Herzinfarkt (RR = 0,79; 95 % CI 0,71; 0,89) beim Vergleich mit den Gruppen mit der niedrigsten Zufuhr von LA. Wenn in der Ernährung 5 En% SFA durch die gleiche Menge LA ersetzt wurden, sank das Risiko für Herzinfarkt signifikant um 9 % (RR = 0,91; 95 % CI 0,87; 0,96) und das Risiko für tödlichen Herzinfarkt signifikant um 13 % (RR = 0,87; 95 % CI 0,82; 0,94) (Farvid et al. 2014, EK IIa).

Die Ableitung der Evidenz für die Primärprävention beruht auf den Ergebnissen aus Kohortenstudien, insbesondere der jüngsten Meta-Analyse von *Farvid* et al. mit der umfassendsten Datenlage. Die vorliegenden Interventionsstudien wurden in der überwiegenden Mehrzahl an Patienten durchgeführt (Sekundärprävention) und einige dieser Studien weisen erhebliche methodische Kritikpunkte auf.

*Mit möglicher Evidenz senkt eine vermehrte Zufuhr von n-6 Fettsäuren das Risiko für das Auftreten einer KHK.*

### **c) n-3 Fettsäuren**

Die wichtigsten n-3 Fettsäuren in der Humanernährung sind Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) im Fisch und  $\alpha$ -Linolensäure (ALA) in Pflanzenölen. Biologisch wirksamer sind die ersten beiden, deren Synthese im Körper des Menschen aus ALA durch ein bestimmtes Verhältnis von Linolsäure zu ALA in der Nahrung erleichtert wird (Wolfram 1997, de Lorgeril & Salen 2003).

#### **$\alpha$ -Linolensäure**

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 (Natvig et al. 1968, EK Ib). Als Erklärung dafür wurde der hohe Fischverzehr in



KHK-Risikos (Natvig et al. 1968, EK Ib). Als Erklärung dafür wurde der hohe Fischverzehr in Norwegen angeführt, der eventuell keine weitere Reduktion des KHK-Risikos zulässt (Mozafarian & Rimm 2006, EK Ia). In einer finnischen Interventionsstudie zur primären Prävention wurde durch den Austausch von Milchfett gegen Sojaöl die Zufuhr von ALA auf 5,6 g pro Tag erhöht und bei den Männern die Häufigkeit der KHK signifikant gesenkt (Turpeinen 1979, EK Ib), bei den Frauen hingegen nicht (Miettinen et al. 1983, EK Ib).

Die Meta-Analyse von randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien von *Chowdhury et al.* (2014, EK Ia) zeigte, dass eine Supplementation mit ALA keinen Zusammenhang mit dem KHK-Risiko hat. Ebenfalls konnte kein Zusammenhang zwischen der ALA-Zufuhr aus Lebensmitteln und der ALA-Konzentration der Biomarkerdaten und dem KHK-Risiko ermittelt werden (Chowdhury et al. 2014, EK IIa).

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

Eine Meta-Analyse aus dem Jahre 2009 mit 4 Kohortenstudien (Primärprävention) ermittelte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Zufuhr von ALA und dem Risiko für KHK oder KHK-Mortalität (Skeaff & Miller 2009, EK IIa).

In der Meta-Analyse von *Mente et al.* (2009, EK IIa) mit Berücksichtigung von ebenfalls 4 Kohortenstudien zur Primärprävention von KHK beeinflusste die ALA-Zufuhr das Risiko für KHK nicht (RR = 1,04; 95 % CI 0,86; 1,21).

In der Meta-Analyse von *Pan et al.* (2012, EK IIa) wurden 27 Beobachtungsstudien einbezogen und eine signifikante Risikosenkung für kardiovaskuläre Ereignisse in der höchsten (versus niedrigsten) ALA-Kategorie (Zufuhr und Biomarker) ermittelt (RR = 0,86; 95 % CI 0,77; 0,97). Es bestand ein signifikant inverser Zusammenhang zwischen der Zufuhr von ALA und dem kardiovaskulären Risiko (13 Studien) (RR = 0,90; 95 % CI 0,81; 0,99). Ein vergleichbarer aber statistisch nicht signifikanter Effektschätzer wurde für den Zusammenhang zwischen Biomarkern der ALA-Zufuhr (17 Studien) und dem kardiovaskulären Risiko ermittelt (RR = 0,80; 95 % CI 0,63; 1,03). Es bestand erhebliche Heterogenität zwischen den Studien. Subanalysen für KHK gesamt oder unterteilt in tödliche oder nicht tödliche KHK zeigten weder für die ALA-Zufuhr noch für ALA-Biomarker signifikante Ergebnisse; die einzige Ausnahme stellte der signifikant inverse Zusammenhang zwischen der ALA-Zufuhr und der KHK-Mortalität dar.

In der Meta-Analyse von 5 prospektiven Studien mit Cholesterolesterfettsäuren im Plasma als Biomarker fand man keine Beziehung zwischen dem KHK-Risiko und der ALA-Zufuhr (de Goede et al. 2013, EK IIa).

*Mit möglicher Evidenz senkt eine vermehrte Zufuhr von ALA die KHK-Mortalität.*

### **Langkettige n-3 Fettsäuren**

Es liegt eine Vielzahl von Interventionsstudien mit Fisch, Fischöl oder Supplementen langkettiger n-3 Fettsäuren bei Patientengruppen (Sekundärprävention) vor, deren Effekte

auf das KHK-Risiko in vielen Meta-Analysen quantifiziert wurden. An dieser Stelle werden Meta-Analysen aufgeführt, die (mit Ausnahme von Chowdhury et al. 2014, EK Ia) jeweils zumindest eine Primärpräventionsstudie mit in die Auswertung aufgenommen haben. Um auch den Aspekt der Primärprävention zu berücksichtigen, werden diese Primärpräventionsstudien jeweils getrennt vom Gesamtergebnis der Meta-Analyse noch einmal beschrieben. Auf weitere Meta-Analysen von Interventionsstudien (sekundäre Prävention) wird in Absatz 9.3.3 eingegangen.

Darüber hinaus gibt es mehrere Meta-Analysen von Kohortenstudien zur primären Prävention der KHK durch langkettige n-3 Fettsäuren.

In einer Meta-Analyse von *Studer et al.* (2005, EK Ia) wurden 14 randomisierte kontrollierte Interventionsstudien (13 Studien zur Sekundärprävention, 1 Studie zur Primärprävention) zum Einfluss von n-3 Fettsäuren auf die kardiovaskuläre Mortalität untersucht. Das Ergebnis wies eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Mortalität durch n-3 Fettsäuren aus (RR = 0,68; 95 % CI 0,52; 0,90). Die eingeschlossene Studie zur primären Prävention lieferte kein signifikantes Ergebnis, sie ist sehr klein (n = 156) und es trat nur ein Ereignis (1 Todesfall in der Interventionsgruppe, kein Fall in der Kontrollgruppe) im Studienzeitraum auf; ein Quellennachweis zu dieser Studie ist nicht in der Publikation enthalten.

Eine Meta-Analyse von 18 Interventionsstudien zeigte keine signifikant verringerte Häufigkeit des Auftretens von kardiovaskulären Endpunkten durch Gabe von langkettigen n-3 Fettsäuren (Hooper et al. 2006, EK Ia). Die Ergebnisse der beiden darin zitierten Studien zur Primärprävention von *Brox et al.* sowie von *Malaguarnera et al.* sind in deren Publikationen nicht enthalten (Malaguarnera et al. 1999, Brox et al. 2001, EK Ib); eine Darstellung in der Arbeit von *Hooper et al.* (2012) zeigt, dass beide Studien eine extrem geringe Größe und Fallzahl aufwiesen (jeweils 1 kardiovaskuläres Ereignis in jeder Studie).

In der Meta-Analyse von *Mente et al.* (2009, EK Ia) (10 Interventionsstudien, darunter 1 zur Primärprävention) war das Risiko für KHK-Ereignisse mit steigender Zufuhr langkettiger n-3 Fettsäuren signifikant verringert (RR = 0,77; 95 % CI 0,62; 0,91). Die Studie aus dem Bereich Primärprävention (*Yokoyama et al.* 2007, EK Ib) zeigte jeweils keine statistisch signifikanten Effekte von n-3 Fettsäuren auf kardiovaskuläre Endpunkte oder Gesamtmortalität.

In der Auswertung der Ergebnisse von Interventionsstudien von *Skeaff & Miller* (2009, EK Ia) war der Einfluss von Fisch oder langkettigen n-3 Fettsäuren auf das Risiko für KHK-Ereignisse signifikant invers (RR = 0,89; 95 % CI 0,82; 0,98; 6 Studien zur Sekundärprävention, 1 Studie zur Primärprävention); dagegen war der Zusammenhang mit KHK-Mortalität knapp nicht signifikant (RR = 0,88; 95 % CI 0,76; 1,01; 12 Studien, davon 2 zur Primärprävention). Es bestand kein signifikanter Zusammenhang mit dem Risiko für plötzlichen Herztod, tödlichen oder nicht tödlichen Herzinfarkt. Bei Ausschluss der Ergebnisse der DART II-Studie waren die Effektschätzer für KHK-Mortalität oder tödlichen Herzinfarkt statistisch signifikant. Bei den beiden Einzelstudien zur Primärprävention handelte es sich um die bereits oben zitierte Studie von *Yokoyama et al.* (2007, EK Ib) und

die nicht publizierten Ergebnisse von *Brox et al.* (2001, EK Ib); in beiden Studien ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse.

In einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2012 mit Berücksichtigung von maximal 21 Interventionsstudien (maximal 2 Studien zur Primärprävention) verringerte sich nach Intervention mit Fisch bzw. n-3 Fettsäuren das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse um 10 % (RR = 0,90; 95 % CI 0,85; 0,96; 14 Studien), für KHK-Ereignisse (tödlich und nicht tödlich) um 18 % (RR = 0,82; 95 % CI 0,75; 0,90; 12 Studien) und für KHK-Mortalität um 9 % (RR = 0,91; 95 % CI 0,83; 0,99, 13 Studien) (Delgado-Lista et al. 2012, EK Ia). Die Ergebnisse der beiden Primärpräventionsstudien zeigten keinen statistisch signifikanten Effekt der Intervention (Yokoyama et al. 2007, Einvik et al. 2010, EK Ib).

Die Meta-Analyse von *Kotwal et al.* (2012, EK Ia) mit 20 Interventionsstudien untersuchte den Einfluss von n-3 Fettsäuren auf kombinierte kardiovaskuläre Ereignisse und zeigte eine signifikante Risikosenkung für vaskuläre Todesfälle (RR = 0,86; 95% CI 0,75; 0,99; p = 0,03). Neben den Interventionsstudien mit Supplementation von langkettigen n-3 Fettsäuren wurden auch 3 Studien mit Ernährungsintervention berücksichtigt. Drei Studien verfolgten eine primäre Prävention, allerdings ohne signifikanten Erfolg (Yokoyama et al. 2007, Einvik et al. 2010, ORIGIN Trial Investigators et al. 2012, EK Ib).

In der Auswertung von 17 randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien (13 Studien zur Sekundärprävention, 4 Studien mit Personen mit erhöhtem KHK-Risiko) konnte keine signifikante Beeinflussung des KHK-Risikos durch Supplementation mit langkettigen n-3 Fettsäuren festgestellt werden (Chowdhury et al. 2014, EK Ia).

Eine gepoolte Analyse der Ergebnisse von 15 prospektiven Kohortenstudien (Primärprävention) und 4 Interventionsstudien (1 Primärprävention) 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 senkte. Höhere Zufuhrmengen gingen mit keiner zusätzlichen Risikosenkung einher (Mozaffarian & Rimm 2006, EK Ia/Ia).

Neuere Meta-Analysen von Kohortenstudien kamen zu ähnlichen Ergebnissen. *Mente et al.* (2009, EK Ia) zeigten eine signifikant inverse Assoziation zwischen der Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren und dem Risiko für KHK (RR = 0,88; 95 % CI 0,77; 0,99) als Ergebnis der Analyse von 12 Kohortenstudien zur Primärprävention.

In der Meta-Analyse von Kohortenstudien durch *Skeaff & Miller* (2009, EK Ia) dagegen war der inverse Zusammenhang zwischen der Zufuhr von Fisch/Fischöl oder langkettigen n-3 Fettsäuren und allen KHK-Ereignissen sowie nicht tödlicher KHK oder plötzlichem Herztod statistisch nicht signifikant. Ein signifikant inverser Zusammenhang bestand aber für tödliche KHK gesamt (RR = 0,82; 95 % CI 0,71; 0,94).

In einer Meta-Analyse von prospektiven Beobachtungsstudien wurden die Wirkungen langkettiger n-3 Fettsäuren untersucht. Anhand der 3 zu einem plötzlichen Herztod vorliegenden Studien konnte gezeigt werden, dass eine Zufuhr von > 250 mg pro Tag im Vergleich zu einer Zufuhr von < 250 mg mit einer signifikanten Reduktion dieses Risikos um 35 % (RR = 0,65; 95 % CI 0,54; 0,79) einhergeht. Die Senkungen des Risikos für tödliche

koronare Ereignisse und für nicht tödliche koronare Ereignisse waren in den dazu vorliegenden 5 Studien nicht signifikant (Musa-Veloso et al. 2011, EK IIa).

In einer Meta-Analyse von 8 prospektiven Beobachtungsstudien ergab sich eine signifikante Beziehung zwischen einer ansteigenden Zufuhr von EPA und DHA bis zu 200 mg pro Tag und einem abfallenden Risiko für kardiale, kardiovaskuläre und plötzliche Todesfälle (RR = 0,64; 95% CI 0,46; 0,89) (Trikalinos et al. 2012, EK IIa).

Eine Meta-Analyse von Beobachtungsstudien fand ein signifikant erniedrigtes KHK-Risiko bei erhöhter Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren (RR = 0,87; 95 % CI 0,78; 0,97) (Chowdhury et al. 2014, EK IIa).

Andere prospektive Studien benutzten Plasmafettsäuren als zuverlässige Biomarker für die Fettsäurezufuhr und stellten damit Beziehungen zu kardiovaskulären Ereignissen her. So wurde zum Beispiel in einer prospektiven Kohortenstudie in Finnland 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).

In einer prospektiven Beobachtung von Teilnehmenden der *Physicians' Health Study* ging der höchste Gehalt an langkettigen n-3 Fettsäuren im Vollblut 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).

Auch eine Studie mit Analyse von Fettsäuren in Fettgewebeproben zeigte ein signifikant geringeres Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten (RR = 0,77; 95% CI 0,63; 0,94) mit steigenden Konzentrationen von DPA und DHA (Primärprävention) (Woodward et al. 2011, EK IIb).

Eine Kohortenstudie mit Senioren beiderlei Geschlechts im Alter von im Durchschnitt 74 Jahren mit Fettsäureanalysen in den Plasmaphospholipiden als Biomarker zeigte eine signifikant geringere kardiovaskuläre Mortalität mit steigenden Konzentrationen von EPA (RR = 0,72; 95% CI 0,54; 0,96) und von DHA (RR = 0,66; 95% CI 0,49; 0,89). Für die Gesamtmortalität war das Risiko ebenfalls signifikant niedriger (Mozaffarian et al. 2013, EK IIb).

In der Meta-Analyse von 5 prospektiven Studien mit Cholesterolesterfettsäuren im Plasma als Biomarker fand man keine signifikante Senkung des KHK-Risikos in Verbindung mit den langkettigen n-3 Fettsäuren EPA und DHA (de Goede et al. 2013, EK IIa).

Eine Meta-Analyse von Beobachtungsstudien mit Fettsäuren als Biomarker fand für langkettige n-3 Fettsäuren keine signifikante Beziehung zum KHK-Risiko (Chowdhury et al. 2014, EK IIa).

*Auf der Basis der Ergebnisse von Kohortenstudien zur Primärprävention von KHK wird folgende Schlussfolgerung gezogen:*

*Die Evidenz für eine primäre Prävention der KHK durch Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren wird als **wahrscheinlich** eingestuft. Dies gilt zumindest für eine Zufuhr von bis zu 250 mg EPA und DHA pro Tag. Diese Bewertung ist unabhängig von den aktuellen negativen Ergebnissen der Interventionsstudien zur sekundären Prävention der KHK durch Supplementation von langkettigen n-3 Fettsäure-Äthylestern (Chowdhury et al. 2014) gültig.*

### 9.3.2.5 trans-Fettsäuren

trans-Fettsäuren (TFA) in der Ernährung des Menschen stammen aus industriellen teilweise gehärteten Pflanzenfetten/ölen (IP-TFA) und aus Fett von Wiederkäuern (R-TFA). Über ihren unter 9.3.1 beschriebenen Einfluss auf die Plasmalipide und -lipoproteine könnte das KHK-Risiko mit steigender Zufuhr ansteigen (Mozaffarian & Clarke 2009). Dazu gibt es nur Kohortenstudien, da sich Interventionsstudien am Menschen aus ethischen Gründen verbieten. Mögliche Unterschiede in den biologischen Wirkungen von trans-Fettsäuren aus bearbeiteten Pflanzenfetten und aus Fetten von Wiederkäuern und deren Konsequenz auf das KHK-Risiko sind zu klären.

Im Jahr 2009 wurden 3 Meta-Analysen von Kohortenstudien zum Zusammenhang zwischen der trans-Fettsäuren-Zufuhr und dem KHK-Risiko publiziert.

In der Meta-Analyse von *Mozaffarian et al.* (2009, EK IIa) zeigte der ermittelte Effektschätzer aus den Ergebnissen von 4 vorliegenden prospektiven Kohortenstudien (Primärprävention) eine statistisch signifikante Erhöhung der KHK-Ereignisse mit zunehmender trans-Fettsäuren-Zufuhr. Pro 2 En% mehr trans-Fettsäuren (im Austausch gegen Kohlenhydrate) stieg das Risiko um 23 % (RR = 1,23; 95 % CI 1,11; 1,37) an. In einer gepoolten Analyse von 2 Kohortenstudien (Primärprävention) wurde errechnet, dass ein Anstieg der Zufuhr von trans-Fettsäuren um 2 En% auf Kosten von SFA, MUFA oder PUFA zu einem Anstieg des KHK-Risikos um 20 % (RR = 1,20; 95 % CI 1,07; 1,34), 27% (RR = 1,27; 95 % CI 1,14; 1,42) beziehungsweise 32 % (RR = 1,32; 95 % CI 1,17; 1,49) führte.

In der Meta-Analyse von *Mente et al.* (2009, EK IIa) wurde eine Risikoerhöhung für KHK um 32 % (RR = 1,32; 95 % CI 1,16; 1,48) errechnet, wenn die KHK-Ereignisse in 4 prospektiven Kohortenstudien (Primärprävention) in der höchsten versus niedrigsten trans-Fettsäuren-Zufuhrgruppe verglichen wurden.

*Skeaff & Miller* (2009, EK IIa) wiesen in ihrer Meta-Analyse von 5 Kohortenstudien (Primärprävention) separate Schätzer für alle KHK-Ereignisse und KHK-Mortalität aus. Die Ergebnisse zeigten in der höchsten (versus niedrigsten) Zufuhrkategorie für trans-Fettsäuren ein relatives Risiko von RR = 1,25 (95 % CI 1,07; 1,46) für alle KHK-Ereignisse und von RR = 1,32 (95 % CI 1,08; 1,61) für tödliche KHK.

Eine Meta-Analyse von Beobachtungsstudien fand für trans-Fettsäuren ein signifikant erhöhtes KHK-Risiko (RR = 1,16; 95 % CI 1,06; 1,27) (Chowdhury et al. 2014, EK IIa).

In einer Meta-Analyse von 8 Kohortenstudien (Primärprävention) wurde eine signifikante Risikoerhöhung von 22 % bzw. 24 % in der höchsten (versus niedrigsten) Zufuhrgruppe von trans-Fettsäuren für KHK (RR = 1,22; 95% CI 1,08; 1,38) bzw. tödliche KHK (RR = 1,24; 96% CI 1,07; 1,43) ermittelt. In dieser Auswertung wurde auch der Versuch unternommen, die Effekte von R-TFA und IP-TFA getrennt zu betrachten. Die Zufuhr von R-TFA beeinflusste das Risiko für KHK nicht (RR = 0,92; 95 % CI 0,76; 1,11) (4 Studien zu Gesamt-KHK, 1 Studie zu tödlicher KHK). Dagegen lag das gepoolte relative Risiko für eine hohe IP-TFA-Zufuhr deutlich über 1, erreichte aber keine statistische Signifikanz (RR = 1,21; 95 % CI 0,97; 1,50; 2 Studien zu Gesamt-KHK, 1 Studie zu tödlicher KHK) (Bendsen et al. 2011, EK IIa). Aufgrund der wenigen Studien ist das Ergebnis instabil, der fehlende Effekt für R-TFA könnte auch an der deutlich niedrigeren Zufuhr (verglichen mit der Höhe der IP-TFA-Zufuhr) liegen.

Epidemiologische Studien, in denen trans-Fettsäuren in Biomaterialien (Fettgewebe, Plasmaphospholipide, Erythrozyten) als Biomarker der trans-Fettsäuren-Zufuhr gemessen wurden, sind sehr heterogen und weisen meist ein retrospektives Fall-Kontroll-Studiendesign auf. Die Ergebnisse sind uneinheitlich und zeigen entweder ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten mit steigenden Konzentrationen von trans-Fettsäuren oder keinen Zusammenhang (Mozaffarian et al. 2009).

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

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

### 9.3.2.6 Sonstiges

Eine erhöhte Zufuhr von Cholesterin mit der Nahrung stand in einigen Kohortenstudien in einer signifikanten Beziehung zu einem erhöhten Herzinfarktrisiko (Shekelle et al. 1981, McGee et al. 1984, Shekelle & Stamler 1989, Kromhout et al. 1995, 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 Cholesterinzufuhr noch einmal bestätigt (Stamler & Shekelle 1988, EK IIa). In der *Ireland-Boston Diet-Heart Study* lag bei den Koronartodesfällen eine signifikant höhere Cholesterinzufuhr vor (Kushi et al. 1985, EK IIb).

In anderen Kohortenstudien (Morris et al. 1977, Kromhout & de Lezenne Coulander 1984, Posner et al. 1991, Ascherio et al. 1996, Esrey 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 Störfaktoren durchgeführt.

*Mit **möglicher** Evidenz besteht beim Gesunden kein Zusammenhang zwischen der Cholesterinzufuhr und dem KHK-Risiko.*

### 9.3.3 Quantität und Qualität der Zufuhr von Nahrungsfett und -fettsäuren und sekundäre Prävention der KHK

Die meisten der durchgeführten Interventionsstudien zur Fettreduktion oder -modifikation wurden an Patienten mit KHK oder an Hochrisikopersonen durchgeführt. Die aufgeführten Ergebnisse aus Meta-Analysen zu den Effekten einer Fettreduktion oder -modifikation zeigen daher eher die Ergebnisse der Intervention in der Sekundär- als in der Primärprävention. Bei der Ableitung der Evidenz für die Primärprävention wurden daher die Ergebnisse aus den Meta-Analysen von Interventionsstudien nur zum Teil mit berücksichtigt. Bei voller Berücksichtigung würde sich für mehrere Ernährungsfaktoren eine härtere Evidenz für die Sekundärprävention ableiten lassen. Dies betrifft Gesamtfett, SFA und PUFA.

In einer Meta-Analyse von 11 randomisierten kontrollierten Interventionsstudien zum Einfluss von n-3 Fettsäuren (über Ernährung oder als Supplemente) auf das KHK-Risiko bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit zeigte sich ein signifikant geringeres Risiko für tödlichen Herzinfarkt (RR = 0,7; 95 % CI 0,6; 0,8) und plötzlichen Herztod (RR = 0,7; 95 % CI 0,6; 0,9) nach Gabe von n-3 Fettsäuren (Bucher et al. 2002).

Eine Meta-Analyse mit ausschließlicher Analyse von Studien zur Sekundärprävention von KHK durch Gabe von langkettigen n-3 Fettsäuren als Supplemente berichtete über signifikant reduzierte kardiovaskuläre Mortalität (RR = 0,87; 95 % CI 0,79; 0,95), plötzlichen Herztod (RR = 0,87; 95 % CI 0,76; 0,99) und nicht tödliche KHK-Ereignisse (RR = 0,92 95 % CI 0,85; 0,99) (Marik & Varon 2009, EK Ia).

Nach den Ergebnissen der Meta-Analyse von León et al. (2009) mit 11 Interventionsstudien mit Fischölgabe, verringerte sich das Risiko für KHK-Mortalität um 20 % (RR = 0,80; 95 % CI 0,69; 0,92). Es bestand keine klare Dosis-Wirkungsbeziehung für EPA oder DHA. Ein Zusammenhang der Fischöl-Gabe mit dem Auftreten von Arrhythmien oder mit der Gesamtmortalität war nicht nachweisbar.

In einer Meta-Analyse mit 14 Interventionsstudien korrelierte eine ansteigende Zufuhr von EPA/DHA mit einem sinkenden Risiko für kardiale Mortalität (RR = 0,89; 95% CI 0,83; 0,96) (Trikalinos et al. 2012).

Zwei kürzlich publizierte Meta-Analysen von Interventionsstudien berichten über die Wirksamkeit von langkettigen n-3 Fettsäuren. Eine Meta-Analyse von 11 Interventionsstudien mit insgesamt über 15 000 Patienten ergab eine signifikante Reduktion des Risikos für kardiale Todesfälle (RR = 0,68; 95% CI 0,56; 0,83), plötzliche kardiale Todesfälle (RR = 0,67; 95 % CI 0,52; 0,87) und Herzinfarkt (RR = 0,75; 95 % CI 0,63; 0,88) (Casula et al. 2013). Eine weitere Meta-Analyse von 14 Interventionsstudien mit über 16 000 Patienten ergab eine signifikante Reduktion des Risikos für die kardiale Mortalität (RR = 0,88; 95 % CI 0,80; 0,96; p = 0,003) und den plötzlichen Herztod (RR = 0,86; 95 % CI 0,76; 0,98; p = 0,03), während das Risiko für größere kardiovaskuläre Ereignisse nicht signifikant beeinflusst wurde (Wen et al. 2014).

Einige neuere Interventionsstudien zur Sekundärprävention mit langkettigen n-3 Fettsäuren, speziell als Supplement mit isolierten langkettigen n-3 Fettsäuren als Äthylester, zeigten keine signifikanten Effekte auf das KHK-Risiko (Filion et al. 2010, Chen et al. 2011, Kwak et al. 2012, Rizos et al. 2012).

In einer Interventionsstudie mit 12 536 Patienten mit beeinträchtigter Glukoseverwertung zeigte die tägliche Gabe von 900 mg langkettigen n-3 Fettsäuren (als Äthylester) im Vergleich zu Placebogabe keinen signifikanten Einfluss auf die kardiovaskuläre Mortalität (ORIGIN Trial Investigators et al. 2012).

In einer im Jahr 2013 publizierten Interventionsstudie mit über 12 000 Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko führte die Zufuhr von 1 g langkettigen n-3 Fettsäure-Äthylestern pro Tag im Vergleich zur gleichen Menge Olivenöl über 5 Jahre zu keinem signifikanten Unterschied im Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse oder Todesfälle. Zu einer möglichen Behandlung mit Statinen werden keine Angaben gemacht (Risk and Prevention Study Collaborative Group et al. 2013).

In einer Meta-Analyse von 4 Interventionsstudien wurde der Einfluss des Austausches von SFA speziell durch LA zur Sekundärprävention der KHK untersucht. Die Ergebnisse zeigten einen statistisch nicht signifikanten Trend zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Mortalität (RR = 1,27; 95 % CI 0,98; 1,65) und KHK-Mortalität (RR = 1,33; 95 % CI 0,99; 1,79) mit steigendem Ersatz von SFA durch LA (Ramsden et al. 2013).

Als Erklärungsmöglichkeiten für die negativen Ergebnisse wurden der Einsatz von isolierten Fettsäureäthylestern der langkettigen n-3 Fettsäuren im Gegensatz zu Fischölen, eine unterschiedliche Qualität und Dosierung der langkettigen n-3 Fettsäuren, die zu kurze Dauer eines Teils der Studien, zu geringe Fallzahlen und die gleichzeitig zunehmend bessere Therapie der Patienten, insbesondere mit Statinen, angeführt (Deckelbaum & Calder 2012, Hu & Manson 2012, Bilato 2013, Galli & Brenna 2013, Lewis 2013, Calder 2014). Im *Alpha Omega Trial* zeigte die getrennte Auswertung von Patienten mit und ohne Statinen einen Unterschied in der Wirksamkeit von n-3 Fettsäuren. Bei Patienten mit Statinen bewirkte eine zusätzliche Gabe von n-3 Fettsäuren keine Reduktion der kardialen Ereignisse, während bei Patienten ohne Statine nur 9 % der Patienten mit langkettigen n-3 Fettsäuren ein kardiales Ereignis erleben mussten im Vergleich zu 18 % in der Placebogruppe (RR = 0,46; 95% CI 0,21; 1,01; p = 0,051) (Eussen et al. 2012).

Ziel der Sekundärprävention der KHK ist eine Vermeidung des Wiederauftretens einer klinisch behandlungsbedürftigen KHK. Da sich eine KHK aber kontinuierlich über die Zeit entwickelt, spielen dieselben Ernährungs- und Lebensstilfaktoren eine Rolle wie bei der Primärprävention. Bei der Sekundärprävention handelt es sich jedoch um Personen mit einem sehr viel höheren Risiko für das Wiederauftreten einer klinisch manifesten KHK, bei denen eine intensivere Prävention nötig und sinnvoll ist. Neben einer effektiven Arzneimitteltherapie sind Lebensstiländerungen die Hauptansatzpunkte. Im Bereich Ernährung sind in den verschiedenen evidenzbasierten Leitlinien der nationalen und internationalen Fachgesellschaften einhellig Anweisungen zum Austausch von SFA gegen



PUFA sowie zur Erhöhung des Verzehrs von (fettem) Fisch und einer somit erreichten Steigerung der Zufuhr langkettiger n-3 PUFA enthalten (Redberg et al. 2009, Perk et al. 2012).

#### 9.4 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. Aufgrund der langfristigen Entwicklung einer KHK sind in der Primärprävention die Effekte erst nach längerer Zeit zu erwarten. In der Sekundärprävention treten auf dem Boden bereits bestehender arteriosklerotischer Veränderungen die Effekte schneller und möglicherweise stärker auf.

#### 9.5 Bewertung der Evidenz für die Fettzufuhr zur Primärprävention 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. Dabei ist eine alleinige Erhöhung der n-6 Fettsäuren möglicherweise nicht wirksam, wohingegen die Kombination einer Erhöhung der n-6 und n-3 Fettsäuren mit einem Austausch gegen SFA das KHK-Risiko senkt. MUFA und Kohlenhydrate bieten im Gegensatz zur Kombination von n-6 und n-3 Fettsäuren keine Ansätze für eine antiatherogene Wirkung, weshalb ein unkontrollierter Austausch von SFA, der zur Energieadjustierung im Wesentlichen gegen MUFA und Kohlenhydrate erfolgen muss, keinen Effekt zeigt.

Nach den vorliegenden Befunden erhöht Cholesterol in der Nahrung bei Gesunden das KHK-Risiko mit möglicher Evidenz nicht, es gibt jedoch Hinweise, wonach Eikonsum mit einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert ist (Djoussé & Gaziano 2008). Für ein gewisses Risikopotenzial von vermehrtem Nahrungscholesterol spricht auch die Verdickung des Intima-Media-Bereichs der Karotisarterie des Gesunden in Abhängigkeit von der Cholesterolzufuhr (Markus et al. 1997) und die Erhöhung des KHK-Risikos durch erhöhten Eikonsum beim Diabetiker (Shin et al. 2013). Diese Befunde werden durch pathophysiologische Argumente wie erhöhte postprandiale Lipämie oder vermehrte Oxidationsneigung der LDL-Partikel untermauert (Spence et al. 2010).

Die Aussagen der Kohortenstudien werden in aller Regel durch die Ergebnisse der wenigen Interventionsstudien zur **primären Prävention** der KHK unterstützt. Insbesondere die Ergebnisse der (klinischen) Interventionsstudien zur **sekundären Prävention** der KHK sprechen für die Wirksamkeit einer Modifikation der Fettqualität in oben genannter Art.

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.

Im Einzelnen wurden folgende Bewertungen vorgenommen:

*Für die Gesamtfettzufuhr (ohne Beachtung der Fettqualität) ergibt sich eine **wahrscheinliche** Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang mit dem Auftreten von KHK im Bereich der Primärprävention. Diese Schlussfolgerung wurde vor dem Hintergrund gezogen, dass die Evidenz aus Interventionsstudien überwiegend auf Studien zur Sekundärprävention der KHK beruht (s. 9.3.2.1).*

*Die Evidenz für eine primäre Prävention der KHK durch eine Verringerung der Zufuhr von SFA im Austausch gegen PUFA wird als **wahrscheinlich** bewertet (s. 9.3.2.2).*

*Die Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang zwischen dem KHK-Risiko und einer Verringerung der Zufuhr von SFA im Austausch gegen MUFA oder Kohlenhydrate wird als **möglich** bewertet (s. 9.3.2.2).*

*Die Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang zwischen dem KHK-Risiko und einer Verringerung der Zufuhr von SFA (ohne gezielten Austausch gegen andere Energieträger) wird als **möglich** bewertet (s. 9.3.2.2).*

*Für die primäre Prävention der KHK durch MUFA (ohne trans-Fettsäuren) besteht eine **mögliche** Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang (s. 9.3.2.3).*

*Die Evidenz für eine primäre Prävention der KHK durch eine Erhöhung der Zufuhr von PUFA bei gleichzeitiger Senkung der SFA-Zufuhr (und damit eine Erhöhung des P:S-Quotienten der Nahrung) wird als **wahrscheinlich** eingestuft. Dabei hat sich für den Austausch von SFA die Verwendung einer Mischung von n-3 und n-6 Fettsäuren koronarprotektiv als besonders wirksam erwiesen (s. 9.3.2.4.a).*

*Die Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang zwischen der primären Prävention der KHK und einer Erhöhung der Zufuhr von PUFA ohne Austausch gegen SFA wird als **möglich** bewertet (s. 9.3.2.4.a).*

*Mit **möglicher** Evidenz senkt eine vermehrte Zufuhr von n-6 Fettsäuren das Risiko für das Auftreten einer KHK (s. 9.3.2.4.b).*

*Mit **möglicher** Evidenz senkt eine vermehrte Zufuhr von ALA die KHK-Mortalität (s. 9.3.2.4.c).*

*Die Evidenz für eine primäre Prävention der KHK durch Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren wird als **wahrscheinlich** eingestuft. Dies gilt zumindest für eine Zufuhr von bis zu 250 mg EPA und DHA pro Tag. Diese Bewertung ist unabhängig von den aktuellen negativen Ergebnissen der Interventionsstudien zur sekundären Prävention der KHK durch*

*Supplementation von langkettigen n-3 Fettsäure-Äthylestern (Chowdhury et al. 2014) gültig (s. 9.3.2.4.c).*

*Die Evidenz für eine Erhöhung des KHK-Risikos durch trans-Fettsäuren insgesamt wird in der primären Prävention als **wahrscheinlich** bewertet (s. 9.3.2.5).*

*Für eine unterschiedliche Wirkung von trans-Fettsäuren aus bearbeiteten Pflanzenfetten und aus Fetten von Wiederkäuern auf das KHK-Risiko ist die Evidenz **unzureichend** (s. 9.3.2.5).*

*Mit **möglicher** Evidenz besteht beim Gesunden kein Zusammenhang zwischen der Cholesterolfzufuhr und dem KHK-Risiko (s. 9.3.2.6).*

## 9.6 Forschungsbedarf

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

SFA haben einen negativen Einfluss auf das Lipoproteinprofil im Plasma und erhöhen im Vergleich zu PUFA das Koronarrisiko. Der ungünstige Einfluss von SFA auf das Koronarrisiko ist jedoch in Kohorten- und Interventionsstudien nicht immer einheitlich signifikant. Studien an Frauen sind deutlich unterrepräsentiert. Über den Einfluss von geradzahigen SFA auf das KHK-Risiko hinaus ist der der ungeradzahigen und verzweigt-kettigen SFA als Minorkomponenten noch weitgehend unbekannt. Ihre Wirkungen sollten auch im Kontext unterschiedlicher Nahrungsquellen zur Berücksichtigung von Matrixeffekten (de Oliveira Otto et al. 2012) untersucht werden.

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.

PUFA insgesamt sollten nicht mehr Gegenstand von Untersuchungen sein, da eine solche Fettsäurengруппierung zu schlecht charakterisiert ist und nicht mehr den heutigen Kenntnissen um die differenzierten Wirkungen von n-3 und n-6 Fettsäuren gerecht werden kann.

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 wahrscheinliche Evidenz, dass der Austausch eines Teils der SFA durch eine Mischung von n-6 und n-3 Fettsäuren koronarprotektiv wirkt, dabei ist aber über die notwendigen absoluten Mengen und das Verhältnis dieser beiden PUFA-Arten zu wenig bekannt.

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 derer langkettiger n-3 Fettsäuren, notwendig.

Der Konversionsfaktor von ALA zu den langkettigen n-3 Fettsäuren (EPA und DHA) und darauf einwirkende Einflussfaktoren, z. B. das Verhältnis von LA zu ALA oder die gleichzeitige Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren in der Nahrung, sind nicht ausreichend charakterisiert.

Auch die Aussagekraft der Konzentration von n-6 und n-3 Fettsäuren im Plasma oder in Geweben als Biomarker für das Koronarrisiko (z. B. Omega-3 Index; Harris 2010) sollte in klinischen und epidemiologischen Untersuchungen noch weiter untermauert werden.

Es besteht wahrscheinliche Evidenz, dass langkettige n-3 Fettsäuren (EPA und DHA) im Fisch und als Supplement in der primären Prävention die Koronar- und Gesamtmortalität senken. Es ist aber noch nicht geklärt, ob zwischen der Wirksamkeit von Fisch und isolierten langkettigen n-3 Fettsäuren, z. B. als Äthylester, Unterschiede bestehen. In den vorliegenden Studien mit Fisch findet man nur unzureichende Angaben über Art und Zubereitung der verwendeten Fische 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.

Für die atherogene Wirkung von trans-Fettsäuren als Fettsäuregruppe insgesamt besteht eine wahrscheinliche 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.

Die vermehrte Zufuhr von Cholesterol mit der Nahrung erhöht nach den bisherigen Befunden mit möglicher Evidenz das Risiko für eine KHK nicht, dennoch sollten wegen der vom Verzehr von Eiern bekannten Hinweise auf eine mögliche Erhöhung der Gesamtmortalität weitere Beobachtungsstudien zum Einfluss der Cholesterolzufuhr auf das KHK-Risiko durchgeführt werden.

### 9.7 Literatur

Ahrens EH Jr, Hirsch J, Peterson ML et al.: Symposium on significance of lowered cholesterol levels. *JAMA* 170 (1959) 2198–2203

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* 346 (2002) 1113–1118

Allison MA, Criqui MH, Wright CM: Patterns and risk factors for systemic calcified atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24 (2004) 331–336

Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL et al.: Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: cohort follow up study in the United States. *BMJ* 313 (1996) 84–90

Bendsen NT, Christensen R, Bartels EM et al.: Consumption of industrial and ruminant trans fatty acids and risk of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 65 (2011) 773–783

- Bilato C: n-3 fatty acids and cardiovascular disease: the story is not over yet. *Aging Clin Exp Res* 25 (2013) 357–363
- 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* 134 (2004) 919–922
- Brown AA, Hu FB: Dietary modulation of endothelial function: implications for cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 73 (2001) 673–686
- Brox J, Olausson K, Osterud B et al.: A long-term seal- and cod-liver-oil supplementation in hypercholesterolemic subjects. *Lipids* 36 (2001) 7–13
- Bucher HC, Hengstler P, Schindler C et al.: n-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 112 (2002) 298–304
- Calder PC: Very long chain omega-3 (n-3) fatty acids and human health. *Eur J Lipid Sci Technol* 116 (2014) 1280–1300
- Casula M, Soranna D, Catapano AL et al.: Long-term effect of high dose omega-3 fatty acid supplementation for secondary prevention of cardiovascular outcomes: A meta-analysis of randomized, placebo controlled trials [corrected]. *Atheroscler Suppl* 14 (2013) 243–215
- Chen Q, Cheng LQ, Xiao TH et al.: Effects of omega-3 fatty acid for sudden cardiac death prevention in patients with cardiovascular disease: a contemporary meta-analysis of randomized, controlled trials. *Cardiovasc Drugs Ther* 25 (2011) 259–265
- Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S et al.: Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 160 (2014) 398–408
- Clarke R, Frost C, Collins R et al.: Dietary lipids and blood cholesterol: quantitative meta-analysis of metabolic ward studies. *BMJ* 11 (1997) 112–117
- Clarke SD: Polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription: a molecular mechanism to improve the metabolic syndrome. *J Nutr* 131 (2001) 1129–1132
- Dawczynski C, Kleber ME, März W et al.: Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk. *Ann Intern Med* 161 (2014) 453–454
- De Caterina R, Liao JK, Libby P: Fatty acid modulation of endothelial activation. *Am J Clin Nutr* 71, Suppl 1 (2000) S213–S223
- Deckelbaum RJ, Calder PC: Different outcomes for omega-3 heart trials: why? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 15 (2012) 97–98
- de Goede J, Verschuren WM, Boer JM et al.: n-6 and n-3 fatty acid cholesteryl esters in relation to fatal CHD in a Dutch adult population: a nested case-control study and meta-analysis. *PLoS One* 8 (2013) doi: 10.1371/journal.pone.0059408
- Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Lopez-Miranda J et al.: Long chain omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a systematic review. *Br J Nutr* 107, Suppl 2 (2012) S201–S213
- 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 (Hrsg.): *Omega-6/omega-3 essential fatty acid ratio: The scientific evidence*. World Rev Nutr Diet. Karger, Basel, 92. Auflage (2003) 57–73
- de Oliveira Otto MC, Mozaffarian D, Kromhout D et al.: Dietary intake of saturated fat by food source and incident cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Clin Nutr* 96 (2012) 397–404
- Djoussé L, Gaziano JM: Egg consumption in relation to cardiovascular disease and mortality: the Physicians' Health Study. *Am J Clin Nutr* 87 (2008) 964–969
- Dyerberg J, Bang HO, Hjorne N: Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am J Clin Nutr* 28 (1975) 958–966
- Einvik G, Klemsdal TO, Sandvik L et al.: A randomized clinical trial on n-3 polyunsaturated fatty acids supplementation and all-cause mortality in elderly men at high cardiovascular risk. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 17 (2010) 588–592

- 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* 320 (1989) 265–271
- 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* 49 (1996) 211–216
- Eussen SR, Geleijnse JM, Giltay EJ et al.: Effects of n-3 fatty acids on major cardiovascular events in statin users and non-users with a history of myocardial infarction. *Eur Heart J* 33 (2012) 1582–1588
- Farvid MS, Ding M, Pan A et al.: Dietary linoleic acid and risk of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation* 130 (2014) 1568–1578
- Filion KB, El Khoury F, Bielinski M et al.: Omega-3 fatty acids in high-risk cardiovascular patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 10 (2010) doi: 10.1186/1471-2261-10-24
- Fuentes F, Lopez-Miranda J, Sanchez E et al.: Mediterranean and low-fat diets improve endothelial function in hypercholesterolemic men. *Ann Intern Med* 134 (2001) 1115–1119
- Galli C, Brenna JT: Omega-3 fatty acid supplementation and cardiovascular disease events. *JAMA* 309 (2013) 28–29
- Harris WS: n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 65, Suppl 5 (1997) S1645–S1654
- Harris WS: The omega-3 index: clinical utility for therapeutic intervention. *Curr Cardiol Rep* 12 (2010) 503–508
- 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* 360 (2002) 23–33
- Hooper L, Thompson RL, Harrison RA et al.: Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 332 (2006) 752–760
- Hooper L, Summerbell CD, Thompson R et al.: Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 5 (2012) doi: 10.1002/14651858.CD002137.pub3.
- 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* 295 (2006) 655–666
- Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE et al.: Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 337 (1997) 1491–1499
- Hu FB, Manson JE: Omega-3 fatty acids and secondary prevention of cardiovascular disease – is it just a fish tale?: comment on “Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease”. *Arch Intern Med* 172 (2012) 694–696
- Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL et al.: Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr* 89 (2009) 1425–143
- Jakobsen MU, Dethlefsen C, Joensen AM et al.: Intake of carbohydrates compared with intake of saturated fatty acids and risk of myocardial infarction: importance of the glycemic index. *Am J Clin Nutr* 91 (2010) 1764–1768
- Jump DB, Clarke SD: Regulation of gene expression by dietary fat. *Annu Rev Nutr* 19 (1999) 63–90
- Kaminski WE, Jendraschak E, Kiefl R et al.: Dietary omega-3 fatty acids lower levels of platelet-derived growth factor mRNA in human mononuclear cells. *Blood* 81 (1993) 1871–1879
- Katsiki N, Manes C: Is there a role for supplemented antioxidants in the prevention of atherosclerosis? *Clin Nutr* 28 (2009) 3–9
- Keys A: Coronary heart disease in seven countries. 1970. *Nutrition* 13 (1997) 250–252

- Khot UN, Khot MB, Bajzer CT et al.: Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 290 (2003) 898–904.
- Kotwal S, Jun M, Sullivan D et al.: Omega 3 Fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 5 (2012) 808–818
- Kris-Etherton PM: Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 100 (1999) 1253–1258
- 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* 119 (1984) 733–741
- Kromhout D, Menotti A, Bloemberg B et al.: Dietary saturated and trans fatty acids and cholesterol and 25-year mortality from coronary heart disease: the Seven Countries Study. *Prev Med* 24 (1995) 308–315
- 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* 312 (1985) 811–818
- Kwak SM, Myung SK, Lee YJ et al.: Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 172 (2012) 686–694
- Leaf A, Kang JX, Xiao YF et al.: Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. *Circulation* 107 (2003) 2646–2652
- Lefevre M, Kris-Etheron PM, Zhao G et al.: Dietary fatty acids, hemostasis, and cardiovascular disease risk. *J Am Diet Assoc* 104 (2004) 410–419
- 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* 77 (2003) 319–325
- León H, Shibata MC, Sivakumaran S et al.: Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review. *BMJ* 337 (2009) doi: 10.1136/bmj.a2931
- Lewis EJ: Omega-3 fatty acid supplementation and cardiovascular disease events. *JAMA* 309 (2013) 27
- Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M et al.: Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 114 (2006) 82–96
- Linsel-Nitschke P, Götz A, Erdmann J et al.: Lifelong reduction of LDL-cholesterol related to a common variant in the LDL-receptor gene decreases the risk of coronary artery disease – a Mendelian randomisation study. *PLoS One* 3 (2008) doi: 10.1371/journal.pone.0002986
- Malaguarrera M, Restuccia N, Di Fazio I et al.: Fish oil treatment of interferon-alpha-induced dyslipidaemia: study in patients with chronic hepatitis C. *Biodrugs* 11 (1999) 285–291
- Marik PE, Varon J: Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review. *Clin Cardiol* 32 (2009) 365–372
- Markus RA, Mack WJ, Azen SP et al.: Influence of lifestyle modification on atherosclerotic progression determined by ultrasonographic change in the common carotid intima-media thickness. *Am J Clin Nutr* 65 (1997) 1000–1004
- McGee DL, Reed DM, Yano K et al.: Ten-year incidence of coronary heart disease in the Honolulu Heart Program: relationship to nutrient intake. *Am J Epidemiol* 119 (1984) 667–676
- Mensink RP, Katan MB: Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* 12 (1992) 911–919
- Mente A, de Koning L, Shannon HS et al.: A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 169 (2009) 659–669
- Miettinen M, Turpeinen O, Karvonen MJ et al.: Dietary prevention of coronary heart disease in women: The Finnish mental hospital study. *Int J Epidemiol* 12 (1983) 17–25

- Morris JN, Marr JW, Clayton DG: Diet and heart: a postscript. *BMJ* 2 (1977) 1307–1314
- Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ et al.: Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *J Am Coll Cardiol* 43 (2004) 900–921
- Mozaffarian D, Rimm EB: Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA* 296 (2006) 1885–1899
- Mozaffarian D, Aro A, Willett WC: Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr* 63, Suppl 2 (2009) S5–S21
- Mozaffarian D, Clarke R: Quantitative effects on cardiovascular risk factors and coronary heart disease risk of replacing partially hydrogenated vegetable oils with other fats and oils. *Eur J Clin Nutr* 63, Suppl 2 (2009) S22–S33
- Mozaffarian D, Micha R, Wallace S: Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 23 (2010) doi: 10.1371/journal.pmed.1000252.
- Mozaffarian D, Lemaitre RN, King IB et al.: Plasma phospholipid long-chain  $\omega$ -3 fatty acids and total and cause-specific mortality in older adults: a cohort study. *Ann Intern Med* 158 (2013) 515–525
- Musa-Veloso K, Binns MA, Kocenas A et al.: Impact of low v. moderate intakes of long-chain n-3 fatty acids on risk of coronary heart disease. *Br J Nutr* 106 (2011) 1129–1141
- Natvig H, Borchgrevink CF, Dedichen J et al.: 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* 105 (1968) 1–20
- Nestel PJ, Pomeroy SE, Sasahara T et al.: 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* 7 (1997) 1163–1170
- Nestel PJ: Fish oil and cardiovascular disease: lipids and arterial function. *Am J Clin Nutr* 71, Suppl 1 (2000) S228–S231
- ORIGIN Trial Investigators, Bosch J, Gerstein HC et al.: n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* 367 (2012) 309–318
- Ozkanlar S, Akcay F: Antioxidant vitamins in atherosclerosis – animal experiments and clinical studies. *Adv Clin Exp Med* 21 (2012) 115–123
- Pan A, Chen M, Chowdhury R et al.:  $\alpha$ -Linolenic acid and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 96 (2012) 1262–1273
- 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* 106 (2002) 388–391
- Perk J, De Backer G, Gohlke H et al.: European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The fifth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 33 (2012) 1635–1701
- Pietinen P, Ascherio A, Korhonen P et al.: 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* 145 (1997) 876–887
- Posner BM, Cobb JL, Belanger AJ et al.: Dietary lipid predictors of coronary heart disease in men. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 151 (1991) 1181–1187
- Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G et al.: Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 370 (2007) 1829–1839
- Ramsden CE, Hibbeln JR, Majchrzak SF et al.: n-6 fatty acid-specific and mixed polyunsaturate dietary interventions have different effects on CHD risk: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 104 (2010) 1586–1600



- Ramsden CE, Zamora D, Leelarthaepin B et al.: Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of coronary heart disease and death: evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis. *BMJ* 346 (2013) doi: 10.1136/bmj.e8707
- Redberg RF, Benjamin EJ, Bittner V et al.: AHA/ACCF [corrected] 2009 performance measures for primary prevention of cardiovascular disease in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on performance measures (writing committee to develop performance measures for primary prevention of cardiovascular disease): developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; and Preventive Cardiovascular Nurses Association: endorsed by the American College of Preventive Medicine, American College of Sports Medicine, and Society for Women's Health Research. *Circulation* 120 (2009) 1296–1336
- Rexrode KM, Manson JE: Antioxidants and coronary heart disease: observational studies. *J Cardio-vasc Risk* 3 (1996) 363–367
- Risk and Prevention Study Collaborative Group, Roncaglioni MC, Tombesi M et al.: n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 368 (2013) 1800–1808
- Rissanen T, Voutilainen S, Nyyssonen K et al.: 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* 102 (2000) 2677–2679
- Rizos EC, Ntzani EE, Bika E et al.: Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 308 (2012) 1024–1033
- RKI (Robert Koch-Institut) (Hrsg): Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2010«. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin (2012)
- 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* 27 (1992) 533–538
- Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA et al.: The pathogenesis of atherosclerosis: an overview. *Clin Cardiol* 14, Suppl 1 (1991) S1–S16
- Schwingshackl L, Hoffmann G: Monounsaturated fatty acids, olive oil and health status: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Lipids Health Dis* 13 (2014) doi: 10.1186/1476-511X-13-154
- 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* 304 (1981) 65–70
- Shekelle RB, Stamler J: Dietary cholesterol and ischaemic heart disease. *Lancet* 27 (1989) 1177–1179
- Shin JY, Xun P, Nakamura Y et al.: Egg consumption in relation to risk of cardiovascular disease and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 98 (2013) 146–159
- 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* 63 (2000) 119–121
- Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB et al.: Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 91 (2010) 535–546
- Skeaff CM, Miller J: Dietary fat and coronary heart disease: summary of evidence from prospective cohort and randomised controlled trials. *Ann Nutr Metab* 55 (2009) 173–201
- Spence JD, Jenkins DJ, Davignon J: Dietary cholesterol and egg yolks: not for patients at risk of vascular disease. *Can J Cardiol* 26 (2010) 336–339
- Stamler J, Shekelle R: Dietary cholesterol and human coronary heart disease. The epidemiologic evidence. *Arch Pathol Lab Med* 112 (1988) 1032–1040
- Statistisches Bundesamt: Gesundheit – Todesursachen in Deutschland 2013. Fachserie 12, Reihe 4. Wiesbaden (2014)

- Studer M, Briel M, Leimenstoll B et al.: Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Intern Med* 165 (2005) 725–730
- Temme EH, Mensink RP, Hornstra G: Effects of diets enriched in lauric, palmitic or oleic acids on blood coagulation and fibrinolysis. *Thromb Haemost* 81 (1999) 259–263
- Terano T, Hirai A, Hamazaki T et al.: Effect of oral administration of highly purified eicosapentaenoic acid on platelet function, blood viscosity and red cell deformability in healthy human subjects. *Atherosclerosis* 46 (1983) 321–331
- 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* 361 (2003) 477–485
- Thomson MJ, Puntmann V, Kaski JC: Atherosclerosis and oxidant stress: the end of the road for antioxidant vitamin treatment? *Cardiovasc Drugs Ther* 21 (2007) 195–210
- Trikalinos TA, Lee J, Moorthy D et al.: Effects of eicosapentanoic acid and docosahexanoic acid on mortality across diverse settings: systematic review and meta-analysis of randomized trials and prospective cohorts: nutritional research series, Vol 4. AHRQ Technical Reviews (2012)
- Turpeinen O: Effect of cholesterol-lowering diet on mortality from coronary heart disease and other causes. *Circulation* 59 (1979) 1–7
- Van Horn L, McCoin M, Kris-Etherton PM et al.: The evidence for dietary prevention and treatment of cardiovascular disease. *J Am Diet Assoc* 108 (2008) 287–331
- Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK et al.: Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 361 (2003) 2017–2023
- 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* 73 (2001) 885–891
- Wen YT, Dai JH, Gao Q: Effects of omega-3 fatty acid on major cardiovascular events and mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 24 (2014) 470–475
- WHO (World Health Organisation): Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. WHO Technical Report Series 916 (2003)
- Wijendran V, Hayes KC: Dietary n-6 and n-3 fatty acid balance and cardiovascular health. *Annu Rev Nutr* 24 (2004) 597–615
- Willett WC, Stampfer MJ, Sacks FM: Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk. *Ann Intern Med* 161 (2014) 453
- Wolfram G: Was sind und wie wirken  $\omega$ -3-Fettsäuren? Struktur, Stoffwechsel und Wirkungsmechanismen von  $\omega$ -3-Fettsäuren in der Prävention kardiovaskulärer Krankheiten. *Ernährungs-Umschau* 44 (1997) S36–S41
- Wolfram G: Ernährungstherapie. In: Schwandt P, Parhofer KG (Hrsg.): *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen*. Schattauer Verlag, Stuttgart, 3. Auflage (2007) 656–716
- Woodcock BE, Smith E, Lambert WH et al.: Beneficial effect of fish oil on blood viscosity in peripheral vascular disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 288 (1984) 592–594
- Woodward M, Tunstall-Pedoe H, Batty GD et al.: The prognostic value of adipose tissue fatty acids for incident cardiovascular disease: results from 3944 subjects in the Scottish Heart Health Extended Cohort Study. *Eur Heart J* 32 (2011) 1416–1423
- Yokoyama M, Origasa H, Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators et al.: Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 369 (2007) 1090–1098

## 10 Fettzufuhr und Prävention des Schlaganfalls

S. Ellinger und P. Stehle

### 10.1 Einleitung

In Deutschland starben im Jahr 2010 18 962 Männer und 30 213 Frauen an einem Schlaganfall (ICD-10: I60, I61, I63, I64<sup>1</sup>); mit ca. 6 % aller Todesfälle ist diese Krankheit damit die dritthäufigste Todesursache nach Herz-Kreislauf-Krankheiten (ohne Schlaganfall) und bösartigen Neubildungen (Statistisches Bundesamt 2011).

Auch weltweit zählt der Schlaganfall zu den 10 häufigsten Todesursachen. Die jährliche Mortalitätsrate, adjustiert nach Alter und Geschlecht, ist in Ländern mit hohem Einkommen am niedrigsten (Europa ohne Länder des früheren Ostblocks, USA: 24,5 bis 50 Fälle/100 000 Einwohner) und in Ländern mit geringem und mittlerem Einkommen am höchsten (Osteuropa, Asien, Zentralafrika: 151 bis 251 Fälle/100 000 Einwohner) (Johnston et al. 2009). Mit der steigenden Lebenserwartung wird in Ländern mit geringen und mittleren Einkommen die Schlaganfallmortalität weiter zunehmen, sodass weltweit eine Schlaganfall-Mortalitätsrate von 89/100 000 im Jahr 2005 auf 98/100 000 im Jahr 2030 prognostiziert wird (Strong et al. 2007).

Die Lebenszeitprävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen in Deutschland liegt laut „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS1) in der Altersgruppe der 40- bis 79-Jährigen derzeit bei 2,9 %. Im Vergleich mit Daten des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 ist die altersadjustierte Lebenszeitprävalenz (2,4 %) bei beiden Geschlechtern im Durchschnitt um 0,3 % gestiegen. Nicht erfasst wurden bei DEGS1 die über 75-Jährigen, Personen in Pflegeeinrichtungen sowie letale Schlaganfälle, sodass die Prävalenz des Schlaganfalls in der Gesamtbevölkerung geringfügig unterschätzt wird (Busch et al. 2013).

Die Inzidenz des Schlaganfalls in Deutschland wird derzeit, basierend auf unterschiedlichen Primärdatenquellen (u. a. Erlanger Schlaganfallregister, Bundes-Gesundheitssurvey), auf 200 000 bis 250 000 pro Jahr geschätzt (Günster 2011). In osteuropäischen Ländern ist die Schlaganfallinzidenz doppelt so hoch wie in südeuropäischen Ländern (European Registers of Stroke Investigators 2009). Da die Schlaganfallrate mit dem Lebensalter ansteigt, wird nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) die Zahl der Schlaganfälle in der Europäischen Union, bedingt durch den demografischen Wandel, von ca. 1,1 Mio pro Jahr im Jahr 2000 auf mehr als 1,5 Mio pro Jahr im Jahr 2025 ansteigen (Truelsen et al. 2006).

Der ischämische Schlaganfall (Hirninfrakt) wird durch einen Verschluss von Hirnarterien ausgelöst, entweder durch autochthone Thrombosen oder kardiale Embolien. Der hämorrhagische Schlaganfall (Hirnblutung, zerebrale Blutung) entsteht durch Ruptur eines arteriosklerotisch veränderten Hirngefäßes. Seltene Ursachen sind subarachnoidale Blutungen, die durch

---

<sup>1</sup> I60: Subarachnoidalblutung, I61: Intrazerebrale Blutung, I63: Hirninfrakt, I64: Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet

Ruptur eines Aneurysmas oder durch Malformationen von Gefäßen im Subarachnoidalraum entstehen (Diener & Dichgans 2000).

In Europa sind 81,7 % aller Schlaganfälle auf einen Hirninfarkt, 12,4 % auf eine Hirnblutung, 2,9 % auf subarachnoidale Blutungen und 3,0 % auf andere Formen zurückzuführen (European Registers of Stroke Investigators 2009). Vergleichbar ist die Häufigkeit der verschiedenen Schlaganfalltypen in den USA (86 % ischämische Schlaganfälle, 11 % Hirnblutungen, 3 % subarachnoidale Blutungen) (Rosamond et al. 2008). In Japan ist der Anteil der ischämischen Schlaganfälle mit 56 % aller Schlaganfälle weitaus geringer, während Hirnblutungen (27 %) und subarachnoidale Blutungen (17 %) einen höheren Anteil haben als in Europa und den USA (Suzuki et al. 2011).

### 10.2 Personen mit einem erhöhten Risiko für einen Schlaganfall

Das altersadjustierte Schlaganfallrisiko ist bei Männern höher als bei Frauen; bei beiden Geschlechtern steigt das Risiko mit zunehmendem Alter an. Rasse bzw. ethnische Zugehörigkeit können ebenfalls das altersadjustierte Schlaganfallrisiko beeinflussen: bei Schwarzen, Hispanics und Indios ist das Risiko höher als bei Weißen. Weitere nicht beeinflussbare Risikofaktoren für einen Schlaganfall sind genetische Faktoren (Goldstein et al. 2011).

Zu den beeinflussbaren Risikofaktoren für den Schlaganfall zählen Rauchen, Bewegungsmangel, Übergewicht, metabolische Krankheiten (Diabetes mellitus, Hypercholesterolämie), Hypertonie sowie die Einnahme oraler Kontrazeptiva und die postmenopausale Hormonersatztherapie (Graham et al. 2007, Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2008). Nach Einschätzung verschiedener europäischer Fachgesellschaften stellen übermäßiger Alkoholkonsum und atherosklerotische Veränderungen von extrakraniellen Gefäßen weitere Risikofaktoren für den Schlaganfall dar (Graham et al. 2007). Auch der Verzehr bestimmter Lebensmittelgruppen scheint das Schlaganfallrisiko zu beeinflussen: Während ein hoher Gemüse-, Obst- und Fischkonsum das Schlaganfallrisiko senkt, ist der Konsum von rotem Fleisch, Innereien und Eiern sowie von Schmalz mit einem erhöhten Risiko assoziiert (O'Donnell et al. 2010, Boeing et al. 2012).

Eine erhöhte Serumcholesterolkonzentration war in den meisten Studien mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko assoziiert, insbesondere mit dem Risiko für einen ischämischen Schlaganfall. Niedrige Serumcholesterolkonzentrationen – je nach Studie Werte < 178 mg/dl bzw. < 160 mg/dl Gesamtcholesterol bzw. < 140 mg/dl LDL-Cholesterol – könnten jedoch das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall erhöhen (Goldstein et al. 2011). Eine Studie in Japan zeigte, dass eine Cholesterolkonzentration < 160 mg/dl nur bei gleichzeitig erhöhtem Blutdruck das Risiko für den hämorrhagischen Schlaganfall steigerte (Suzuki et al. 2011).

### 10.3 Bedeutung der Fettzufuhr für das Schlaganfallrisiko

#### 10.3.1 Wirkungsmechanismen von Fett/Fettsäuren mit potenzieller Relevanz für einen Schlaganfall

Ungesättigte Fettsäuren erhöhen, gesättigte Fettsäuren reduzieren die Fluidität von Zellmembranen; parallel dazu erhöht bzw. erniedrigt sich die LDL-Rezeptor vermittelte Endozytose (Kuo et al. 1990). Dieser Zusammenhang zwischen Fluidität und Rezeptoraktivität kann die Abnahme der LDL-Cholesterolkonzentration im Serum nach Austausch von gesättigten durch einfach und mehrfach ungesättigte Fettsäuren in der Ernährung erklären (Sacks & Katan 2002). Eine Senkung der LDL-Cholesterolkonzentration reduziert generell das atherogene Risiko und damit auch das Risiko für den ischämischen Schlaganfall. Besonders durch den Einbau der langkettigen n-3 Fettsäuren Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) aus marinen Quellen steigt die Fluidität der Zellmembran (Stillwell & Wassall 2003, Valentine & Valentine 2004).

EPA und DHA haben weitere funktionelle Eigenschaften: Sie erhöhen die Synthese des blutdrucksenkenden Metaboliten Stickstoffmonoxid und hemmen kompetitiv die Synthese von vasokonstriktiven, prothrombotisch und proinflammatorisch wirksamen Eicosanoiden aus der n-6 C20-Fettsäure Arachidonsäure (Calder 2002). Ferner hemmen EPA und DHA das Angiotensin-Converting-Enzym, die Natrium-Kalium-ATPase und den Natrium-Calcium-Austausch, wodurch ebenfalls blutdrucksenkende Effekte begünstigt werden (Poudyal et al. 2011). Damit könnte eine erhöhte Zufuhr von EPA und DHA den Blutdruck senken, Gerinnung und Entzündung hemmen und infolgedessen atherosklerotischen Veränderungen, die v. a. an der Pathogenese des ischämischen Schlaganfalls beteiligt sind, entgegenwirken. EPA und DHA modulieren die Aktivität von spannungsgesteuerten Natrium- und Calciumkanälen im Herzmuskel, die für die Regulation der Herztätigkeit und -autonomie von Bedeutung sind. Dies könnte vor Herzrhythmusstörungen schützen (Mozaffarian & Rimm 2006, Chan & Cho 2009), welche das Risiko für den ischämischen Schlaganfall erhöhen. EPA und DHA sind Vorstufen von Lipoxinen, Resolvinen und Protektinen, die ebenfalls die Inflammation dämpfen, den Gefäßtonus reduzieren und damit den Blutdruck senken (Cabo et al. 2012).

Durch die verminderte Thrombozytenaggregation und die Reduktion von Plasma-Fibrinogen könnten n-3 Fettsäuren den hämorrhagischen Schlaganfall begünstigen. Es ist denkbar, dass eine hohe Zufuhr von n-3 Fettsäuren zwar das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall reduziert, aber das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall erhöht. Daher wird zur Ableitung von Empfehlungen eine differenzierte Betrachtung nach Schlaganfallformen gefordert (Feigin et al. 2002, He et al. 2002, He et al. 2003, Skerrett & Hennekens 2003, He et al. 2004).

Der vor allem in pflanzlichen Produkten vorkommenden  $\alpha$ -Linolensäure (ALA) wird eine kardiovaskuläre Schutzfunktion beigemessen: Änderungen der Membranstruktur hemmen den intrazellulären Calciumeinstrom, wodurch Arrhythmien vorgebeugt wird. Durch

endogene Synthese von EPA aus ALA kann eine gesteigerte Zufuhr von ALA die Eicosanoidsynthese in günstiger Weise modulieren (Lanzmann-Petithory 2001).

trans-Fettsäuren begünstigen einen Anstieg der LDL-Cholesterolkonzentration und des Verhältnisses von Gesamt- zu HDL-Cholesterol im Serum. Durch die dichte Packung der trans-Fettsäuren in der Zellmembran, bedingt durch ihre geradlinige Struktur und die hohe Affinität der trans-Fettsäuren zu Cholesterol und der damit verbundenen Cholesterolanreicherung in der Zellmembran, wird die Membranfluidität reduziert. Dadurch wird die Aktivität membranständiger Rezeptoren vermindert, die in die Regulation der Cholesterolhomöostase involviert sind. Darüber hinaus begünstigen trans-Fettsäuren proinflammatorische Effekte und Störungen der Endothelfunktion. Somit wird den trans-Fettsäuren eine proatherogene Wirkung beigemessen (Ganguly & Pierce 2012).

### 10.3.2 Quantität und Qualität der Zufuhr von Nahrungsfett und -fettsäuren und primäre Prävention des Schlaganfalls

#### 10.3.2.1 Gesamtfett

Im Rahmen des *Women's Health Initiative Dietary Modification Trial*, einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Interventionsstudie (RCT) zur Primärprävention des Schlaganfalls bei postmenopausalen Frauen (n = 48 835), führte eine Reduktion der Fettzufuhr von 37,8 En% auf 28,8 En%, die mit einer Steigerung des Konsums von Obst und Gemüse (+ 1,1 Portionen pro Tag) sowie von Getreide (+ 0,5 Portionen pro Tag) und einer Steigerung der Ballaststoffzufuhr (+ 2,4 g pro Tag) verbunden war, nach einem durchschnittlichen Follow-up von 8,1 Jahren nicht zu Unterschieden in der Schlaganfallinzidenz im Vergleich zur Kontrollgruppe. Auch das Risiko für den ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfall wurde nicht beeinflusst (Howard et al. 2006, EK Ib).

Die Meta-Analyse von Hooper et al. (2012, EK Ia) schließt 4 RCTs ein, die die Wirkung einer reduzierten Fettzufuhr (< 30 En%), verbunden mit einer reduzierten Zufuhr von SFA, bei 49 246 Teilnehmenden aus den USA und Neuseeland auf das Schlaganfallrisiko in der Primärprävention im Vergleich zu Teilnehmenden mit üblicher Ernährung untersuchten. Hierbei handelte es sich um gesunde Personen sowie um Personen mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko. Es zeigte sich, dass das Schlaganfallrisiko zwischen Interventions- und Kontrollgruppen nicht verschieden war.

Die Beziehung zwischen der Gesamtfettzufuhr und dem Schlaganfallrisiko wurde zudem in 14 Kohortenstudien untersucht, an denen 832 bis 85 764 Personen teilnahmen. Das Follow-up lag bei 5,5 bis 20 Jahren.

Zwei Studien beobachteten eine inverse Assoziation zwischen der Fettzufuhr und dem Schlaganfallrisiko: Bei McGee et al. (1985, EK IIb) nahm mit steigendem Fettanteil (25 En% bis 45 En%) die altersadjustierte Schlaganfallmortalität bei Männern japanischer Herkunft, die in Hawaii leben, ab. In der *Framingham Heart Study* sank mit steigendem Fettanteil (26 En% bis 51 En%) die altersadjustierte kumulative Inzidenzrate für den Schlaganfall (Gillman et al. 1997, EK IIb).

Bei den übrigen Kohortenstudien, die Männer japanischer Herkunft in Hawaii (Kagan et al. 1985, Reed 1990, EK IIb) sowie Kohorten in Japan (Seino et al. 1997, Sauvaget et al. 2004, EK IIb), den USA (Iso et al. 2001, He et al. 2003, Boden-Albala et al. 2009, EK IIb), Schweden (Lapidus et al. 1986, Leosdottir et al. 2007, Larsson et al. 2012a, EK IIb) und im Vereinigten Königreich (Atkinson et al. 2011, EK IIb) untersuchten, wurden keine Zusammenhänge zwischen der Gesamtfettzufuhr und dem Risiko für einen Schlaganfall insgesamt (Kagan et al. 1985, Lapidus et al. 1986, Iso et al. 2001, Atkinson et al. 2011, Larsson et al. 2012a, EK IIb) sowie dem Risiko für den ischämischen (Kagan et al. 1985, Reed 1990, Seino et al. 1997, Iso et al. 2001, He et al. 2003, Sauvaget et al. 2004, Leosdottir et al. 2007, Boden-Albala et al. 2009, Larsson et al. 2012a, EK IIb) und hämorrhagischen (Kagan et al. 1985, Reed 1990, Gillman et al. 1997, Iso et al. 2001, He et al. 2003, Iso et al. 2003, Larsson et al. 2012a, EK IIb) Schlaganfall festgestellt.

*Es gibt eine **wahrscheinliche** Evidenz dafür, dass die Zufuhr von Gesamtfett das Risiko für den ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfall nicht beeinflusst.*

### 10.3.2.2 Gesättigte Fettsäuren

Hooper et al. (2012, EK Ia) untersuchten in einer Meta-Analyse von 4 Interventionsstudien mit insgesamt 10 315 Teilnehmenden die Wirkung einer fettmodifizierten Ernährung, bei der SFA (tierische Fette) durch MUFA und PUFA (pflanzliche Fette) sowie durch kohlenhydrathaltige Lebensmittel ausgetauscht wurden im Vergleich zu einer Kost mit einem höheren Anteil von SFA sowie einem geringeren Anteil von MUFA und PUFA. Die Ergebnisse zeigten, dass die Intervention keinen Effekt auf das Schlaganfallrisiko hatte.

Eine im Jahr 2010 publizierte Meta-Analyse von Kohortenstudien (Siri-Tarino et al. 2010, EK IIa) schloss in die Auswertung die Ergebnisse von 8 Kohortenstudien aus unterschiedlichen Regionen (USA, Japan, Israel, Schweden) ein. Aufgrund der Heterogenität zwischen den einzelnen Studien basierte die Meta-Analyse auf dem *Random-Effect-Model*, dem die Annahme zugrunde liegt, dass Unterschiede zwischen den Studien zufällig sind. Eine Beziehung zwischen der Zufuhr von SFA und dem Schlaganfallrisiko wurde nicht nachgewiesen. Auch nach Ausschluss von Studien mit der Zielgröße „hämorrhagischer Schlaganfall“ und nach Ausschluss von 2 Studien aus Japan, bei denen die Zufuhr von SFA im Vergleich zu den übrigen Studien extrem gering war, wurde kein Zusammenhang festgestellt.

Kohortenstudien, die in der o. g. Meta-Analyse nicht berücksichtigt wurden, zeigten in der Mehrzahl keinen Zusammenhang zwischen der Zufuhr von SFA und dem Risiko für einen Schlaganfall insgesamt (Atkinson et al. 2011, Larsson et al. 2012a, EK IIb) sowie dem ischämischen (Seino et al. 1997, Boden-Albala et al. 2009, Larsson et al. 2012a, EK IIb) und dem hämorrhagischen Schlaganfall (Takeya et al. 1984, Larsson et al. 2012a, EK IIb). Lediglich 2 Studien wiesen eine inverse Beziehung zwischen der Zufuhr von SFA und dem Schlaganfallrisiko nach: die Studie von Takeya et al. (1984, EK IIb) für die in Japan lebende Kohorte in Hinblick auf den ischämischen Schlaganfall und die Studie von Yamagishi et al.



(2010, EK IIb) für die Gesamtheit aller Schlaganfälle sowie für den ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfall.

*Die zugrunde liegenden Studien liefern eine **wahrscheinliche** Evidenz dafür, dass die Zufuhr von SFA das Schlaganfallrisiko nicht beeinflusst.*

### 10.3.2.3 Einfach ungesättigte Fettsäuren

Zur Beziehung zwischen der Zufuhr von MUFA und dem Schlaganfallrisiko liegt 1 Meta-Analyse von *Schwingshackl & Hoffmann* (2014, EK IIa) vor, die 9 Kohortenstudien umfasst (Gillman et al. 1997, Iso et al. 2001, Iso et al. 2003, He et al. 2003, Sauvaget et al. 2004, Leosdottir et al. 2007, Larsson et al. 2012a, Misirli et al. 2012, Yaemsiri et al. 2012, EK IIb) und insgesamt 312 228 Teilnehmende einschließt. Die Meta-Analyse zeigte keinen Zusammenhang zwischen der Zufuhr von MUFA und dem Schlaganfallrisiko.

Zwei weitere Kohortenstudien von *Seino et al.* (1997, EK IIb) und *Boden-Albala et al.* (2009, EK IIb) zeigten ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen der Zufuhr von MUFA und dem Risiko für den ischämischen Schlaganfall.

*Atkinson et al.* (2011, EK IIb) untersuchten die Beziehung zwischen der Zufuhr von MUFA und PUFA und dem Schlaganfallrisiko bei Männern (n = 2 170) unter Verwendung eines semiquantitativen Verzehrhäufigkeitsfragebogens; die Autoren konnten keinen Zusammenhang zwischen der Zufuhr von ungesättigten Fettsäuren und dem Schlaganfallrisiko feststellen.

*Bisher identifizierte Studien liefern eine **wahrscheinliche** Evidenz dafür, dass die Zufuhr von MUFA das Risiko für verschiedene Schlaganfallarten nicht beeinflusst.*

### 10.3.2.4 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren

#### a) Mehrfach ungesättigte Fettsäuren gesamt

Neun Kohortenstudien untersuchten, ob die Zufuhr von PUFA mit dem Schlaganfallrisiko assoziiert ist (Gillman et al. 1997, Seino et al. 1997, Iso et al. 2001, He et al. 2003, Iso et al. 2003, Sauvaget et al. 2004, Leosdottir et al. 2007, Boden-Albala et al. 2009, Larsson et al. 2012a, EK IIb). Die meisten dieser Studien wurden in den USA (n = 4) und Japan (n = 3), 2 Studien in Schweden durchgeführt.

Die Zufuhr von PUFA (Gillman et al. 1997, Iso et al. 2001, Larsson et al. 2012a, EK IIb) war nicht mit dem Schlaganfallrisiko assoziiert. Auch bei einer Differenzierung nach Schlaganfalltypen wurden keine Beziehungen zwischen der Zufuhr von PUFA und dem Risiko für einen ischämischen (Gillman et al. 1997, Seino et al. 1997, Iso et al. 2001, He et al. 2003, Sauvaget et al. 2004, Leosdottir et al. 2007, Boden-Albala et al. 2009, Larsson et al. 2012a, EK IIb) oder hämorrhagischen (Gillman et al. 1997, Iso et al. 2001, He et al. 2003, Iso et al. 2003, Larsson et al. 2012a, EK IIb) Schlaganfall nachgewiesen.

Eine weitere Kohortenstudie, die den Einfluss der Zufuhr von ungesättigten Fettsäuren auf das Schlaganfallrisiko untersuchte, fand keine Beziehung zum Schlaganfallrisiko (Atkinson et al. 2011, EK IIb).



*Die bisher verfügbaren Daten deuten mit **wahrscheinlicher** Evidenz darauf hin, dass die Zufuhr von PUFA insgesamt das Schlaganfallrisiko nicht beeinflusst.*

### **b) n-6 Fettsäuren**

Die Zufuhr von n-6 Fettsäuren war nicht mit dem Schlaganfallrisiko assoziiert (Larsson et al. 2012a, EK IIb). Auch bei Differenzierung nach Schlaganfalltypen zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Zufuhr von n-6 Fettsäuren und dem Risiko für den ischämischen (Seino et al. 1997, Larsson et al. 2012a, EK IIb) und den hämorrhagischen Schlaganfall (Iso et al. 2003, Larsson et al. 2012a, EK IIb).

*Die verfügbaren Daten deuten mit **möglicher** Evidenz darauf hin, dass die Zufuhr von n-6 Fettsäuren das Schlaganfallrisiko nicht beeinflusst.*

### **c) n-3 Fettsäuren**

#### ***α-Linolensäure***

Eine Meta-Analyse von RCTs (Hooper et al. 2006, EK Ia) konnte keine Wirkung von ALA auf das Schlaganfallrisiko aufzeigen. Berücksichtigt wurden hierbei die Ergebnisse von 3 RCTs, die mit insgesamt 13 872 Teilnehmenden durchgeführt wurden. Zu den Teilnehmenden gehörten neben Gesunden auch Personen mit einem teilweise erhöhten kardiovaskulären Risiko bzw. einer koronaren Herzerkrankung.

Eine im Jahr 2012 publizierte Meta-Analyse von Kohortenstudien zeigte weder einen Zusammenhang zwischen der Zufuhr von ALA und dem Schlaganfallrisiko (3 Kohortenstudien) noch eine Beziehung zwischen Biomarkern der ALA-Zufuhr und dem Schlaganfallrisiko (2 Studien). Aufgrund der geringen Anzahl an Studien konnten die Gründe für die Heterogenität zwischen den Studien nicht erklärt werden (Pan et al. 2012, EK IIa).

*Es gibt eine **wahrscheinliche** Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang zwischen der Zufuhr von ALA und dem Risiko für einen Schlaganfall.*

#### ***Langkettige n-3 Fettsäuren***

Bei einer Meta-Analyse von 6 RCTs, die die Wirksamkeit einer Supplementation von langkettigen n-3 Fettsäuren ( $\geq 6$  Monate) bei Personen ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen auf das Schlaganfallrisiko untersuchte (n = 17 383), war das Schlaganfallrisiko zwischen Verum- und Kontrollgruppe nicht verschieden (Hooper et al. 2006, EK Ia). Eine weitere Meta-Analyse (Chowdhury et al. 2012, EK Ia) berücksichtigte 2 RCTs mit insgesamt 31 181 Teilnehmenden. Die Supplementation (1,0 g/Tag bzw. 1,8 g/Tag) von langkettigen n-3 Fettsäuren – in einer Studie in Kombination mit Statinen, die auch der Kontrollgruppe verabreicht wurden – zeigte bei einem Follow-up von 4,6 bzw. 6,2 Jahren ebenfalls keine Effekte. Die Meta-Analyse von Kotwal et al. (2012, EK Ia; 46 750 Teilnehmende; Supplementation von 0,8 g bis 2 g langkettigen n-3 Fettsäuren/Tag über 1,5 bis 6,2 Jahre) basiert auf Daten von 7 RCTs, von denen 5 ausschließlich die Sekundärprävention untersuchten und 2 sowohl die Primär- als auch Sekundärprävention. Das Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse war zwischen Verum- und Kontrollgruppe nicht

verschieden, auch nicht bei differenzierter Betrachtung von ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall.

Die Beziehung zwischen der Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren und dem Schlaganfallrisiko wurde in 3 Meta-Analysen von Kohortenstudien untersucht (Hooper et al. 2006, Chowdhury et al. 2012, Larsson et al. 2012b, EK IIa). Hooper et al. (2006, EK IIa) berücksichtigten Daten von 4 Kohortenstudien, die in den USA und in China durchgeführt wurden. Eine hohe Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren war nicht mit einer Senkung des Schlaganfallrisikos verbunden. Die Meta-Analyse von Larsson et al. (2012b, EK IIa) basiert auf den Ergebnissen von 8 prospektiven Kohortenstudien mit insgesamt 242 076 Teilnehmenden (20 bis 84 Jahre). In der Kategorie mit der höchsten Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren waren das Schlaganfallrisiko insgesamt sowie das Risiko für den ischämischen und den hämorrhagischen Schlaganfall nicht von der Kategorie mit der niedrigsten Zufuhr verschieden. Bei einer differenzierten Betrachtung nach Geschlecht zeigte sich für Frauen in der höchsten Kategorie der Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren ein signifikant niedrigeres Schlaganfallrisiko insgesamt sowie für den ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfall im Vergleich zu Frauen der untersten Kategorie. Die Meta-Analyse von Chowdhury et al. (2012, EK IIa) schließt 14 prospektive Studien ein (11 Kohortenstudien, 3 eingebettete Fall-Kontroll-Studien), welche die Beziehung zwischen der Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren und dem Schlaganfallrisiko, entweder direkt über Verzehrerhebungen (n = 10) oder indirekt (n = 4) über die Serumkonzentration, untersuchten. Ein Zusammenhang zwischen der Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren mit der Nahrung bzw. der Serumkonzentration dieser Fettsäuren und dem Schlaganfallrisiko wurde nicht nachgewiesen, auch nicht bei differenzierter Betrachtung von ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall. Eine Subgruppenanalyse zeigte ein signifikant geringeres Schlaganfallrisiko in Studien, die nur Frauen untersuchten (n = 5), nicht jedoch in Studien, die nur Männer einschlossen (n = 8). Unterschiede in Abhängigkeit vom Studiendesign (prospektive Kohortenstudien vs. eingebettete Fall-Kontroll-Studien), Studienort (Europa vs. Nordamerika vs. Asien-Pazifik) und Follow-up ( $\geq 10$  vs.  $< 10$  Jahre) wurden nicht festgestellt.

Die *Swedish Mammography Cohort Study* (34 670 Teilnehmende, mittleres Follow-up von 10,4 Jahren), die in der Meta-Analyse von Chowdhury et al. (2012) nicht berücksichtigt wurde, zeigte eine signifikante Reduktion des Schlaganfallrisikos mit steigender Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren. Bei Differenzierung nach Schlaganfallarten wurde für den zerebralen Infarkt ebenfalls eine Risikominderung beobachtet, jedoch nicht für den hämorrhagischen Schlaganfall (Larsson et al. 2012a, EK IIb).

*Die verfügbaren Daten zeigen mit **wahrscheinlicher** Evidenz, dass kein Zusammenhang zwischen der Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren und dem Schlaganfallrisiko besteht.*

### 10.3.2.5 trans-Fettsäuren

Die Beziehung zwischen der Zufuhr von trans-Fettsäuren und dem Schlaganfallrisiko wurde in 2 Kohortenstudien, der *Nurses' Health Study* (Iso et al. 2001, EK IIb) und der *Health Professionals Follow-up Study* (He et al. 2003, EK IIb), untersucht. Beide wurden in den USA

in den 1980er und 1990er Jahren durchgeführt und zeichnen sich durch relativ große Kohorten mit 85 764 bzw. 43 732 Personen aus. Das Follow-up betrug jeweils 14 Jahre. Die mediane Zufuhr von trans-Fettsäuren lag in der untersten Quintile bei 2 g/Tag und in der obersten Quintile bei 4 g/Tag bzw. 6 g/Tag. Zusammenhänge zwischen der Zufuhr von trans-Fettsäuren und dem Risiko für den Schlaganfall insgesamt sowie für verschiedene Schlaganfallformen wurden nicht beobachtet.

*Es gibt eine **unzureichende** Evidenz für einen Zusammenhang zwischen der Zufuhr von trans-Fettsäuren und dem Risiko für einen Schlaganfall.*

### 10.3.2.6 Sonstiges

Beziehungen zwischen der Cholesterolzufuhr und dem Schlaganfallrisiko wurden in 8 Kohortenstudien untersucht, die in den USA (n = 4), Japan (n = 3) und in Schweden (n = 1) durchgeführt wurden. Die Teilnehmerzahl lag zwischen 2 283 und 85 764 Personen, das Follow-up betrug 5,5 bis 17 Jahre. Der Lebensmittelverzehr wurde mit unterschiedlichen Methoden erfasst (5 x Verzehrshäufigkeitsfragebogen, 2 x 24-Stunden-Recall, 1 x Verzehrprotokoll).

In der Kohortenstudie von *Larsson et al.* (2012a, EK IIb) (Schweden) nahm die Schlaganfallinzidenz mit steigender Cholesterolzufuhr zu, während die übrigen Kohortenstudien keinen Zusammenhang zwischen der Cholesterolzufuhr und dem Schlaganfallrisiko insgesamt beobachteten (McGee et al. 1985, Iso et al. 2001, EK IIb). Das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall stieg nur in der Untersuchung von *Larsson et al.* (2012a, EK IIb) mit der Cholesterolzufuhr an, dies zeigte sich nicht bei *Seino et al.* 1997 (Japan), *Iso et al.* 2001 (USA), *He et al.* 2003 (USA) und *Boden-Albala et al.* 2009 (UK) (alle EK IIb), während *Sauvaget et al.* (2004, EK IIb) (Japan) mit steigender Cholesterolzufuhr ein vermindertes Risiko beobachteten. Für den hämorrhagischen (Iso et al. 2001, He et al. 2003, Iso et al. 2003, Larsson et al. 2012a, EK IIb) und subarachnoidalen (Iso et al. 2001, EK IIb) Schlaganfall wurden keine Dosis-Wirkungs-Beziehungen nachgewiesen.

*Sauvaget et al.* (2004, EK IIb) erfassten den Lebensmittelverzehr mit einem 1-Tages-Verzehrprotokoll, während bei den übrigen Studien v. a. Verzehrshäufigkeitsfragebögen eingesetzt wurden. Daher ist es fraglich, ob die Daten bezüglich der Cholesterolzufuhr bei *Sauvaget et al.* (2004, EK IIb) für die übliche Cholesterolzufuhr repräsentativ sind. Bei einer hohen Cholesterolzufuhr sind in pathophysiologischer Hinsicht keine oder allenfalls ungünstige Effekte zu beobachten wie z. B. die Untersuchung von *Larsson et al.* (2012a, EK IIb) gezeigt hat. Da die Mehrzahl aller Kohortenstudien keine Zusammenhänge zwischen der Cholesterolzufuhr und dem Schlaganfallrisiko feststellte, kann man daraus schließen, dass die Cholesterolzufuhr keine Bedeutung für das Schlaganfallrisiko hat.

*Es gibt eine **wahrscheinliche** Evidenz dafür, dass die Cholesterolzufuhr das Schlaganfallrisiko nicht beeinflusst.*

### 10.3.3 Quantität und Qualität der Zufuhr von Nahrungsfett und -fettsäuren und sekundäre Prävention des Schlaganfalls

Die Meta-Analyse von RCTs von *Chowdhury et al. (2012)* zur Wirkung von langkettigen n-3 Fettsäuren für die Sekundärprävention des Schlaganfalls zeigte keine Risikoreduktion. Berücksichtigt wurden hierbei die Daten von 10 RCTs mit insgesamt 30 859 Teilnehmenden, die bereits eine kardiovaskuläre Krankheit oder ein kardiovaskuläres Ereignis (Angina pectoris, Myokardinfarkt) erlitten hatten. Supplementiert wurden langkettige n-3 Fettsäuren in Dosen von 0,6 g/Tag bis 6 g/Tag. Das mittlere Follow-up lag zwischen 1 bis 4,7 Jahren. Auch die Meta-Analyse von *Rizos et al. (2012)*, die ausschließlich placebokontrollierte Studien mit mindestens 12-monatiger Intervention einschloss (6 RCTs), zeigte keine Änderungen des Schlaganfallrisikos in der Sekundärprävention durch Supplementation von langkettigen n-3 Fettsäuren (0,27 g/Tag bis 6 g/Tag, Follow-up 1 bis 4,7 Jahre). Eine weitere Meta-Analyse von RCTs mit einer ähnlichen Datenbasis (5 RCTs mit doppelblindem, placebokontrolliertem Design) konnte bei Probanden mit einer kardiovaskulären Krankheit ebenfalls keine Änderungen des Schlaganfallrisikos durch Supplementation mit langkettigen n-3 Fettsäuren nachweisen (0,6 g/Tag bis 6 g/Tag, Follow-up 1 bis 4,7 Jahre) (*Kwak et al. 2012*). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Supplementation von langkettigen n-3 Fettsäuren in Dosen von bis zu 6 g/Tag keine wirksame Maßnahme zur Sekundärprävention des Schlaganfalls darstellt.

### 10.4 Unterscheiden sich Strategien zur Primärprävention des Schlaganfalls von solchen zur Sekundärprävention (Ernährungstherapie)?

Eine Supplementation von langkettigen n-3 Fettsäuren stellt keine wirksame Maßnahme zur Senkung des Schlaganfallrisikos dar, weder in der Primärprävention (s. 10.3.2.4) noch in der Sekundärprävention (s. 10.3.3.) Meta-Analysen von Kohortenstudien zeigten jedoch eine Senkung des Schlaganfallrisikos durch regelmäßigen Fischkonsum (*He et al. 2004, Larsson & Orsini 2011, Chowdhury et al. 2012, Xun et al. 2012*). Bei einer differenzierten Auswertung nach Fischart zeigten sich protektive Effekte nur für Fettfisch, aber nicht für mageren Fisch (*Chowdhury et al. 2012*). Damit ist der Konsum von Fisch, v. a. von Fettfisch, eine sinnvolle Maßnahme zur Primärprävention des Schlaganfalls. Da die mediterrane Kost zur Sekundärprävention des Schlaganfalls empfohlen wird (*Spence 2010*) und sich diese durch reichlichen Fischkonsum auszeichnet (*Giugliano & Esposito 2005*), sollte der regelmäßige Konsum von Fisch auch im Rahmen der Sekundärprävention des Schlaganfalls praktiziert werden.

### 10.5 Bewertung der Evidenz für die Fettzufuhr zur Primärprävention des Schlaganfalls

*Es gibt eine **wahrscheinliche** Evidenz dafür, dass die Zufuhr von Gesamtfett das Risiko für den ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfall nicht beeinflusst (s. 10.3.2.1).*

*Die zugrunde liegenden Studien liefern eine **wahrscheinliche** Evidenz dafür, dass die Zufuhr von SFA das Schlaganfallrisiko nicht beeinflusst (s. 10.3.2.2).*

*Bisher identifizierte Studien liefern eine **wahrscheinliche** Evidenz dafür, dass die Zufuhr von MUFA das Risiko für verschiedene Schlaganfallarten nicht beeinflusst (s. 10.3.2.3).*

*Die bisher verfügbaren Daten deuten mit **wahrscheinlicher** Evidenz darauf hin, dass die Zufuhr von PUFA insgesamt das Schlaganfallrisiko nicht beeinflusst (s. 10.3.2.4.a).*

*Die verfügbaren Daten deuten mit **möglicher** Evidenz darauf hin, dass die Zufuhr von n-6 Fettsäuren das Schlaganfallrisiko nicht beeinflusst (s. 10.3.2.4.b).*

*Es gibt eine **wahrscheinliche** Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang zwischen der Zufuhr von ALA und dem Risiko für einen Schlaganfall (s. 10.3.2.4.c).*

*Die verfügbaren Daten zeigen mit **wahrscheinlicher** Evidenz, dass kein Zusammenhang zwischen der Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren und dem Schlaganfallrisiko besteht (s. 10.3.2.4.c).*

*Es gibt eine **unzureichende** Evidenz für einen Zusammenhang zwischen der Zufuhr von trans-Fettsäuren und dem Risiko für einen Schlaganfall (s. 10.3.2.5).*

*Es gibt eine **wahrscheinliche** Evidenz dafür, dass die Cholesterolzufuhr das Schlaganfallrisiko nicht beeinflusst (s. 10.3.2.6).*

Die aktuelle Datenlage zeigt, dass zwischen der Zufuhr von Gesamtfett, SFA, MUFA, PUFA, ALA, langkettigen n-3 Fettsäuren, Cholesterol und dem Schlaganfallrisiko mit wahrscheinlicher Evidenz kein Zusammenhang besteht.

Für n-6 Fettsäuren ist die Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang aufgrund der schwächeren Datenlage nur mit möglich zu bewerten.

Bei den trans-Fettsäuren ist die Evidenz für einen Zusammenhang unzureichend.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Zufuhr von Fett bzw. Fettsäuren für die Primärprävention des Schlaganfalls keine erwiesene Bedeutung hat.

## 10.6 Forschungsbedarf

Die Meta-Analyse von Larsson et al. (2012b) zeigte nur für die Zufuhr von 200 mg bis 400 mg langkettigen n-3 Fettsäuren pro Tag eine Reduktion des Schlaganfallrisikos, aber nicht für die Zufuhr höherer Dosen, die in RCTs supplementiert wurden. Somit stellt sich die Frage, ob günstige Effekte bei Supplementation mittlerer Dosen an langkettigen n-3 Fettsäuren denkbar sind. Forschungsbedarf besteht daher bezüglich der Dosis-Wirkungs-Beziehung, die mit neueren Methoden (z. B. Regression unter Einsatz von Bayes-Methoden anstelle von willkürlich gewählten Cut-offs bei Meta-Analysen) untersucht werden sollte.

Interessanterweise zeigte sich in 2 Subanalysen in Meta-Analysen von Kohortenstudien eine Reduktion des Schlaganfallrisikos bei Frauen (Chowdhury et al. 2012, Larsson et al. 2012b). Dies könnte ein Hinweis dafür sein, dass langkettige n-3 Fettsäuren zumindest bei Frauen präventiv wirksam sein könnten. Diesen Hinweisen sollte in zukünftigen Studien nachgegangen werden.

Da der Konsum von Fisch, insbesondere von Fettfisch, im Unterschied zur Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren als Supplement, das Schlaganfallrisiko reduzierte (Chowdhury et al. 2012), scheint die Wirkung auf der komplexen Nährstoffzusammensetzung von Fisch mit z. B. Vitamin B<sub>6</sub>, Vitamin B<sub>12</sub>, Vitamin D, Taurin und Selen, deren vasoprotektiven Wirkungen und/oder deren eventuellen Interaktionen mit langkettigen n-3 Fettsäuren, zu basieren (Chowdhury et al. 2012). Diese Vermutung wurde bereits von He (2009) postuliert. Auch könnte der Schutz mit einer verminderten Zufuhr von Lebensmitteln, die das kardiovaskuläre Risiko erhöhen (z. B. rotes Fleisch), erklärt werden, oder auch Ausdruck eines gesundheitsfördernden Lebensstils von Fischkonsumenten bzw. eines höheren sozioökonomischen Status sein. Diese Confounder wurden bisher nicht bei allen Untersuchungen zur Wirkung von langkettigen n-3 Fettsäuren hinreichend berücksichtigt (Chowdhury et al. 2012) und könnten Gegenstand weiterer Forschung sein.

Ein weiteres Problem betrifft die Datenbasis von Nährstoffdatenbanken. Die Datenbank des *US Department of Agriculture (USDA)* enthält nur für zwei Drittel aller Lebensmittel Angaben zum Gehalt an langkettigen n-3 Fettsäuren (USDA 2011), wodurch die tatsächliche Zufuhr dieser Fettsäuren vermutlich unterschätzt wird (Chowdhury et al. 2012). Eine Vervollständigung der Datenbasis ist daher wünschenswert, um die Wirksamkeit der nutritiven Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren korrekt bewerten zu können. Ein besonderes Problem stellt hier die Fischzucht dar: Es ist bisher kaum möglich, Informationen hinsichtlich der eventuell abweichenden Zusammensetzung der Produkte gegenüber Wildfängen zu erhalten.

Alle RCTs, die die Wirkung von langkettigen n-3 Fettsäuren auf das Schlaganfallrisiko untersuchten, hatten nicht Schlaganfall als primären Endpunkt, sodass diese Studien in Hinblick auf das Schlaganfallrisiko eine nicht ausreichende Aussagekraft haben dürften (Chowdhury et al. 2012). Daher sollte die Fallzahlberechnung in zukünftigen Studien den Schlaganfall als primäre Zielgröße berücksichtigen.

Da Fisch praktisch die einzige Quelle für die Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren ist, wird deren Zufuhr bei seltenem (nicht täglichen) Verzehr von Fisch bei Verwendung von 24-Stunden-Recalls und 1-Tages-Verzehrprotokollen nicht korrekt erfasst. Daher sollte in zukünftigen Studien der Verzehr mit Methoden erfasst werden, die den Verzehr über einen längeren Zeitraum berücksichtigen (z. B. Verzehrshäufigkeitsfragebögen).

Darüber hinaus wäre es wünschenswert, das Schlaganfallrisiko zukünftig anhand der Inzidenz und nicht anhand der Mortalität zu erfassen, weil die höhere Anzahl an Ereignissen eine genauere Abschätzung des relativen Risikos ermöglicht.

Bei künftigen Meta-Analysen wäre eine Differenzierung zwischen Primär- und Sekundärprävention wünschenswert.

### 10.7 Literatur

Atkinson C, Whitley E, Ness A et al.: Associations between types of dietary fat and fish intake and risk of stroke in the Caerphilly Prospective Study (CaPS). *Public Health* 125 (2011) 345–348

- Boden-Albala B, Elkind MS, White H et al.: Dietary total fat intake and ischemic stroke risk: The Northern Manhattan Study. *Neuroepidemiology* 32 (2009) 296–301
- Boeing H, Bechthold A, Bub A et al.: Critical review: Vegetables and fruit in the prevention of chronic diseases. *Eur J Nutr* 51 (2012) 637–663
- Busch MA, Schienkiewitz A, Nowossadeck E et al.: Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 56 (2013) 656–660
- Cabo J, Alonso R, Mata P: Omega-3 fatty acids and blood pressure. *Br J Nutr* 107, Suppl 2 (2012) S195–S200
- Calder PC: Dietary modification of inflammation with lipids. *Proc Nutr Soc* 61 (2002) 345–358
- Chan EJ, Cho L: What can we expect from omega-3 fatty acids? *Cleve Clin J Med* 76 (2009) 245–251
- Chowdhury R, Stevens S, Groman D et al.: Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 345 (2012) doi: 10.1136/bmj.e6698
- Diener H-C, Dichgans J: Zerebrale Durchblutungsstörungen. In: Gerok W, Huber C, Meinertz T et al. (Hrsg.): *Die Innere Medizin*. Schattauer, Stuttgart, 10. Auflage (2000) 1393–1401
- European Registers of Stroke Investigators: Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21<sup>st</sup> century. *Stroke* 40 (2009) 1557–1563
- 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* 13 (2002) 219–224
- Ganguly R, Pierce GN: Trans fat involvement in cardiovascular disease. *Mol Nutr Food Res* 56 (2012) 1090–1096
- Gillman MW, Cupples A, Millen BE: Inverse association of dietary fat with development of ischemic stroke in men. *JAMA* 278 (1997) 2145–2150
- Giugliano D, Esposito K: Mediterranean diet and cardiovascular health. *Ann N Y Acad Sci* 1056 (2005) 253–260
- Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ et al.: Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 42 (2011) 517–584
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al.: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: forth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 14, Suppl 2 (2007) S1–S113
- Günster C: Schlaganfallversorgung in Deutschland – Inzidenz, Wiederaufnahmen, Mortalität und Pflegerisiko im Spiegel von Routinedaten. In: Günster D, Klose J, Schmacke N (Hrsg.): *Versorgungsreport 2011 – Schwerpunkt chronische Erkrankungen*. Schattauer, Stuttgart (2011) 147–152
- He K, Rimm EB, Merchant A et al.: Fish consumption and risk of stroke in men. *JAMA* 284 (2002) 3130–3336
- 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* 327 (2003) 777–782
- He K, Song Y, Daviglius ML et al.: Fish consumption and incidence of stroke. A meta-analysis of cohort studies. *Stroke* 35 (2004) 1538–1542
- He K: Fish, long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and prevention of cardiovascular disease – eat fish or take fish oil supplements? *Prog Cardiovasc Dis* 52 (2009) 95–114
- Hooper L, Thompson RL, Harrison RA et al.: Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 332 (2006) 752–760



- Hooper L, Summerbell CD, Thompson R et al.: Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 5 (2012) doi:10.1002/14651858.CD002137.pub3.
- Howard BV, Van Horn L, Hsia J et al.: Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease. *JAMA* 295 (2006) 655–666
- Iso H, Stampfer MJ, Manson JE et al.: Prospective study of fat and protein intake and risk of intraparenchymal hemorrhage in women. *Circulation* 103 (2001) 856–863
- Iso H, Sato S, Kitamura A et al.: Fat and protein intakes and risk of intraparenchymal hemorrhage among middle-aged Japanese. *Am J Epidemiol* 157 (2003) 32–39
- Johnston SC, Mendis S, Mathers CD: Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling. *Lancet Neurol* 8 (2009) 345–354
- Kagan A, Popper JS, Rhoads GG et al.: Dietary and other risk factors for stroke in Hawaiian Japanese men. *Stroke* 16 (1985) 390–396
- Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 4. überarbeitete Auflage (2008)
- Kotwal S, Jun M, Sullivan D et al.: Omega 3 fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 5 (2012) 808–818
- Kuo P, Weinfeld M, Loscalzo J: Effect of membrane fatty acyl composition on LDL metabolism in Hep G2 hepatocytes. *Biochemistry* 29 (1990) 6626–6632
- Kwak SM, Myung SK, Lee YJ: Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 172 (2012) 686–694
- Lanzmann-Petithory D: Alpha-linolenic acid and cardiovascular diseases. *J Nutr Health Aging* 5 (2001) 179–183
- Lapidus L, Andersson H, Bengtsson C et al.: Dietary habits in relation to incidence of cardiovascular disease and death in women: a 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Am J Clin Nutr* 44 (1986) 444–448
- Larsson SC, Orsini N: Fish consumption and the risk of stroke: A dose-response meta-analysis. *Stroke* 42 (2011) 3621–3623
- Larsson SC, Virtamo J, Wolk A: Dietary fats and dietary cholesterol and risk of stroke in women. *Atherosclerosis* 221 (2012a) 282–286
- Larsson SC, Orsini N, Wolk A: Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and risk of stroke: a meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 27 (2012b) 895–901
- Leosdottir M, Nilsson PM, Nilsson JA et al.: Cardiovascular event risk in relation to dietary fat intake in middle-aged individuals: data from The Malmö Diet and Cancer Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 14 (2007) 701–706
- 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* 14 (1985) 97–105
- Mozaffarian D, Rimm EB: Fish intake, contaminants, and human health. *JAMA* 296 (2006) 1885–1899
- O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L et al.: Risk factors for ischemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 376 (2010) 112–123
- Pan A, Chen M, Chowdhury R et al.:  $\alpha$ -Linolenic acid and risk of cardiovascular disease: a systemic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 96 (2012) 1262–1273
- Poudyal H, Panchal SK, Diwan V et al.: Omega-3 fatty acids and metabolic syndrome: effects and emerging mechanisms of action. *Prog Lipid Res* 50 (2011) 372–387
- Reed DM: The paradox of high risk of stroke in populations with low risk of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 131 (1990) 579–588
- Rizos EC, Ntzani EE, Bika E et al.: Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events. *JAMA* 308 (2012) 1024–1033



- Rosamond W, Flegal K, Furie K et al.: Heart disease and stroke statistics – 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 117 (2008) e25–e146
- Sacks FM, Katan M: Randomized clinical trials on the effects of dietary fat and carbohydrate on plasma lipoproteins and cardiovascular disease. *Am J Med* 113, Suppl 9B (2002) S13–S24
- 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* 35 (2004) 1531–1537
- Schwingshackl L, Hoffmann G: Monounsaturated fatty acids, olive oil and health status: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Lipids Health Dis* 13 (2014) doi: 10.1186/1476-511X-13-154
- Seino F, Date C, Nakayama T et al.: Dietary lipids and incidence of cerebral infarction in a Japanese rural community. *J Nutr Sci Vitaminol* 43 (1997) 83–99
- Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB et al.: Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 91 (2010) 535–546
- Skerrett PJ, Hennekens CH: Consumption of fish and fish oils and decreased risk of stroke. *Prev Cardiol* 6 (2003) 38–41
- Spence JD: Secondary stroke prevention. *Nat Rev Neurol* 6 (2010) 477–486
- Statistisches Bundesamt (Hrsg.). Fachserie 12, Reihe 4: Gesund. Todesursachen in Deutschland. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 2011, korrigiert 2012. [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400107004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400107004.pdf?__blob=publicationFile) (eingesehen am 23.04.2012)
- Stillwell W, Wassall SR: Docosahexaenoic acid: membrane properties of a unique fatty acid. *Chem Phys Lipids* 126 (2003) 1–27
- Strong K, Mathers C, Bonita R: Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol* 6 (2007) 182–187
- Suzuki K, Izumi M, Sakamoto T et al.: Blood pressure and total cholesterol level are critical risks especially for hemorrhagic stroke in Aktiva, Japan. *Cerebrovasc Dis* 31 (2011) 100–106
- Takeya Y, Popper JS, Shimizu Y et al.: Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: incidence of stroke in Japan and Hawaii. *Stroke* 15 (1984) 15–23
- Truelsen T, Peichowski-Józwiak B, Bonita R et al.: Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol* 13 (2006) 581–598
- USDA (US Department of Agriculture): Composition of foods raw, processed, prepared. USDA nutritional nutrient database for standard reference, release 24. (2011) [www.ars.usda.gov/SP2UserFiles/Place/12354500/Data/SR24/sr24\\_doc.pdf](http://www.ars.usda.gov/SP2UserFiles/Place/12354500/Data/SR24/sr24_doc.pdf) (eingesehen am 12.06.2013)
- Valentine RC, Valentine DL: Omega-3 fatty acids in cellular membranes: a unified concept. *Progr Lipid Res* 43 (2004) 383–402
- Xun P, Qin B, Song Y et al.: Fish consumption and risk of stroke and its subtypes: accumulative evidence from a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 66 (2012) 1199–1207
- Yamagishi K, Iso H, Yatsuya H et al.: Dietary intake of saturated fatty acids and mortality from cardiovascular disease in Japanese: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk (JACC) Study. *Am J Clin Nutr* 923 (2010) 759–765

## 11 Fettzufuhr und Prävention von Krebskrankheiten

H. Boeing

### 11.1 Einleitung

Krebskrankheiten als typische Krankheiten des höheren Alters haben einen bedeutenden Anteil an den Todesursachen und stellen einen großen Teil der Neuerkrankungen dar. In Deutschland sind mit 215 000 Krebstoten im Jahr 2008 ca. 25 % aller Todesursachen auf Krebskrankheiten zurückzuführen, und es gibt ca. 470 000 Neuerkrankungen an Krebs pro Jahr (RKI 2012). Der Anteil der Krebskrankheiten an den Todesursachen ist im Alter von Anfang bis Mitte 60 am höchsten, im höheren Lebensalter sind hingegen Herz-Kreislauf-Krankheiten die häufigste Todesursache (RKI 2011).

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 betreffen. Die meisten Krebskrankheiten benötigen für ihr Entstehen mehrere chromosomale Veränderungen. Viele der im Körper ablaufenden Stoffwechselfvorgänge 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 bei deren Zubereitung entstehen (Cross & Sinha 2004). Für die Krebsentstehung sind neben anderen Ursachen auch die Stoffwechselwege bedeutsam, die die Ausscheidung von alimentär zugeführten und aus Stoffwechselfvorgängen entstehenden Substanzen vornehmen. Der Entstehung von alkylierenden, hochaktiven, potenziell genotoxischen Substanzen wird im Körper im Wesentlichen auf zweierlei Art gegengesteuert. Zum einen gibt es zahlreiche Substanzen, die diese Stoffwechselwege modulieren, sodass alkylierende Substanzen unschädlich gemacht oder die Stoffwechselwege in Richtung einer unschädlichen Substanzbildung verändert werden. Zum anderen gibt es effiziente Reparaturmechanismen für die chromosomalen Schädigungen, bevor sie im Genom manifest werden. Weiterhin ist davon auszugehen, dass die klonale Expansion der Zellen durch die Stoffwechselsituation und durch 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 modifizieren, indem sie die Stoffwechselfvorgänge verändern und damit die Balance von protektiven und schädlichen Stoffwechselfvorgängen verschieben.

Die langfristige Balance von für das Krebsgeschehen protektiven und schädlichen Stoffwechselfvorgängen scheint daher für das individuelle Krebsrisiko entscheidend zu sein. Dazu kommen genetische Faktoren, die auch als Suszeptibilität bezeichnet werden und sowohl die vererbte Vorschädigung als auch den modifizierenden Einfluss der genetischen

Varianten auf die Wirkungen der Umweltfaktoren beschreiben. Ebenso gibt es einen Zufallsfaktor, der bei gleichem Verhalten und gleicher genetischer Vorschädigung den Ausbruch der Krankheit bestimmt.

Die Rolle der Ernährung für das Auftreten der Krebskrankheiten ist derzeit nicht quantifizierbar, da sich die bisherigen Abschätzungen, wonach etwa 35 % der Krebstodesfälle (Doll & Peto 1981) bzw. 30 % der Krebskrankheiten (WHO 2003) auf den Faktor Ernährung zurückzuführen sind, als nicht langfristig tragfähig erwiesen haben. Da bei jeder Krebslokalisierung verschiedene ätiologische Mechanismen diskutiert werden, sind Einflussfaktoren je nach Krankheitsbild unterschiedlich zu beurteilen. Karzinome im Oro-Gastro-Intestinalbereich (Mund, Rachenraum, Speiseröhre, Magen, Kolorektum) besitzen im Vergleich zu den anderen Krebskrankheiten einen starken Ernährungsbezug.

Unter den Ernährungsfaktoren, die das Risiko von mehreren Krebslokalisationen beeinflussen und einen bedeutsamen Einfluss auf das Krebsvorkommen haben können, gehören (auf Lebensmittelbasis) ballaststoffreiches Getreide sowie Gemüse und Obst zu den risikosenkenden und Fleisch und Fleischerzeugnisse zu den risikoe erhöhenden Ernährungsfaktoren (Boeing 2012, Boeing et al. 2012). Weiterhin gilt der mit der Ernährung stark verbundene Lebensstilfaktor Alkohol als Karzinogen und ist gesichert an der Entstehung von Krebs in Mundhöhle, Pharynx, Larynx, Speiseröhre, Leber, Dickdarm und Brust (Frauen) beteiligt (Bofetta & Hashibe 2006).

### 11.2 Personen mit einem erhöhten Risiko für Krebskrankheiten

Zu den Personen mit einem erhöhten Risiko für Krebskrankheiten zählen sowohl diejenigen mit einem ungünstigen Lebensstil und einer ungünstigen Ernährungsweise als auch diejenigen, die genetisch (und familiär) vorbelastet sind. In den letzten Jahren wurde eine Reihe von spezifischen genetischen Veränderungen gefunden, die mit einem messbar erhöhten Risiko für die spezifische Krebskrankheit einhergehen und damit eine hohe Penetranz besitzen. Solche Mutationen sind jedoch vergleichsweise selten. Zu den genetischen Veränderungen mit hoher Penetranz zählen z. B. einige Mutationen im BRC1- und BRC2-Gen, auch „Brustkrebsgene“ genannt, deren Vorhandensein vereinzelt zu prophylaktischen Mastektomien bei gesunden Frauen geführt hat (Nelson et al. 2013). Ein vergleichsweise geringes Risiko stellen Polymorphismen der Nukleinsäuren an der DNA dar. Zu den einzelnen Krebslokalisationen gibt es mittlerweile sich auf das gesamte Genom beziehende Meta-Analysen, die, soweit möglich, alle Studien mit genomweiten Polymorphismusbestimmungen einschließen. Die Kenntnisse über die genetischen Risiken haben sich bisher jedoch noch nicht in konkrete Verhaltensweisen der Betroffenen umgesetzt und bleiben bisher auf die in den Medien diskutierten Fälle von Mastektomie begrenzt (Vernarelli 2013).

Heute wird auch verstärkt die Rolle epigenetischer Phänomene in Verbindung mit der Krebsentstehung und der Therapie von Krebserkrankungen diskutiert (Abbas et al. 2013). Insgesamt lag nach einer Auswertung von Zwillingsstudien bei 11 der untersuchten Krebskrankheiten der genetische Einfluss bei durchschnittlich 24 %, der Einfluss von Gen-

Umwelt-Interaktionen bei 7,5 % und der Umwelteinfluss bei 68,5 % mit sehr unterschiedlichen Schätzungen für die einzelnen Organe (Lichtenstein et al. 2000).

Vielen Krebskrankheiten gehen präkanzeröse Läsionen und andere das Krebsrisiko erhöhende Krankheiten voraus. Die Pathogenese und Ätiologie dieser Krankheiten werden untersucht, um die damit verbundenen Krebskrankheiten in ihrer Entstehung und Prävention besser zu verstehen. Zudem dienen sie häufig auch als Endpunkt für Interventionsstudien zur Krebsprävention, darunter auch Ernährungsstudien. Gemeinsam sind diesen Vorkrankheiten chronische Entzündungsprozesse und eine erhöhte Zellproliferationsrate (Thun et al. 2004). Zu den Krankheiten mit einem erhöhten Krebsrisiko zählen u. a. Leukoplakien im Mundbereich (Rhodus 2005), Barrett-Syndrom im Ösophagus (Flejou 2005), chronische Atrophie der Magenschleimhaut (Faraji & Frank 2002), adenomatöse Polypen im Dickdarm (Kronborg 2004) und Hyperplasie der Prostata (Bostwick et al. 1992).

### 11.3 Bedeutung der Fettzufuhr für das Krebsrisiko

#### 11.3.1 Wirkungsmechanismen von Fett/Fettsäuren mit potenzieller Relevanz für Krebskrankheiten

Die tumorfördernden Eigenschaften von Fettsäuren wurden in zahlreichen Tierexperimenten untersucht. Bei Ratten und Mäusen 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 Tumorinzidenz bei n-6 Fettsäuren und SFA 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 im Tierfutter mit einer gesteigerten Tumorgenese einhergeht, bevorzugt in der Postinitiationsphase (Lipkin et al. 1999). Bei der Verwendung von Fischölen und von Olivenöl wurde ein solcher Effekt nicht festgestellt (Lipkin et al. 1999). Als wesentliche Mechanismen der Fettwirkung werden die erhöhte Sekretion von primären Gallensäuren und die Bildung von sekundären Gallensäuren bei einer Erhöhung des Fettanteils der Nahrung genannt. Bei Fischölen wird die präventive Wirkung durch die partielle Verdrängung von LA und AA in den Membranen durch DHA und EPA mit ihren metabolischen Folgen für die Aktivität der Cyclooxygenasen, Lipoxygenasen und Monooxygenasen erklärt (Lipkin et al. 1999). Beim Prostatakarzinom besteht die Schwierigkeit, ein geeignetes Tiermodell zu entwickeln, da Nager eine andere Anatomie der Prostata besitzen als Menschen (Kolonel 2001). In einigen Tierexperimenten wurde eine Steigerung der Tumorraten mit steigendem Fettgehalt der Nahrung beobachtet, aber nicht in allen Studien (Kolonel 2001).

Derzeit wird insbesondere die Rolle der PUFA (LA und ALA) für das Krebsrisiko untersucht. Dieses Interesse wurde unter anderem durch epidemiologische Beobachtungen geweckt, die eine Risikoerhöhung für einzelne Krebskrankheiten in Verbindung mit einigen PUFA-Fettsäuren beobachten konnten (s. 11.3.2.4). n-3 Fettsäuren stellen die Ausgangssubstrate für eine Reihe von anti-inflammatorischen Substanzen und von Mediatoren dar, die den inflammatorischen Prozess beenden. Fettsäuren haben darüber hinaus weitergehende

physiologische Wirkungen, die in Verbindung mit Immunprozessen stehen. Es ist aber unklar, inwieweit solche experimentellen Erkenntnisse zu den Auswirkungen unterschiedlicher Fettsäurezufuhren mit der Pathogenese von Krebskrankheiten zusammenhängen. Dies betrifft auch das Verhältnis von n-6 zu n-3 Fettsäuren. Derzeit ist unklar, ob die n-6 und n-3 Fettsäuren einzeln oder das Verhältnis dieser Fettsäuren zueinander betrachtet werden sollen, da diese Fettsäuren um dieselben Enzymsysteme konkurrieren (und sich gegenseitig im Stoffwechsel kontrollieren). Weiterhin erscheint es fraglich, ob die Betrachtung aller langkettigen n-6 oder n-3 Fettsäuren zusammen bei der Vielzahl von metabolischen Veränderungen der Fettsäuren durch Elongieren und Desaturieren nach der Nahrungszufuhr sinnvoll ist.

Die Oxidation von ungesättigten Fettsäuren kann zur Bildung von Peroxidradikalen und Hydroperoxiden führen, die die DNA schädigen können. Im Rahmen der Untersuchungen der kolorektalen Tumorgenese im Tiermodell wurden bei Hochfettdiäten in der Regel größere Tumorausbeuten beobachtet. Die Autoren weisen daraufhin, dass aber nicht nur die Höhe der Fettzufuhr, sondern auch deren Zusammensetzung in den Tiermodellen die Tumorausbeute bestimmt haben (Lipkin et al. 1999).

Es gibt außerdem Hinweise, dass das Brustkrebsrisiko beim Erwachsenen vom Hormon- und Ernährungsstatus in der Pubertät bestimmt wird (Colditz & Frazier 1995). In diese Richtung geht auch die Beobachtung, dass eine erhöhte Fettzufuhr das Menarchealter senkt und damit die lebenslange Zykluszahl, ein Risikofaktor für Brustkrebs, erhöht wird. In Zusammenhang mit MUFA wurde ein menarcheverzögernder und damit eventuell das Brustkrebsrisiko senkender Effekt beobachtet (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. Dies wirkt sich auch auf die Risikoschätzungen für die gesamte Fettzufuhr aus, wobei nicht ersichtlich ist, ob hinter einer Risikoveränderung (nicht) eine spezifische Fettsäure bzw. Fettsäurenfraktion steckt. Weiterhin spielen in der Auswertung von Studien nicht nur die einzelnen Fettsäurenfraktionen eine Rolle, sondern auch deren Mengenverhältnisse. 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.

Die Auswirkungen der Fettzufuhr auf das Krankheitsrisiko lassen sich in epidemiologischen Studien oft nicht von denen des Lebensmittelverzehrs trennen, da diese hoch korreliert sein können. Es ist daher nicht möglich, die Risikoveränderung bei veränderter Fettzufuhr von der bei Veränderung im Verzehr von bestimmten Lebensmittelgruppen zu trennen, z. B. die Zufuhr von SFA vom Verzehr 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 aufgrund anderer Inhaltsstoffe als Risikofaktoren für Krebskrankheiten untersucht werden, ist in Beobachtungsstudien nur bei Messung jeder Variable und komplexer statistischer Modellbildung eine Trennung der Fettsäureeffekte von den Effekten des Lebensmittelverzehrs möglich.

Die Bedeutung des Nährstoffs Fett für die Entstehung von Krebskrankheiten wird seit Langem auch in Abhängigkeit von der Energiezufuhr gesehen, die stark von Fett geprägt ist (s. Kapitel 4 Adipositas). Es bestehen Überlegungen, ob ein in Tierexperimenten beobachteter Zusammenhang zwischen Energierestriktion und gesenktem Tumoraufkommen auch auf den Menschen übertragbar ist (Dirx et al. 2003b, Hursting et al. 2003). Da eine Energierestriktion beim Menschen aufgrund der allgemeinen Verfügbarkeit von Nahrung nicht der Regelfall ist, sind Studien zur Auswirkung einer langfristigen Energierestriktion beim Menschen nicht verfügbar. Regional auftretende Hungerperioden, wie z. B. in Rotterdam im 2. Weltkrieg, wurden daraufhin untersucht, ob sie Auswirkungen auf die Häufigkeit von Krebskrankheiten hatten (Frankel et al. 1998, Dirx et al. 2001, Dirx et al. 2003a). Die empirischen Daten zur Krebsinzidenz und -mortalität in diesen betroffenen Gruppen sind jedoch nicht eindeutig zu interpretieren und lassen einen eigenständigen Effekt der Energierestriktion nicht erkennen, vor allem 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 Effekte der Energiezufuhr auf ausgewählte Zielgrößen nur im Rahmen der Energiebilanz interpretierbar sind und damit die Entwicklung des Körpergewichts die angemessene Messgröße für eine über den Bedarf hinausgehende Energiezufuhr darstellt. Nach der Evaluierung der *International Agency for Research on Cancer* (IARC) von 2002 sind folgende Krebslokalisationen mit Übergewicht assoziiert: Darmkrebs, postmenopausaler Brustkrebs, Gebärmutterkrebs, Nierenkrebs und Adenokarzinome der Speiseröhre (IARC 2002). Eine neue Übersicht zu den Risikobeziehungen zwischen diesen Krebsformen und anthropometrischen Messgrößen findet sich z. B. bei *Boeing* (2013).

### 11.3.2 Quantität und Qualität der Zufuhr von Nahrungsfett und -fettsäuren und primäre Prävention von Krebskrankheiten

Einen wichtigen Meilenstein für die Beurteilung der Datenlage im Bereich Ernährung und Krebskrankheiten stellen die systematischen Literaturübersichten (SLR: *systematic literature reviews*) des *World Cancer Research Fund* (WCRF) dar, die in Zusammenhang mit dem Bericht „*Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer*“ von 2007 erstellt wurden (WCRF 2007). Diese Übersichten zu den verschiedenen Krebslokalisationen sind sehr umfangreich und beschreiben systematisch jeden Literaturbefund. Zusätzlich sind auch viele Meta- und Dosis-Wirkungsanalysen enthalten. Zu einzelnen Krebslokalisationen gibt es mittlerweile Aktualisierungen auf Basis neu erschienener Literatur (WCRF 2008, WCRF 2010, WCRF 2011, WCRF 2012). In jedem der SLR gibt es einen Abschnitt zu Fett und einzelnen Fettsäuren bzw. Fettsäurefraktionen. Gleichzeitig werden Wirkungsmechanismen vorgestellt.

Im Rahmen der vorliegenden Leitlinie wurden nicht alle Krebslokalisationen betrachtet, sondern diejenigen ausgewählt, deren Inzidenz hoch ist und/oder in Zusammenhang mit der Energiebilanz (Übergewicht) oder mit Hormonabhängigkeit diskutiert werden. Im Folgenden werden daher 8 Lokalisationen (Krebs im Kolorektum, Lunge, Blase, Pankreas, Brust,



Endometrium, Ovar und Prostata) systematisch auf die Zusammenhänge mit der Fettzufuhr untersucht.

### 11.3.2.1 Gesamtfett

In dem *Women's Health Initiative Dietary Modification Trial* (WHI), einer groß angelegten Interventionsstudie mit multiplen angestrebten Ernährungsveränderungen über eine Dauer von 8 Jahren, darunter auch eine Reduktion der Fettzufuhr, wurde eine 5 %ige, aber nicht signifikante Reduktion der Krebsinzidenz in Verbindung mit der erniedrigten Fettzufuhr beobachtet (Prentice et al. 2007, EK Ib).

#### *Kolorektumkrebs*

In dem neuen Bericht des WCRF unter Nutzung der Publikationen bis 2004 ergab die Meta-Analyse der Kohortenstudien keine Risikoveränderung mit veränderter Fettzufuhr (WCRF 2007, EK IIa). Für das rektale Karzinom allein wurde auch keine Risikobeziehung in Kohortenstudien beobachtet. Eine weitere Analyse der Beziehung zwischen Fettzufuhr und Risiko des kolorektalen Karzinoms wurde in der Neufassung der SLR nicht vorgenommen (WCRF 2010). Jedoch gibt es eine Meta-Analyse von *Liu et al.* (2011, EK IIa) mit 13 Kohortenstudien, bei der keine Risikobeziehung beobachtet wurde. Auch die Auswertung der mit Ernährungsprotokollen durchgeführten Kohortenstudien in Großbritannien ergab keine Risikobeziehung (Dahm et al. 2010, EK IIb). Ernährungsprotokolle gelten als eine Ernährungserhebungsmethode, die weniger Messfehler aufweist als der Häufigkeitsfragebogen. Daher ist diese Studie eher in der Lage, bestehende Risikobeziehungen nachzuweisen.

#### *Lungenkrebs*

In dem ersten Bericht des WCRF von 1997 wurde eine positive Beziehung zwischen Gesamtfettzufuhr und Lungenkrebsrisiko noch als möglich angesehen (WCRF 1997). Jedoch konnte bei der nachfolgenden Bewertung durch den WCRF auf Basis der 6 betrachteten Kohortenstudien kein Zusammenhang mehr beobachtet werden (WCRF 2007, EK IIa). Dies ist in Übereinstimmung mit der meta-analytischen Auswertung von 8 Kohortenstudien, die keinen Zusammenhang zwischen Fettzufuhr und Lungenkrebsrisiko zeigte (Smith-Warner et al. 2002, EK IIa).

#### *Blasenkrebs*

Für den WCRF-Bericht aus dem Jahr 2007 wurden 3 Kohortenstudien identifiziert, von denen 2 in einer Meta-Analyse quantitativ ausgewertet wurden. Diese ergab keinen Hinweis auf eine Risikobeziehung. Dies wurde auch von der dritten Studie berichtet (WCRF 2007, EK IIa). Auch eine neuere Analyse der EPIC-Studie ergab keinen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen Fettzufuhr und Blasenkrebsrisiko (Allen et al. 2013, EK IIb).

#### *Pankreaskrebs*

Zu der Beziehung zwischen Fettzufuhr und Pankreaskarzinomrisiko lagen im zweiten Bericht des WCRF (2007, EK IIa) nur wenige Befunde vor. Für die 2011 publizierte Neufassung

konnten 6 Kohortenstudien herangezogen werden. Die Meta-Analyse dieser Studien ergab ein relatives Risiko von 1,05 (95 % CI 1,00; 1,12) (WCRF 2011, EK IIa). In der Analyse wurden eine hohe Heterogenität und nur 1 Einzelstudie mit einem signifikant erhöhtem relativen Risiko beobachtet. Eine neuere Kohortenstudie ergab einen Risikoschätzer unter 1, sodass die oben genannte Meta-Analyse unter Einschluss dieser neueren Kohortenstudie zu einem nicht signifikanten Gesamtschätzer führen würde (Arem et al. 2013, EK IIb).

### *Brustkrebs*

Im Jahre 2007 lagen nur inkonsistente Hinweise vor, dass eine steigende Fettzufuhr mit einer Risikoerhöhung für Brustkrebs einhergeht (WCRF 2007, EK IIa). Auch eine Nachrecherche ergab kein einheitliches Bild, obwohl der Schätzer der Meta-Analyse bei postmenopausalen Frauen nahezu signifikant war (WCRF 2008, EK IIa). Auffällig war bei der Auswertung der WHI, dass bei den Frauen mit einer Fettzufuhr von über 36,8 En% die Intervention (fettarm, ballaststoff- und gemüserich) zu einer Absenkung des Risikos führte. Für die Fettintervention allgemein wurde keine Risikoabsenkung beobachtet (WCRF 2008, EK IIa). Eine kürzlich durchgeführte Meta-Analyse von Kohortenstudien (Turner 2011, EK IIa) ergab eine Risikoerhöhung mit steigender Fettzufuhr bei postmenopausalen Frauen. In der Multiethnic-Kohorte aus Hawaii wurde keine Risikobeziehung mit steigender Fettzufuhr beobachtet (Park et al. 2012, EK IIb). Ebenso konnte in der Vital-Kohorte kein Zusammenhang zwischen der Fettzufuhr und dem Risiko für Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen beobachtet werden (Sczaniecka et al. 2012, EK IIb). Bei den britischen Kohorten mit Ernährungsprotokollen als Erhebungsinstrument wurde auch keine Beziehung zwischen der Fettzufuhr und dem Brustkrebsrisiko gefunden (Key et al. 2011, EK IIa).

### *Endometriumkrebs*

In dem zweiten WCRF-Bericht wurden 2 Kohortenstudien zur Fragestellung identifiziert, sodass die Datenlage weiterhin beschränkt war (WCRF 2007). Die Fettzufuhr wurde in der Neuauflage des WCRF zum Endometriumkrebs abermals beurteilt, diesmal auf Basis von 3 Kohortenstudien. Die quantitative Meta-Analyse ergab ein relatives Risiko von 1,00 (95 % CI 0,96; 1,04) pro Anstieg der Fettzufuhr um 10 g/Tag und damit keine Risikobeziehung (WCRF 2012, EK IIa).

### *Ovarialkrebs*

Für den zweiten WCRF-Bericht standen die Ergebnisse von 2 Kohortenstudien zur Verfügung, die keine Risikoassoziation zeigten (WCRF 2007, EK IIa). Ein systematischer Review von 2 Kohortenstudien von *Crane* et al. (2014, EK IIa) beschrieb bei 1 Studie eine Risikoerhöhung (Blank et al. 2012), bei der anderen Studie keinen Zusammenhang (Chang et al. 2007). Die Auswertung der Studie von *Blank* et al. (2012, EK IIb) ergab ein erhöhtes relatives Risiko von 1,28 (95 % CI 1,01; 1,63) bei einem Vergleich der fünften mit der ersten Verzehrquintile. In der WHI-Studie wurde in dem Interventionsarm mit Fettreduktion ein abgesenktes relatives Risiko für Ovarialkrebs in den letzten Beobachtungsjahren gesehen (Prentice et al. 2007, EK Ib).



### *Prostatakrebs*

Die Meta-Analyse des zweiten WCRF-Berichts ergab keinen Zusammenhang zwischen der Höhe der Fettzufuhr und dem Prostatakrebsrisiko (WCRF 2007, EK IIa). Im weiteren Verlauf berichtet die EPIC-Studie von keiner Risikoassoziation zwischen der Fettzufuhr und dem Prostatakarzinomrisiko (Crowe et al. 2008b, EK IIb). Die dabei durchgeführte Meta-Analyse der bis dahin verfügbaren 7 Studien ergab auch keine Risikobeziehung (Crowe et al. 2008b, EK IIa). Weiterhin berichten sowohl die NIH-AARP-Studie (Pelser et al. 2013, EK IIb) als auch die *Melbourne Collaborative Cohort Study* (Basset et al. 2013, EK IIb) von keiner Risikoveränderung in Verbindung mit einer veränderten Fettzufuhr.

*Es gibt nach den vorliegenden Daten nur wenige Anhaltspunkte, dass die für das Körpergewicht und/oder die Energie kontrollierte Fettzufuhr am Krebsvorkommen wesentlich beteiligt ist. Hinweise auf einen vergleichsweise geringen Effekt gibt es beim postmenopausalen Brustkrebs, beim Ovarialkrebs und beim Pankreaskrebs. Für diese Krebslokalisationen gibt es Meta-Analysen, die mit steigender Fettzufuhr ein erhöhtes Risiko aufzeigen. Die Ergebnisse der Meta-Analysen werden jedoch teilweise durch neue Ergebnisse aus Einzelstudien wieder infrage gestellt.*

*Zwischen der Höhe der Gesamtfettzufuhr und dem Risiko einzelner Krebskrankheiten besteht daher mit **wahrscheinlicher** Evidenz kein Zusammenhang.*

#### **11.3.2.2 Gesättigte Fettsäuren**

Bei der Untersuchung einzelner Fettsäurenfraktionen besteht das Problem, dass der Effekt einer bestimmten Verzehrmenge nicht unabhängig von der Gesamtfettzufuhr ist. Idealerweise sollte daher in den Studien zu den einzelnen Fettsäurenfraktionen für die Gesamtfettzufuhr adjustiert werden. Mit solchen Risikomodellen wird untersucht, ob es über den Effekt von Gesamtfett hinaus noch spezifische Effekte der Einzelkomponenten gibt. In Risikomodellen ohne Kontrolle der Gesamtfettzufuhr wird dagegen untersucht, ob die Einzelkomponenten per se Risikobeziehungen zu den untersuchten Krebsendpunkten aufweisen.

In den folgenden Kapiteln werden die einzelnen Studienergebnisse zu den Fettfraktionen dargestellt, unabhängig davon, ob für die Gesamtfettzufuhr adjustiert wurde oder nicht. Die Ergebnisse in den nachfolgenden Kapiteln sind daher nicht unbedingt als spezifische Wirkung einer bestimmten Einzelfraktion der Fettsäuren unabhängig von der Gesamtfettzufuhr zu interpretieren.

### *Kolorektumkrebs*

Der WCRF schlussfolgerte schon 1997, dass SFA/tierisches Fett möglicherweise das Kolorektumkrebsrisiko beeinflusst (WCRF 1997). Eine Beschreibung der Studien zu den SFA erfolgte jedoch erst im zweiten WCRF-Bericht (WCRF 2007, EK IIa). Danach zeigte keine der 8 Studien einen Risikozusammenhang. In einer Meta-Analyse von 12 Kohortenstudien wurde kein Zusammenhang zwischen der SFA-Zufuhr und dem Risiko für Kolorektumkrebs beobachtet (Liu et al. 2011, EK IIa). SFA wurden auch in den 7 Kohorten aus Großbritannien

untersucht, die Ernährungsprotokolle als Erhebungsmethode verwendet hatten. Auch diese Analyse ergab keinen Zusammenhang zwischen der SFA-Zufuhr und dem Risiko für Kolorektumkrebs (Dahm et al. 2010, EK IIb).

### *Lungenkrebs*

Der zweite Bericht des WCRF analysierte 5 Kohortenstudien, von denen keine auf ein erhöhtes relatives Risiko hinwies (WCRF 2007, EK IIa). Weitere Studien zu dieser Fragestellung wurden nicht gefunden.

### *Blasenkrebs*

In dem zweiten Bericht des WCRF wurde 1 Kohortenstudie zur SFA-Zufuhr mit dem Ergebnis ausgewertet, dass kein Zusammenhang besteht (WCRF 2007, EK IIb). Eine neue Studie mit der EPIC-Studienpopulation ergab ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen der SFA-Zufuhr und dem Auftreten von Blasenkrebs (Allen et al. 2013, EK IIb).

### *Pankreaskrebs*

Der WCRF-Bericht von 2011 konnte auf 6 Kohortenstudien zum Zusammenhang mit SFA/tierischem Fett zurückgreifen, von denen 5 meta-analytisch ausgewertet wurden (WCRF 2011, EK IIa). Der Gesamtschätzer des RR lag bei 1,11 (95 % CI 1,01; 1,21). Aber nur 1 Studie zeigte ein erhöhtes Risiko. Die Studien besaßen eine hohe Heterogenität. Eine neuere Studie ergab keine Risikobeziehung zwischen SFA-Zufuhr und Pankreaskrebsrisiko nach Berücksichtigung von potenziellen Messfehlern (Arem et al. 2013, EK IIb).

### *Brustkrebs*

Eine Risikoerhöhung durch erhöhte Zufuhr von SFA/tierischem Fett hatte der WCRF schon 1997 als möglich eingestuft (WCRF 1997). Diese Einschätzung wurde bei der neuesten Einschätzung der WCRF-Arbeitsgruppe zu Brustkrebs weiter differenziert. Bei Brustkrebs insgesamt wurde keine Risikoerhöhung beobachtet, jedoch ergab der Gesamtschätzer von 4 Kohortenstudien zum postmenopausalen Brustkrebs ein RR von 1,12 (95 % CI 1,01; 1,24) pro Anstieg der SFA-Zufuhr um 10 g/Tag. Eine Meta-Analyse von 6 Kohortenstudien zum postmenopausalen Brustkrebs mit Vergleich von hoher mit niedriger SFA-Zufuhr ergab hingegen keinen Zusammenhang zwischen der SFA-Zufuhr und dem Brustkrebsrisiko (WCRF 2007, EK IIa). Die Meta-Analyse von Turner (2011, EK IIa) ergab bei der Analyse von 27 Kohortenstudien keinen Hinweis auf eine Risikobeziehung zwischen SFA-Zufuhr und Brustkrebsrisiko. In der Auswertung der Vital-Kohorte mit über 30 000 Frauen und dem Endpunkt postmenopausaler Brustkrebs ergab sich mit steigender SFA-Zufuhr auch keine Risikobeziehung (Sczaniecka et al. 2012, EK IIb).

### *Endometriumkrebs*

In dem Bericht des WCRF von 2007 ist nur 1 Kohortenstudie aufgeführt (Bandera et al. 2007, EK IIa), die den Zusammenhang zwischen SFA-Zufuhr und Endometriumkrebs untersuchte, aber keine Risikobeziehung zeigte (WCRF 2007, EK IIa). In der Neufassung des WCRF von 2012 wurden SFA nicht behandelt. Daher wurde die in der Neufassung genannte Kohortenstudie (Cui et al. 2011) auf Aussagen zu den SFA untersucht. In der

Studie von Cui et al. (2011, EK IIb) mit Daten der *Nurses' Health Study* wurde kein Zusammenhang zwischen der SFA-Zufuhr und dem Risiko für Endometriumkrebs beobachtet.

### *Ovarialkrebs*

Der neue Bericht des WCRF (2007, EK IIa) führte 2 Kohortenstudien auf, die keinen Zusammenhang zwischen der SFA-Zufuhr und dem Risiko für Ovarialkrebs zeigten. Die NIH-AARP-Studie ergab auch keine Risikobeziehung (Blank et al. 2012, EK IIb).

### *Prostatakrebs*

Nach Energieadjustierung ergaben die 4 Kohortenstudien, die im WCRF-Bericht betrachtet wurden, keine Risikobeziehung zwischen der SFA-Zufuhr und dem Prostatakrebsrisiko (WCRF 2007, EK IIa). Die danach veröffentlichten Studien weisen unterschiedliche Ergebnisse auf. Eine kurz nach der Veröffentlichung des WCRF-Berichts publizierte Studie ergab keine Risikobeziehung zwischen SFA-Zufuhr und dem Prostatakrebsrisiko (Crowe et al. 2008b, EK IIb). Die dabei durchgeführte Meta-Analyse der bis dahin verfügbaren 7 Studien ergab auch keine Risikobeziehung (Crowe et al. 2008b, EK IIa). Bassett et al. (2013, EK IIb) berichteten von keinem Zusammenhang zwischen SFA-Zufuhr und Prostatakrebsrisiko in der *Melbourne Collaborative Cohort Study*. Bei der NIH-AARP-Studie ergab die Auswertung zu dieser Fragestellung ebenfalls keinen Zusammenhang, wenn alle Prostatakarzinome untersucht wurden (Pelser et al. 2013, EK IIb). In dieser Studie wurde jedoch sowohl bei den Karzinomen, die ein fortgeschrittenes Stadium aufwiesen, als auch bei denen, die tödlich endeten, eine positive Assoziation mit der Höhe der SFA-Zufuhr gefunden (Pelser 2013, EK IIb).

Zum Prostatakarzinom wurden mehrere Studien durchgeführt, bei denen die Risikoassoziation mit der Fettsäurenkonzentration im Plasma und Serum untersucht wurde. In der EPIC-Studie wurden zunächst Ergebnisse zu vielen einzelnen Fettsäuren mit unterschiedlichen Risikoassoziationen präsentiert, die nur schwer nachvollziehbar sind (Crowe et al. 2008a, EK IIb). In einer nachfolgenden Analyse nach Mustern in den Fettsäuren (Trilettanalyse) ordnete sich das Bild und ergab, dass das Fettsäurenmuster, das viele SFA enthielt, nicht mit dem Prostatakarzinomrisiko verbunden war (Dahm et al. 2012, EK IIb). In der *Multiethnic Study* aus Hawaii war die SFA-Konzentration im Blut nicht mit dem Prostatakarzinomrisiko assoziiert (Park et al. 2009, EK IIb). In der *Melbourne Collaborative Cohort Study* wiederum war die SFA-Konzentration im Blut positiv mit dem Prostatakarzinomrisiko assoziiert (Bassett et al. 2013, EK IIb).

*Es gibt mit **wahrscheinlicher** Evidenz keinen Zusammenhang zwischen der Höhe der SFA-Zufuhr und dem Risiko für die einzelnen Krebskrankheiten.*

### 11.3.2.3 Einfach ungesättigte Fettsäuren

#### *Kolorektumkrebs*

Die SLR zum Bericht des WCRF von 2007 ergab keine Risikobeziehung hinsichtlich der MUFA-Zufuhr und dem Risiko für Kolorektumkrebs. Bei der Auswertung von 5 Risikoschätzern aus 4 Kohortenstudien wurde ein meta-analytischer Schätzer von 0,95 (95 % CI 0,73; 1,24) pro um 25 g veränderter MUFA-Zufuhr errechnet und damit kein Zusammenhang gefunden (WCRF 2007, EK IIa). Eine nachfolgend durchgeführte Meta-Analyse von 11 Kohortenstudien ergab keinen Zusammenhang zwischen MUFA-Zufuhr und dem Risiko für Kolorektumkrebs (Liu et al. 2011, EK IIa).

#### *Lungenkrebs*

Die SLR zum Bericht des WCRF von 2007 identifizierte 4 Kohortenstudien zu dieser Fragestellung. Eine formale Meta-Analyse wurde aufgrund der unterschiedlichen Informationen aus den Publikationen nicht durchgeführt. Die Mehrzahl der Untersuchungen ergab keine Risikobeziehung; 2 Studien berichten jedoch von erhöhten relativen Risiken in Untergruppen (WCRF 2007, EK IIa). In dem Bericht wird nicht auf die Auswertung von 8 Kohortenstudien von *Smith-Warner* et al. (2002, EK IIa) hingewiesen, die keinen Zusammenhang zwischen der MUFA-Zufuhr und dem Lungenkrebsrisiko zeigte.

#### *Blasenkrebs*

In der SLR für den Bericht des WCRF 2007 wurde 1 Kohortenstudie zu der MUFA-Zufuhr identifiziert, die keine Risikobeziehung zeigte (WCRF 2007, EK IIb). Auch eine neuere Studie mit Daten der EPIC-Studie ergab keinen Zusammenhang zwischen MUFA-Zufuhr und Blasenkrebsrisiko (Allen et al. 2013, EK IIb).

#### *Pankreaskrebs*

Die neueste Bearbeitung des Themas beim WCRF erfolgte in der Neufassung der SLR im Jahre 2011. Vier Studien konnten herangezogen werden, deren Auswertung keine Hinweise auf eine Risikobeziehung ergab (WCRF 2011, EK IIa). Auch eine neuere Studie zeigte keinen Hinweis auf eine Risikobeziehung zwischen MUFA-Zufuhr und Pankreaskrebsrisiko (Arem et al. 2013, EK IIb).

#### *Brustkrebs*

In der Meta-Analyse des WCRF aus dem Jahr 2007 auf Basis der systematischen Literaturübersichten wurde keine Risikoerhöhung für Brustkrebs bei den 4 in die Analyse einbezogenen Studien pro höherer MUFA-Zufuhr von 10 g/Tag beobachtet (RR = 1,00; 95% CI 0,94; 1,07). Bei den 3 in der Meta-Analyse berücksichtigten Studien mit postmenopausalem Brustkrebs als Endpunkt wurde ein relatives Risiko von 1,10 (95 % CI 0,96; 1,23) pro höherer MUFA-Zufuhr von 10g/Tag beobachtet (WCRF 2007, EK IIa). Die Meta-Analyse von *Turner* (2011, EK IIa) mit 16 Studien ergab keine Risikobeziehung. Eine kürzlich publizierte Auswertung einer Kohorte von 30 000 postmenopausalen Frauen ergab ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs mit steigender MUFA-Zufuhr (Sczaniecka et al. 2012, EK IIb).

### *Endometriumkrebs*

Die SLR zum WCRF-Bericht berichtet von 1 Kohortenstudie, die keine Risikoassoziation zeigte (Bandera et al. 2007, EK IIa). In der Neufassung des Berichts des WCRF (2012, EK IIa) zu diesem Karzinom wurden MUFA nicht behandelt. Die in der Neufassung in einem anderen Zusammenhang erwähnte Studie von Cui et al. (2011, EK IIb) mit Daten der *Nurses' Health Study* ergab keine Risikoassoziation.

### *Ovarialkrebs*

In dem SLR zum Bericht des WCRF aus dem Jahr 2007 werden 2 Kohortenstudien aufgeführt, die keine Risikobeziehung zeigten (WCRF 2007, EK IIa). Auch die Untersuchung der NIH-AARP-Studie ergab keine Risikobeziehung zwischen der MUFA-Zufuhr und dem Risiko für Ovarialkrebs (Blank et al. 2012, EK IIb).

### *Prostatakrebs*

Im WCRF-Bericht aus dem Jahr 2007 wurden 3 Kohortenstudien identifiziert, die meta-analytisch ausgewertet wurden und ein erhöhtes Risiko für das Prostatakarzinom bei erhöhter MUFA-Zufuhr zeigten (WCRF 2007, EK IIa). Ergebnisse der EPIC-Studie ergaben keine Risikobeziehung zwischen der MUFA-Zufuhr und dem Prostatakrebsrisiko (Crowe et al. 2008b, EK IIb). Die dabei durchgeführte Meta-Analyse der bis dahin verfügbaren 7 Studien zeigte auch keine Risikobeziehung (Crowe et al. 2008b, EK IIa). Auch in der *Melbourne Collaborative Cohort Study* wurde keine Risikobeziehung beobachtet (Basset et al. 2013, EK IIb). Die Ergebnisse der NIH-AARP-Studie zeigten ebenfalls keine Risikobeziehung zwischen MUFA-Zufuhr und Prostatakrebsrisiko (Pelser et al. 2013, EK IIb).

Die Studien, die Fettsäurenkonzentrationen im Blut untersuchten, ergaben für MUFA keine Risikobeziehung (Park et al. 2009, Dahm et al. 2012, Bassett et al. 2013, EK IIb).

*Zwischen der Zufuhr von MUFA und dem Risiko für einzelne Krebskrankheiten besteht mit **wahrscheinlicher** Evidenz kein Zusammenhang.*

#### **11.3.2.4 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren**

Die Zufuhrdaten einzelner PUFA wie der langkettigen n-3 Fettsäuren stehen mit dem Verzehr von bestimmten Lebensmitteln wie Fisch im Zusammenhang und wurden in vielen Studien als marine n-3 Fettsäuren untersucht. Ein solcher Zusammenhang muss nicht unbedingt auf die Biomarkerdaten im Blut oder Fettgewebe zutreffen, da einzelne dieser Fettsäuren auch endogen mittels Desaturasen und Elongasen aus anderen n-3 oder n-6 Fettsäuren gebildet werden können. Daher sollte sowohl bei den PUFA allgemein als auch den n-6 bzw. n-3 Fettsäuren auf Unterschiede in den Risikobeziehungen bei der Zufuhr im Vergleich zu den Konzentrationen dieser Fettsäuren in biologischem Material geachtet werden. Bei unterschiedlichen Ergebnissen ist es nicht ausgeschlossen, dass bei den Zufuhrdaten andere über die Lebensmittel zugeführte Nährstoffe bzw. Inhaltsstoffe eine Rolle spielen.

### **a) Mehrfach ungesättigte Fettsäuren gesamt**

#### *Kolorektumkrebs*

In der SLR für den Bericht des WCRF aus dem Jahr 2007 wurden 5 Kohortenstudien identifiziert, die PUFA untersucht hatten. Keine der Studien berichtete von signifikanten Risikobeziehungen. Eine formale Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt (WCRF 2007, EK IIa). Eine nachfolgend durchgeführte Meta-Analyse mit 5 Kohortenstudien ergab keine Risikobeziehung mit der Höhe der PUFA-Zufuhr (RR = 1,10; 95 % CI 0,91; 1,34) (Liu et al. 2011, EK IIa).

#### *Lungenkrebs*

In der SLR für den Bericht des WCRF aus dem Jahr 2007 wurden 4 Kohortenstudien aufgeführt, die PUFA untersucht hatten. Keine der Studien zeigte eine Risikobeziehung. Die nicht im WCRF-Bericht eingeschlossene Meta-Analyse von 8 Kohortenstudien von *Smith-Warner* et al. (2002, EK IIa) zeigte keinen Zusammenhang zwischen der PUFA-Zufuhr und dem Lungenkrebsrisiko. Es wurden keine weiteren Studien zu dieser Fragestellung identifiziert.

#### *Blasenkrebs*

In der SLR für den Bericht des WCRF wurde 1 Kohortenstudie zu PUFA identifiziert, die keine Risikobeziehung zeigte (WCRF 2007, EK IIa). Die Untersuchung der EPIC-Studie zu dieser Fragestellung ergab kein signifikant erhöhtes relatives Risiko (Allen et al. 2013, EK IIb).

#### *Pankreaskrebs*

Die neueste Bearbeitung des Themas beim WCRF erfolgte in der Neufassung der SLR im Jahre 2011. Vier Studien konnten herangezogen werden, deren Auswertung keinen Hinweis auf eine Risikobeziehung ergab (WCRF 2011, EK IIa). Auch eine neuere Studie ergab keinen Hinweis auf eine Risikobeziehung zwischen PUFA-Zufuhr und Pankreaskrebsrisiko (Arem et al. 2013, EK IIb).

#### *Brustkrebs*

Der WCRF hatte in seinem Bericht einen möglichen positiven Zusammenhang zwischen der PUFA-Zufuhr und dem Brustkrebsrisiko beschrieben (WCRF 1997). Diese Einschätzung konnte bei der Fortführung des Berichts auf Basis einer systematischen Literaturübersicht bestätigt werden. Diese Literaturübersicht zeigte, dass das Risiko bei einem hohen Quotienten aus PUFA zu SFA erhöht ist (WCRF 2007, EK IIa). Auch die Meta-Analyse von *Turner* (2011, EK IIa) zeigte sowohl eine Risikoerhöhung für Brustkrebs insgesamt (13 Kohortenstudien) als auch für den postmenopausalen Brustkrebs (9 Kohortenstudien) bei erhöhter PUFA-Zufuhr.

#### *Endometriumkrebs*

Die Autoren der SLR des WCRF-Berichts haben für diesen Ernährungsfaktor 1 Kohortenstudie identifiziert, die keine Risikoassoziation aufzeigte (Bandera et al. 2007, EK

IIa). In der Studie von *Cui et al.* (2011, EK IIb) wurde auch keine Risikoassoziation zwischen der PUFA-Zufuhr und dem Risiko für Endometriumkrebs beobachtet.

#### *Ovarialkrebs*

Die SLR zum Bericht des WCRF (2007, EK IIa) analysierte 2 Kohortenstudien, die keine Risikobeziehung zeigten. Die neuere Untersuchung der NIH-AARP-Studie ergab eine signifikant positive Risikobeziehung zwischen PUFA-Zufuhr und Ovarialkrebsrisiko im altersadjustierten Modell, aber nicht im volladjustierten Modell (Blank et al. 2012, EK IIb).

#### *Prostatakrebs*

Laut WCRF-Bericht wurde in den 2 auf Basis der systematischen Literatursuche identifizierten Kohortenstudien kein Zusammenhang der PUFA-Zufuhr mit dem Prostatakrebsrisiko nach Adjustierung für andere Risikofaktoren beobachtet (WCRF 2007, EK IIa). Die danach publizierte Untersuchung der EPIC-Studie ergab keine Risikobeziehung der Zufuhr von PUFA mit dem Prostatakrebsrisiko (Crowe et al. 2008b, EK IIb). Die dabei durchgeführte Meta-Analyse der bis dahin verfügbaren 7 Studien einschließlich der eigenen Studie von *Crowe et al.* zeigte auch keine Risikobeziehung (Crowe et al. 2008b, EK IIa). Auch *Basset et al.* (2013, EK IIb) berichteten, dass in der *Melbourne Collaborative Cohort Study* keine Beziehung zwischen der Zufuhr von PUFA und dem Prostatakrebsrisiko bestand. Auch in der NIH-AARP-Studie ergab die Auswertung keine Risikobeziehung (Pelser et al. 2013, EK IIb).

Auch die Fettsäuren im Plasma und Serum wurden in Hinblick auf das Prostatakarzinomrisiko untersucht. In der *Multiethnic Study* aus Hawaii war der PUFA-Gehalt im Blut nicht mit dem Prostatakarzinomrisiko assoziiert (Park et al. 2009, EK IIb). Auch in der *Melbourne Collaborative Cohort Study* gab es keinen Zusammenhang zwischen dem PUFA-Gehalt im Blut und dem Prostatakarzinomrisiko (Bassett et al. 2013, EK IIb).

*Für die meisten Krebskrankheiten besteht mit **wahrscheinlicher** Evidenz kein Zusammenhang zwischen der PUFA-Zufuhr und dem Krankheitsrisiko. Bei Brustkrebs könnte eine steigende Zufuhr von PUFA mit **möglicher** Evidenz das Risiko erhöhen.*

### **b) n-6 Fettsäuren**

#### *Kolorektumkrebs*

In der SLR für den Bericht des WCRF aus dem Jahr 2007 wurden 5 Kohortenstudien identifiziert, die n-6 Fettsäuren untersucht hatten. Keine der Studien berichtete von signifikanten Risikobeziehungen. Eine formale Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt (WCRF 2007, EK IIa). Eine kurz danach publizierte Untersuchung aus der *Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort* ergab in den stark adjustierten Modellen bei Männern und Frauen keinen Zusammenhang zwischen der Zufuhr von n-6 Fettsäuren und dem Risiko für Kolorektumkrebs (Daniel et al. 2009, EK IIb). Auch eine Kohortenstudie aus Singapur ergab keine Risikobeziehung für das kolorektale Karzinom in Verbindung mit der Zufuhr von n-6 Fettsäuren (Butler et al. 2009, EK IIb). Eine auf Untergruppen fokussierte Analyse einer japanischen Kohorte mit Personen aus Gesundheitszentren ergab keinen Hinweis, dass die

Zufuhrhöhe von n-6 Fettsäuren mit dem Krebsrisiko im Darmbereich verbunden ist (Sasazuki et al. 2011, EK IIb).

#### *Lungenkrebs*

In der SLR für den Bericht des WCRF aus dem Jahr 2007 wurde 1 Kohortenstudie aufgeführt, die ein gesenktes Risiko (RR = 0,68; 95 % CI 0,46; 1,0) für jede Steigerung der n-6 Fettsäurenkonzentration im Serum um eine Standardabweichung ergab (WCRF 2007, EK IIb). Es wurden keine weiteren Studien zu diesem Zusammenhang identifiziert.

#### *Blasenkrebs*

Zu den n-6 Fettsäuren konnten keine epidemiologischen Studien identifiziert werden.

#### *Pankreaskrebs*

In der Neufassung der SLR vom WCRF im Jahre 2011 wurden die n-6 Fettsäuren nicht behandelt mit Ausnahme der LA. Für LA wurde keine Risikoassoziation gefunden (WCRF 2011, EK IIa).

#### *Brustkrebs*

Die SLR des WCRF ergab für die Zufuhr von n-6 Fettsäuren sowohl 1 Kohortenstudie mit einer starken positiven Assoziation als auch 1 Kohortenstudie ohne Risikobeziehung. Für die Zufuhr von LA ergaben die bis 2005 verfügbaren 6 Kohortenstudien keine Risikobeziehung (WCRF 2007, EK IIa).

#### *Endometriumkrebs*

Die Autoren der SLR konnten nur 1 Kohortenstudie zu LA identifizieren, die keine Risikoassoziation zeigte (Bandera et al. 2007, EK IIa). Weitere epidemiologische Studien zu n-6 Fettsäuren im Zusammenhang mit dem Risiko für Endometriumkrebs wurden nicht gefunden.

#### *Ovarialkrebs*

Die SLR zum Bericht des WCRF (2007, EK IIb) ergab 1 Kohortenstudie, die LA und AA untersuchte, ohne dass sich eine Risikobeziehung zeigte. Es wurden keine weiteren epidemiologischen Studien zu dieser Fragestellung gefunden.

#### *Prostatakrebs*

Im WCRF-Bericht wurden 4 Kohortenstudien zu den n-6 Fettsäuren identifiziert, die keine Risikobeziehung zeigten (WCRF 2007, EK IIa). In der *Multiethnic Study* aus Hawaii war der Gehalt an n-6 Fettsäuren im Blut nicht mit dem Prostatakarzinomrisiko assoziiert (Park et al. 2009, EK IIb). In der EPIC-Studie waren die n-6 Fettsäuren im Blut nicht mit dem Prostatakarzinomrisiko verbunden (Dahm et al. 2012, EK IIb). *Chua* et al. (2012, EK IIa) fanden in ihrer Meta-Analyse von 3 Kohortenstudien keinen Zusammenhang zwischen der Zufuhr von n-6 Fettsäuren und dem Risiko für Prostatakrebs. Auch *Basset* et al. (2013, EK IIb) berichteten, dass in der *Melbourne Collaborative Cohort Study* kein Zusammenhang zwischen der Zufuhr von n-6 Fettsäuren sowie den Blutkonzentrationen dieser Fettsäuren



und dem Prostatakrebsrisiko besteht. Auch die NIH-AARP-Studie ergab keinen Zusammenhang zwischen der Zufuhr von n-6 Fettsäuren und dem Risiko für Prostatakrebs (Pelser et al. 2013, EK IIb). In dem systematischen Review von Sakai et al. (2012, EK IIa) zur Arachidonsäure zeigten sowohl Studien mit Zufuhrdaten als auch Studien mit Messung der Blutkonzentration von Arachidonsäure keinen Zusammenhang mit dem Prostatakrebsrisiko.

*Eine steigende Zufuhr von n-6 Fettsäuren steht mit **wahrscheinlicher** Evidenz nicht im Zusammenhang mit dem Risiko für einzelne Krebskrankheiten.*

### **c) n-3 Fettsäuren und Verhältnis von n-6 zu n-3 Fettsäuren**

Gerber (2012) veröffentlichte eine Zusammenstellung der Studien zum Zusammenhang zwischen n-3 Fettsäuren und den Krebskrankheiten in Kolorektum, Prostata und Brust. Weitere umfassende Meta-Analysen mit Bezug auf die einzelnen Krebsendpunkte zu dieser Fettsäurenfraktion sind ebenfalls in der Literatur zu finden (z. B. Shen et al. 2012, Zheng et al. 2012). Zusammen mit den SLR des WCRF (2007) ergibt sich für n-3 Fettsäuren eine gute Datenbasis. Studien zu den n-6 Fettsäuren und Krebskrankheiten sind weniger häufig zu finden.

Ebenso ist auch die Datenlage zum Verhältnis von n-6 zu n-3 Fettsäuren schwächer. Dies mag daran liegen, dass es vergleichsweise wenige Studien zu den n-6 Fettsäuren gibt und auch keine spezifischen Hypothesen zum Wirkungsmechanismus des Verhältnisses von n-6 zu n-3 Fettsäuren mit Relevanz für Krebskrankheiten. Daher wurde diese Fragestellung hier zusammen mit den n-3 Fettsäuren bearbeitet.

#### *Kolorektumkrebs*

In der SLR zum kolorektalen Karzinom für den Bericht des WCRF aus dem Jahr 2007 wurde kein Zusammenhang zwischen der ALA-Zufuhr und dem Risiko für den Kolorektumkrebs beschrieben (WCRF 2007, EK IIa). Für ALA identifizierte Gerber (2012, EK IIa) 3 Studien, von denen wiederum 1 Studie ein signifikant erhöhtes Risiko bei erhöhter ALA-Zufuhr ergab (Daniel et al. 2009, EK IIb). Gerber (2012, EK IIa) führte in seiner Übersichtsarbeit weiterhin 5 Kohortenstudien zu den langkettigen n-3 Fettsäuren auf, die sehr unterschiedliche Ergebnisse zeigten, darunter 1 Studie mit einem erhöhten relativen Risiko (Butler et al. 2009, EK IIb) sowie 1 Studie mit einem erniedrigten relativen Risiko (Hall et al. 2008, EK IIb) bei erhöhter Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren. Eine weitere Studie aus Japan zu den langkettigen n-3 Fettsäuren ergab in einer Detailanalyse ihrer Kohorte Hinweise auf eine inverse Beziehung zwischen der EPA-Zufuhr und dem Risiko für proximalen Kolonkrebs bei Männern und dem Kolonkrebs (gesamt) bei Frauen (Sasazuki et al. 2011, EK IIb). Die formale Meta-Analyse zur Zufuhr von n-3 Fettsäuren von Shen et al. (2012, EK IIa) ergab keinen Hinweis auf eine Risikobeziehung. Die Autoren wiesen aber darauf hin, dass in der Meta-Analyse bei Männern ein reduziertes Risiko für Kolorektumkrebs in Verbindung mit einer erhöhten Zufuhr von n-3 Fettsäuren beobachtet wurde.

Eine Untersuchung aus der *Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort* zum Verhältnis von n-6 zu n-3 Fettsäuren ergab keinen Zusammenhang mit dem Risiko für Kolorektumkrebs

(Daniel et al. 2009, EK IIb). Die Japan Public Health Center-Kohortenstudie untersuchte ebenfalls das Verhältnis von n-3 zu n-6 Fettsäuren und fand keine Risikobeziehung (Sasazuki et al. 2011, EK IIb).

### *Lungenkrebs*

Zu den n-3 Fettsäuren konnten keine epidemiologischen Studien identifiziert werden.

### *Blasenkrebs*

Zu den n-3 Fettsäuren konnten keine epidemiologischen Studien identifiziert werden.

### *Pankreaskrebs*

Die neueste Bearbeitung des Themas durch den WCRF erfolgte in der Neufassung der SLR im Jahre 2011 und bezog sich auf die ALA. Die dazu herangezogenen 3 Studien ergaben keinen Hinweis auf eine Risikobeziehung zwischen der ALA-Zufuhr und dem Risiko für Pankreaskrebs. Es erfolgte keine gesonderte Auswertung für die n-3 Fettsäuren insgesamt (WCRF 2011, EK IIa). In dem Bericht des WCRF von 2007 konnte keine Kohortenstudie zu den n-3 Fettsäuren insgesamt identifiziert werden (WCRF 2007, EK IIa). Eine Meta-Analyse mit 9 Kohortenstudien ergab keinen Zusammenhang zwischen der Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren und dem Pankreaskrebsrisiko (Qin et al. 2012, EK IIa).

### *Brustkrebs*

In der SLR zum Brustkrebs für den Bericht des WCRF (2007, EK IIa) wurde in 1 der beiden Kohortenstudien ein signifikant erhöhtes Risiko für Brustkrebs bei erhöhter Zufuhr von n-3 Fettsäuren berichtet. *Gerber* (2012, EK IIa) untersuchte in einer Übersichtsarbeit zu Kohortenstudien die verschiedenen n-3 Fettsäuren. Zu den langkettigen n-3 Fettsäuren und Brustkrebs wurden 3 Studien aufgeführt, die jeweils keine Risikobeziehung zeigten. Von den 3 Studien zu ALA zeigten alle 3 insgesamt ebenfalls keine Risikobeziehung. Auch *Zheng* et al. (2013, EK IIa) fanden in ihrer Meta-Analyse (12 Kohortenstudien) mit Zufuhr- und Gewebemarkerdaten keine Assoziation zwischen ALA und dem Brustkrebsrisiko. *Zheng* et al. (2013, EK IIa) berichten in ihrer Meta-Analyse von 10 Kohortenstudien zu den n-3 Fettsäuren, dass die Zufuhr nicht mit dem Brustkrebsrisiko assoziiert ist. Gleichzeitig untersuchten *Zheng* et al. (2013, EK IIa) auch die Zufuhr von langkettigen marinen n-3 Fettsäuren und fanden ein gesenktes relatives Risiko bei erhöhter Zufuhr dieser n-3 Fettsäuren (19 Studien).

*Yang* et al. (2014, EK IIa) untersuchten das Verhältnis von n-3 zu n-6 Fettsäuren anhand von 11 Kohortenstudien sowohl auf der Basis von Zufuhr- als auch von Biomarkerdaten und fanden ein gesenktes Brustkrebsrisiko bei steigendem Verhältnis dieser Fettsäuren.

### *Endometriumkrebs*

Im Rahmen der SLR des WCRF konnte zu den n-3 Fettsäuren keine Kohortenstudie identifiziert werden (WCRF 2007, EK IIa). In der Studie von *Cui* et al. (2011, EK IIb) wurde kein Zusammenhang zwischen der Zufuhr von n-3 Fettsäuren und dem Risiko für Endometriumkrebs beobachtet.

### *Ovarialkrebs*

In einer Kohortenstudie wurde die Zufuhr von DHA und EPA untersucht, ohne dass eine Risikobeziehung beobachtet wurde (WCRF 2007, EK IIb).

### *Prostatakrebs*

*Leitzmann et al.* (2004, EK IIb) beobachteten in der NIH-AARP-Studie eine Risikoerhöhung bei einer erhöhten Zufuhr von ALA. Eine Risikoerhöhung für das Prostatakarzinom in Verbindung mit einer erhöhten Zufuhr von ALA konnte in der PCLO-Studie nicht bestätigt werden (Kolarek et al. 2006, EK IIb). *Gerber* (2012, EK IIa) führte 4 Kohortenstudien zu ALA und Prostatakarzinom auf, von denen 2 Studien Risikoerhöhungen zeigten und 1 Studie eine Risikosenkung und eine Studie keine Risikobeziehung. Auch *Chua et al.* (2012, EK IIa) konnten in ihrer Meta-Analyse von 5 Kohortenstudien keine Risikobeziehung mit der Zufuhr von ALA beobachten. Im *SELECT-Trial* mit dem Biomarker ALA wurde auch keine Risikobeziehung beobachtet (Brasky et al. 2013, EK IIb). *Brasky et al.* (2013, EK IIa) konnten aber erhöhte relative Risiken bei erhöhten Konzentrationen von DHA in ihrer Meta-Analyse von 6 Kohortenstudien mit Biomarkern berechnen; für EPA zeigte sich kein Zusammenhang. Eine meta-analytische Auswertung der Studien zur Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren ergab ebenfalls eine Risikoerhöhung für das Prostatakarzinom bei erhöhter Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren (*Chua et al.* 2012, EK IIa). *Gerber* (2012, EK IIa) berichten von 2 Kohortenuntersuchungen zu den langkettigen n-3 Fettsäuren, von denen 1 Untersuchung keine Risikobeziehung zeigte und 1 Untersuchung ein signifikant reduziertes relatives Risiko bei erhöhter Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren. *Brasky et al.* (2011, EK IIb) fanden in der PCLO-Studie ein erhöhtes Prostatakrebsrisiko bei erhöhter Konzentration der n-3 Fettsäure DHA im Blut, aber keinen Zusammenhang bei erhöhter Konzentration der n-3 Fettsäuren ALA und EPA im Blut. Die EPIC-Studie wiederum berichtete, dass langkettige n-3 Fettsäuren im Blut mit einem erhöhten Risiko für das Prostatakarzinom assoziiert waren (*Dahm et al.* 2012, EK IIb).

Die *Multiethnic Study* aus Hawaii zeigte keinen Zusammenhang des Verhältnisses von n-6 zu n-3 Fettsäuren im Blut mit dem Risiko für Prostatakrebs (*Park et al.* 2009, EK IIb). Auch in der *Melbourne Collaborative Cohort Study* wurde das Verhältnis von n-6 zu n-3 Fettsäuren untersucht. Es zeigte sich keine Risikoassoziation bei Betrachtung sowohl der Zufuhrdaten als auch der Blutwerte (*Bassett et al.* 2013, EK IIb).

*Die Daten zum Zusammenhang der Zufuhr von n-3 Fettsäuren mit dem Krebsrisiko zeigen ein sehr komplexes Bild bei vielen Krebskrankheiten. Dies gilt auch für die Ergebnisse mit Fettsäurenkonzentrationen im Blut. Die einzelnen Studienergebnisse umfassen bei steigender Fettzufuhr sowohl positive als auch negative Risikobeziehungen. Das komplexe Bild wird noch dadurch verstärkt, dass es zusätzliche Studienergebnisse zu den PUFAs allgemein gibt, die sich in ihren Aussagen widersprechen können wie bei Brust- und Prostatakrebs.*

*Bei den meisten untersuchten Krebskrankheiten besteht mit **wahrscheinlicher** Evidenz kein Zusammenhang zwischen der Zufuhr von n-3 Fettsäuren und dem Krankheitsrisiko. Bei*

*einzelnen Krebskrankheiten könnte sich das Risiko mit steigender Zufuhr von n-3 Fettsäuren mit **möglicher** Evidenz erhöhen. Mit **wahrscheinlicher** Evidenz besteht kein Zusammenhang zwischen dem Verhältnis von n-6 zu n-3 Fettsäuren und dem Krebsrisiko. Bei einzelnen Krebskrankheiten kann es jedoch mit **möglicher** Evidenz bei steigendem Verhältnis von n-6 zu n-3 Fettsäuren zu einer Absenkung des Risikos kommen.*

### 11.3.2.5 trans-Fettsäuren

Eine Beurteilung der trans-Fettsäuren in Bezug auf das Krebsrisiko erscheint nicht sinnvoll. Zum einen gibt es keine Hinweise, dass die trans-Fettsäure im Vergleich zur cis-Form mit einem biologischen Mechanismus der Krebsentstehung in Verbindung steht. Zum anderen ist auch der Anteil der trans-Fettsäuren in den Biomarkerprofilen der Fettsäuren im Blut oder Geweben gering, sodass eine solide und belastbare Schätzung des Krebsrisikos unwahrscheinlich ist. Diese Einschätzung bedeutet nicht, dass Untersuchungen zu trans-Fettsäuren in epidemiologischen Langzeitstudien nicht durchgeführt wurden und werden. Sie bedeutet aber, dass solche Risikoschätzer nur schwer in Richtung einer Kausalität zu beurteilen sind.

*Die wissenschaftlichen Voraussetzungen einer Evidenzbeurteilung der Bedeutung der trans-Fettsäuren für das Krebsrisiko sind nicht gegeben und eine Beurteilung wurde daher nicht vorgenommen.*

### 11.3.3 Quantität und Qualität der Zufuhr von Nahrungsfett und -fettsäuren und sekundäre Prävention von Krebskrankheiten

Im Bereich der Krebskrankheiten bedeutet die Sekundärprävention, das Wiederauftreten der Krebskrankheit nach therapeutischen Maßnahmen zu verhindern bzw. das Überleben möglichst lange sicherzustellen. Beide Fragestellungen sind eng miteinander verknüpft, da eine initiale Krebstherapie nicht eine garantierte Entfernung des gesamten malignen Gewebes und damit einen langfristigen Erfolg bedeutet. Bei der Frage bzgl. der Sekundärprävention von Krebskrankheiten durch Ernährung wird hier die spezielle nutritive Situation während der Krebstherapie nicht behandelt. An dieser Stelle sei auf den Krebsinformationsdienst des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) verwiesen ([www.krebsinformationsdienst.de](http://www.krebsinformationsdienst.de)). Die Webseiten des Krebsinformationsdienstes enthalten wiederum Hinweise auf weitere Broschüren und ihre Bezugsquellen.

Fragen zur Sekundärprävention von Krebskrankheiten werden häufig im Rahmen der Rehabilitation mit den Betroffenen besprochen. Leider besitzen die großen Anbieter dieser Rehabilitationsmaßnahmen für das Thema Ernährung noch keine Leitlinie, die Entscheidungshilfen gibt, welche Inhalte vermittelt werden sollen, um ein Rezidiv zu vermeiden und die Sterblichkeit zu senken. Der WCRF hat in seinem Bericht von 2007 den Wissensstand zu der Evidenz von ernährungsbezogenen Maßnahmen bei Krebskrankheiten in einem eigenen Kapitel (Kapitel 9) beschrieben. Trotz zweier großer Interventionsstudien mit Fettreduktion bei Brustkrebs sah sich das Gremium zu keiner allgemeingültigen Aussage zur Rolle der Fettzufuhr bei einer Krebskrankheit in der Lage (WCRF 2007). Andere

Fachgesellschaften haben sich aufgrund der wenigen Daten nicht dazu geäußert, ob die Modifikation der Fettzufuhr bei einer Krebskrankheit eine sinnvolle Maßnahme ist, um ein Rezidiv zu vermeiden und das Überleben zu verbessern.

### 11.4 Unterscheiden sich Strategien zur Primärprävention von Krebskrankheiten von solchen zur Sekundärprävention (Ernährungstherapie)?

Die Ernährungstherapie bei einer Krebskrankheit zählt zu den adjuvanten Therapieansätzen, die derzeit intensiv beforscht werden. Grundsätzlich führt eine Krebskrankheit je nach Stadium und Therapieansatz zu unterschiedlichen Beeinträchtigungen, die aus chirurgischen Eingriffen oder der Entfernung von Organen, die für die Verdauung und Absorption bedeutsam sind, bestehen können. Auch weitere Behandlungsstrategien wie Bestrahlung und Chemotherapie wirken sich häufig auf die Nahrungszufuhr und den Nahrungsbedarf aus. Demnach ist es nicht möglich, eine allgemeine Aussage zur wünschenswerten Fettzufuhr für die Vielzahl der Krebskrankheiten zu machen, die die individuelle Situation des Patienten berücksichtigen würde. Aufgrund der Behandlungssituation und deren Folgen für die Ernährung ist es daher nicht möglich, die Strategien der Primärprävention auf die Sekundärprävention zu übertragen.

Welche Rolle die Fettzufuhr bei der Therapie der einzelnen Krebskrankheiten spielen kann, wird zum Teil in den Leitlinien des von der Deutschen Krebshilfe geförderten onkologischen Leitlinienprogramms beschrieben ([www.krebsgesellschaft.de](http://www.krebsgesellschaft.de)). Diese Leitlinien richten sich beim Vorgehen nach den Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Diese Vorgaben sehen nicht vor, dass bei jeder Leitlinie explizit Stellung zur Fettzufuhr genommen werden muss, sodass diese Leitlinien nicht immer Informationen dazu enthalten.

### 11.5 Bewertung der Evidenz für die Fettzufuhr zur Primärprävention von Krebskrankheiten

Die Bewertung der Evidenz zur präventiven Wirkung der Fettzufuhr bei Krebskrankheiten wird in dieser Leitlinie nur allgemein und nicht für jede einzelnen Krebskrankheit abgegeben. Da Krebskrankheiten sehr vielfältig sind und für einzelne Krebskrankheiten auch eine andere als die Gesamteinschätzung denkbar ist, sei bei Interesse auf die Beschreibung der Studienlage zu den einzelnen Krebskrankheiten in diesem Bericht verwiesen.

*Zwischen der Höhe der Gesamtfettzufuhr und dem Risiko einzelner Krebskrankheiten besteht mit **wahrscheinlicher** Evidenz kein Zusammenhang (s. 11.3.2.1)*

*Es gibt mit **wahrscheinlicher** Evidenz keinen Zusammenhang zwischen der Höhe der SFA-Zufuhr und dem Risiko für die einzelnen Krebskrankheiten (s. 11.3.2.2).*

*Zwischen der Zufuhr von MUFA und dem Risiko für einzelne Krebskrankheiten besteht mit **wahrscheinlicher** Evidenz kein Zusammenhang (s. 11.3.2.3).*

*Für die meisten Krebskrankheiten besteht mit **wahrscheinlicher** Evidenz kein Zusammenhang zwischen der PUFA-Zufuhr und dem Krankheitsrisiko. Bei Brustkrebs*

*könnte eine steigende Zufuhr von PUFA mit **möglicher** Evidenz das Risiko erhöhen (s. 11.3.2.4.a).*

*Eine steigende Zufuhr von n-6 Fettsäuren steht mit **wahrscheinlicher** Evidenz nicht im Zusammenhang mit dem Risiko für einzelne Krebskrankheiten (s. 11.3.2.4.b).*

*Bei den meisten untersuchten Krebskrankheiten besteht mit **wahrscheinlicher** Evidenz kein Zusammenhang zwischen der Zufuhr von n-3 Fettsäuren und dem Krankheitsrisiko. Bei einzelnen Krebskrankheiten könnte sich das Risiko mit steigender Zufuhr von n-3 Fettsäuren mit **möglicher** Evidenz erhöhen. Mit **wahrscheinlicher** Evidenz besteht kein Zusammenhang zwischen dem Verhältnis von n-6 zu n-3 Fettsäuren und dem Krebsrisiko. Bei einzelnen Krebskrankheiten kann es jedoch mit **möglicher** Evidenz bei steigendem Verhältnis von n-6 zu n-3 Fettsäuren zu einer Absenkung des Risikos kommen (s. 11.3.2.4.c).*

*Die wissenschaftlichen Voraussetzungen einer Evidenzbeurteilung der Rolle der trans-Fettsäuren für das Krebsrisiko sind nicht gegeben und eine Beurteilung wurde daher nicht vorgenommen (s. 11.3.2.5).*

## **11.6 Forschungsbedarf**

Die vorliegenden Daten erlauben es nicht, von den beobachteten Risikobeziehungen und den durchgeführten Interventionen auf kausale biologische Mechanismen zu schließen. Die Schwierigkeiten, aus den Daten belastbare Rückschlüsse für die Primärprävention von Krebskrankheiten 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 oft keine eindeutigen Rückschlüsse auf die Wirkung eines einzelnen Ernährungsfaktors auf die Krankheit selbst zu. Diese Schwierigkeiten sind nicht unmittelbar mit neuen methodischen Ansätzen zu beheben, auch nicht durch groß angelegte Interventionsstudien. Bei dem Studientyp der Interventionsstudie mit Ernährungsmodifikation besteht die Gefahr, dass nicht die Interventionsmaßnahme selbst, sondern deren Auswirkungen auf die übrige Ernährung mit ihren vielen Nahrungsbestandteilen die Ursache von Risikoveränderungen sein kann. Daher könnten Studienergebnisse in Hinblick auf Kausalität falsch interpretiert werden. Vor der Durchführung einer Interventionsstudie wird daher ein schlüssiges Konzept notwendig sein, das alle Aspekte der nutritiven Veränderung in einer Weise definiert, die wissenschaftlich eindeutige Schlussfolgerungen ermöglicht.

Die vorliegenden prospektiven Studien sollten systematischer als bisher mit einer einheitlichen Methodik ausgewertet werden, um die vorhandenen Daten für eine systematische wissenschaftliche Beurteilung nutzen zu können. Ein tieferes Verständnis der Zusammenhänge wird auch dadurch erreicht, dass die systematische Analyse der Kohortenstudien auf eine gleichzeitige Betrachtung der Ebenen Lebensmittelmuster, Nährstoffe und Biomarker ausgedehnt wird. Eine teilweise Klärung kausaler Risikobeziehungen kann dabei zudem durch die weitere histologische Charakterisierung des

malignen Tumors erreicht werden. Weiterhin sollten genetische Veränderungen mit klaren funktionalen Bezügen in die statistischen Modelle einbezogen werden. Mit dem Konzept der *Mendelian Randomisation* stehen statistische Verfahren zur Verfügung, mit denen auf die kausale Beteiligung einer Substanz am Krankheitsgeschehen geschlossen werden kann.

In Zukunft wird es mit der verlängerten Lebenserwartung und der damit einher gehenden zunehmenden Zahl der Krebskrankheiten immer wichtiger, Konzepte für die Sekundärprävention zu entwickeln. Hier könnte die Ernährung eine wichtige Rolle spielen. Zur Entwicklung solcher, den Lebensstil einschließenden Konzepte bedarf es jedoch eines eindeutigen Nachweises der Wirksamkeit nutritiver Maßnahmen. In Deutschland bieten sich aufgrund der fast flächendeckend durchgeführten Rehabilitationsmaßnahmen der Krankenversicherungen gute Forschungsmöglichkeiten dafür an. Eine der wichtigen Fragen dabei ist, ob das weitere Krebswachstum durch eine Veränderung der Gesamtfettzufuhr oder durch die Auswahl bestimmter Fettsäuren beeinflusst werden kann.

### 11.7 Literatur

Abbas A, Patterson W<sup>3rd</sup>, Georgel PT: The epigenetic potentials of dietary polyphenols in prostate cancer management. *Biochem Cell Biol* 91 (2013) 361–368

Allen NE, Appleby PN, Key TJ et al.: Macronutrient intake and risk of urothelial cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer* 131 (2013) 635–644

Ames BN, Gold LS: Environmental pollution, pesticides, and the prevention of cancer: misconceptions. *Faseb J* 11 (1997) 1041–1052

Arem H, Mayne ST, Sampson J et al.: Dietary fat intake and risk of pancreatic cancer in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. *Ann Epidemiol* 23 (2013) 571–575

Bandera EV, Kushi LH, Moore DF et al.: Dietary lipids and endometrial cancer: the current epidemiologic evidence. *Cancer Causes Control* 18 (2007) 687–703

Bassett JK, Severi G, Hodge AM et al.: Plasma phospholipid fatty acids, dietary fatty acids and prostate cancer risk. *Int J Cancer* 133 (2013) 1882–1891

Blank MM, Wentzensen N, Murphy MA et al.: Dietary fat intake and risk of ovarian cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Br J Cancer* 106 (2012) 596–602

Boeing H: Prävention durch Ernährung. Zusammenhang zwischen Ernährung und Krebsentstehung. In: Deutsche Gesellschaft für Ernährung (Hrsg.): 12. Ernährungsbericht 2012. Bonn (2012) 319–350

Boeing H, Bechthold A, Bub A et al.: Critical review: vegetables and fruit in the prevention of chronic diseases. *Eur J Nutr* 51 (2012) 637–663

Boeing H: Obesity and cancer – the update 2013. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 27 (2013) 219–227

Boffetta P, Hashibe M: Alcohol and cancer. *Lancet Oncol* 7 (2006) 149–156

Bostwick DG, Cooner WH, Denis L et al.: The association of benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate. *Cancer* 70 (1992) 291–301

Brasky TM, Till C, White E et al.: Serum phospholipid fatty acids and prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Am J Epidemiol* 173 (2011) 1429–1439

Brasky TM, Darke AK, Song X et al.: Plasma phospholipid fatty acids and prostate cancer risk in the SELECT trial. *J Natl Cancer Inst* 105 (2013) 1132–1141

Butler LM, Wang R, Koh WP et al.: Marine n-3 and saturated fatty acids in relation to risk of colorectal cancer in Singapore Chinese: a prospective study. *Int J Cancer* 124 (2009) 678–686



- Chang ET, Lee VS, Canchola AJ et al.: Diet and risk of ovarian cancer in the California Teachers Study cohort. *Am J Epidemiol* 165 (2007) 802–813
- Chua ME, Sio MC, Sorongon MC et al.: Relationship of dietary intake of omega-3 and omega-6 fatty acids with risk of prostate cancer development: a meta-analysis of prospective studies and review of literature. *Prostate Cancer* 2012 (2012) 826254
- 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* 4 (1995) 567–571
- Crane TE, Khulpateea BR, Alberts DS et al.: Dietary intake and ovarian cancer risk: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 23 (2014) 255–273
- Cross AJ, Sinha R: Meat-related mutagens/carcinogens in the etiology of colorectal cancer. *Environ Mol Mutagen* 44 (2004) 44–55
- Crowe FL, Allen NE, Appleby PN: Fatty acid composition of plasma phospholipids and risk of prostate cancer in a case-control analysis nested within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 88 (2008a) 1353–1363
- Crowe FL, Key TJ, Appleby PN et al.: Dietary fat intake and risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 87 (2008b) 1405–1413
- Cui X, Rosner B, Willett WC et al.: Dietary fat, fiber, and carbohydrate intake in relation to risk of endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20 (2011) 978–989
- Dahm CC, Keogh RH, Lentjes MA et al.: Intake of dietary fats and colorectal cancer risk: prospective findings from the UK Dietary Cohort Consortium. *Cancer Epidemiol* 34 (2010) 562–567
- Dahm CC, Gorst-Rasmussen A, Crowe FL: Fatty acid patterns and risk of prostate cancer in a case-control study nested within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 96 (2012) 1354–1361
- Daniel CR, McCullough ML, Patel RC et al.: Dietary intake of omega-6 and omega-3 fatty acids and risk of colorectal cancer in a prospective cohort of U.S. men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18 (2009) 516–525
- Dirx MJ, Voorrips LE, Goldbohm RA et al.: Baseline recreational physical activity, history of sports participation, and postmenopausal breast carcinoma risk in the Netherlands Cohort Study. *Cancer* 92 (2001) 1638–1649
- Dirx MJ, van den Brandt PA, Goldbohm RA et al.: Energy restriction early in life and colon carcinoma risk: results of the Netherlands Cohort Study after 7.3 years of follow-up. *Cancer* 97 (2003a) 46–55
- Dirx MJ, Zeegers MP, Dagnelie PC et al.: Energy restriction and the risk of spontaneous mammary tumors in mice: a meta-analysis. *Int J Cancer* 106 (2003b) 766–770
- Doll R, Peto R: The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 66 (1981) 1191–1308
- Faraji EI, Frank BB: Multifocal atrophic gastritis and gastric carcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 31 (2002) 499–516
- Fay MP, Freedman LS, Clifford CK et al.: Effect of different types and amounts of fat on the development of mammary tumors in rodents: a review. *Cancer Res* 57 (1997) 3979–3988
- Flejou JF: Barrett's oesophagus: from metaplasia to dysplasia and cancer. *Gut* 54 (2005) i6–i12
- Frankel S, Gunnell DJ, Peters TJ et al.: Childhood energy intake and adult mortality from cancer: the Boyd Orr Cohort Study. *BMJ* 316 (1998) 499–504
- 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* 50 (1990) 5710–5719
- Gerber M: Omega-3 fatty acids and cancers: a systematic update review of epidemiological studies. *Br J Nutr* 107, Suppl 2 (2012) S228–S239
- Hall MN, Chavarro JE, Lee IM et al.: A 22-year prospective study of fish, n-3 fatty acid intake, and colorectal cancer risk in men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17 (2008) 1136–1143



- Hursting SD, Lavigne JA, Berrigan D et al.: Calorie restriction, aging, and cancer prevention: mechanisms of action and applicability to humans. *Annu Rev Med* 54 (2003) 131–152
- IARC (International Agency for Research on Cancer): Handbook of Cancer Prevention No. 6: Weight control and physical activity. Lyon (2002)
- Key TJ, Appleby PN, Cairns BJ et al.: Dietary fat and breast cancer: comparison of results from food diaries and food-frequency questionnaires in the UK Dietary Cohort Consortium. *Am J Clin Nutr* 94 (2011) 1043–1052
- Kolonel LN: Fat, meat, and prostate cancer. *Epidemiol Rev* 23 (2001) 72–81
- Koo MM, Rohan TE, Jain M et al.: A cohort study of dietary fibre intake and menarche. *Public Health Nutr* 5 (2002) 353–360
- Koralek DO, Peters U, Andriole G et al.: A prospective study of dietary alpha-linolenic acid and the risk of prostate cancer (United States). *Cancer Causes Control* 17 (2006) 783–791
- Kronborg O: Colon polyps and cancer. *Endoscopy* 36 (2004) 3–7
- Leitzmann MF, Stampfer MJ, Michaud DS et al.: Dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Am J Clin Nutr* 80 (2004) 204–216
- Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK 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* 343 (2000) 78–85
- Lipkin M, Reddy B, Newmark H et al.: Dietary factors in human colorectal cancer. *Annu Rev Nutr* 19 (1999) 545–586
- Liu L, Zhuang W, Wang RQ et al.: Is dietary fat associated with the risk of colorectal cancer? A meta-analysis of 13 prospective cohort studies. *Eur J Nutr* 50 (2011) 173–184
- Nelson HD, Pappas M, Zakher B et al.: Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendation. *Ann Intern Med* 160 (2013) doi: 10.7326/M13-1684
- Park SY, Wilkens LR, Henning SM et al.: Circulating fatty acids and prostate cancer risk in a nested case-control study: the Multiethnic Cohort. *Cancer Causes Control* 20 (2009) 211–223
- Park SY, Kolonel LN, Henderson BE et al.: Dietary fat and breast cancer in postmenopausal women according to ethnicity and hormone receptor status: the Multiethnic Cohort Study. *Cancer Prev Res* 5 (2012) 216–228
- Pelser C, Mondul AM, Hollenbeck AR et al.: Dietary fat, fatty acids, and risk of prostate cancer in the NIH-AARP diet and health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 22 (2013) 697–707
- Prentice RL, Thomson CA, Caan B et al.: Low-Fat dietary pattern and cancer incidence in the Women's Health Initiative Dietary Modification Randomized Controlled Trial. *J Natl Cancer Inst* 99 (2007) 1534–1543
- Qin B, Xun P, He K: Fish or long-chain (n-3) PUFA intake is not associated with pancreatic cancer risk in a meta-analysis and systematic review. *J Nutr* 142 (2012) 1067–1073
- Rhodus NL: Oral cancer: leukoplakia and squamous cell carcinoma. *Dent Clin North Am* 49 (2005) 143–165
- RKI (Robert Koch-Institut): Gesundheitsberichtserstattung des Bundes: Sterblichkeit, Todesursachen und regionale Unterschiede., Berlin, Heft 52 (2011)
- RKI (Robert Koch-Institut) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.: Krebs in Deutschland 2007/2008. Berlin, 8. Ausgabe (2012)
- Sakai M, Kakutani S, Horikawa C et al.: Arachidonic acid and cancer risk: a systematic review of observational studies. *BMC Cancer* 12 (2012) doi: 10.1186/1471-2407-12-606
- Sasazuki S, Inoue M, Iwasaki M et al.: Intake of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids and development of colorectal cancer by subsite: Japan Public Health Center-based prospective study. *Int J Cancer* 129 (2011) 1718–1729

- Sczaniecka AK, Brasky TM, Lampe JW et al.: Dietary intake of specific fatty acids and breast cancer risk among postmenopausal women in the VITAL cohort. *Nutr Cancer* 64 (2012) 1131–1142
- Shen XJ, Zhou JD, Dong JY et al.: Dietary intake of n-3 fatty acids and colorectal cancer risk: a meta-analysis of data from 489 000 individuals. *Br J Nutr* 108 (2012) 1550–1556
- Smith-Warner SA, Ritz J, Hunter DJ et al.: Dietary fat and risk of lung cancer in a pooled analysis of prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11 (2002) 987–992
- Thun MJ, Henley SJ, Gansler T: Inflammation and cancer: an epidemiological perspective. *Novartis Found Symp* 256 (2004) 6–21
- Turner LB: A meta-analysis of fat intake, reproduction, and breast cancer risk: an evolutionary perspective. *Am J Hum Biol* 23 (2011) 601–608
- Vernarelli JA: Impact of genetic risk assessment on nutrition-related lifestyle behaviours. *Proc Nutr Soc* 72 (2013) 153–159
- WCRF (World Cancer Research Fund)/ AICR (American Institute for Cancer Research): Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC (1997)
- WCRF (World Cancer Research Fund)/ AICR (American Institute for Cancer Research): Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC: AICR (2007)
- WCRF (World Cancer Research Fund) / AICR (American Institute for Cancer Research): WCRF/AICR systematic literature review continuous update report: the associations between food, nutrition and physical activity and the risk of breast cancer (2008) [http://www.dietandcancerreport.org/cancer\\_resource\\_center/downloads/cu/Breast-Cancer-SLR-2008.pdf](http://www.dietandcancerreport.org/cancer_resource_center/downloads/cu/Breast-Cancer-SLR-2008.pdf) (eingesehen am 05.03.2014)
- WCRF (World Cancer Research Fund) / AICR (American Institute for Cancer Research): WCRF/AICR systematic literature review continuous update report: the associations between food, nutrition and physical activity and the risk of colorectal cancer (2010) [http://www.dietandcancerreport.org/cancer\\_resource\\_center/downloads/cu/Colorectal-Cancer-SLR-2010.pdf](http://www.dietandcancerreport.org/cancer_resource_center/downloads/cu/Colorectal-Cancer-SLR-2010.pdf) (eingesehen am 05.03.2014)
- WCRF (World Cancer Research Fund) / AICR (American Institute for Cancer Research): WCRF/AICR systematic literature review continuous update report: the associations between food, nutrition and physical activity and the risk of pancreatic cancer (2011) [http://www.dietandcancerreport.org/cancer\\_resource\\_center/downloads/cu/Endometrial-Cancer-SLR-2012.pdf](http://www.dietandcancerreport.org/cancer_resource_center/downloads/cu/Endometrial-Cancer-SLR-2012.pdf) (eingesehen am 05.03.2014)
- WCRF (World Cancer Research Fund) / AICR (American Institute for Cancer Research): WCRF/AICR systematic literature review continuous update report: the associations between food, nutrition and physical activity and the risk of endometrial cancer (2012) [http://www.dietandcancerreport.org/cancer\\_resource\\_center/downloads/cu/Endometrial-Cancer-SLR-2012.pdf](http://www.dietandcancerreport.org/cancer_resource_center/downloads/cu/Endometrial-Cancer-SLR-2012.pdf) (eingesehen am 05.03.2014)
- WHO (World Health Organization): World Cancer Report. Lyon (2003)
- Wright JL, Neuhauser ML, Lin DW et al.: AMACR polymorphisms, dietary intake of red meat and dairy and prostate cancer risk. *Prostate* 71 (2011) 498–506
- Yang B, Ren XL, Fu YQ et al.: Ratio of n-3/n-6 PUFAs and risk of breast cancer: a meta-analysis of 274135 adult females from 11 independent prospective studies. *BMC Cancer* 14 (2014) doi: 10.1186/1471-2407-14-105
- Zheng JS1, Hu XJ, Zhao YM et al.: Intake of fish and marine n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of breast cancer: meta-analysis of data from 21 independent prospective cohort studies. *BMJ* 346 (2013) doi: 10.1136/bmj.f3706

## 12 Zusammenfassung der Ergebnisse

Ziel dieser Leitlinie ist es, auf der Basis einer systematischen Analyse und Bewertung der vorliegenden Literatur evidenzbasierte Erkenntnisse zu den Beziehungen zwischen der Zufuhr von Gesamtfett, einzelnen Fettsäuren und Cholesterolemie und der Entstehung bestimmter ernährungsmitbedingter Krankheiten zu gewinnen und daraus Empfehlungen zur primären Prävention dieser Krankheiten abzuleiten. Seit der ersten Fassung der Leitlinie Fettkonsum im Jahr 2006 wurden zahlreiche weitere Studien veröffentlicht. Deren Ergebnisse wurden bei der vorliegenden Aktualisierung der Leitlinie im Jahr 2015 berücksichtigt.

Im Unterschied zu den Leitlinien von medizinischen Fachgesellschaften, die die sekundäre Prävention betreffen, dienen die Ergebnisse dieser Leitlinie entsprechend den Aufgaben der DGE in erster Linie der primären Prävention. Von Fall zu Fall gibt es auch Überschneidungen mit der sekundären Prävention, diese können bei den jeweiligen Krankheiten unter den Abschnitten x.3.3 und x.4 nachgesehen werden.

Für die zusammenfassende Bewertung werden in diesem Kapitel die Evidenzbewertungen zu den verschiedenen ernährungsmitbedingten Krankheiten aus den Kapiteln 4–11 zusammengetragen und in den Tabellen 8 und 9 übersichtlich dargestellt. Die Tabellen 10 und 11 enthalten die Ergebnisse der Leitlinie aus dem Jahr 2006 und der aktuellen Leitlinie 2015. Dies dient der besseren Übersicht und dem Vergleich der für die primäre Prävention verschiedener ernährungsmitbedingter Krankheiten notwendigen, ernährungspräventiven Maßnahmen. Im Text dieses Kapitels werden nur Krankheiten angesprochen, bei denen mit *wahrscheinlicher* oder *überzeugender* Evidenz eine Beziehung zwischen der Zufuhr von Fett/Fettsäuren und einem Krankheitsrisiko besteht. Die Tabellen geben die Ergebnisse aller untersuchten Beziehungen wieder.

Legende zu den Tabellen 8 – 11: Die Zahl der Pfeile sagt nur etwas über die Beweiskraft der Daten und nichts über das Ausmaß des Risikos aus.

Evidenz	Konzentration/Verhältnis erhöhend	Konzentration/Verhältnis senkend	kein Zusammenhang
▶ überzeugend	↑↑↑	↓↓↓	○○○
▶ wahrscheinlich	↑↑	↓↓	○○
▶ möglich	↑	↓	○
▶ unzureichend	~	~	
▶ keine Studie identifiziert	—		

**Tabelle 8:** Zusammenfassende Bewertung der Evidenz zur Assoziation zwischen Fettzufuhr und der primären Prävention einzelner ernährungsmitbedingter Krankheiten bei der Betrachtung von Gesamtfett und einzelnen Fettsäuregruppen bzw. Fettsäuren.

Erhöhung/Austausch von	Adipositas	Diabetes mellitus Typ 2	Hypertonie	MS	KHK	Schlaganfall	Krebs
<b>Gesamtfett</b>	↑↑ <sup>1</sup> ○○ <sup>2</sup>	○○	○	↑	○○	○○	○○
<b>SFA</b>	~ <sup>1</sup> ~ <sup>2</sup>	○○	○○	—	○	○○	○○
- Austausch von SFA durch PUFA		~			↓↓		
- Austausch von SFA durch MUFA					○		
- Austausch von SFA durch KH					○		
<b>MUFA</b>	~ <sup>1</sup> ○ <sup>2</sup>	○○		—	○	○○	○○
- Austausch von KH durch MUFA			○○				

<b>- Austausch von SFA oder PUFA durch MUFA</b>			~				
<b>PUFA</b>	Männer: <sup>o2</sup> Frauen: <sup>↑2</sup>	~	~	↓	o	oo	oo ↑ <sup>6</sup>
<b>n-6 PUFA</b>	~ <sup>1</sup>	o			↓	o	oo
<b>- Austausch von SFA durch n-6 PUFA</b>			oo				
<b>ALA</b>		o	o		↓	oo	
<b>langkettige n-3 PUFA</b>	~ <sup>1</sup> ~ <sup>2</sup>	o	↓↓		↓↓	oo	oo <sup>7</sup> ↑ <sup>8</sup>
<b>Verhältnis n-6 zu n-3 PUFA</b>		o	~				oo ↑ <sup>8</sup>
<b>trans-FA</b>	~ <sup>1</sup> ↑ <sup>2</sup>	~	~	—	↑↑ ~ <sup>5</sup>	~	
<b>MCT</b>	~ <sup>3</sup> ~ <sup>4</sup>						
<b>CLA</b>	↓↓↓ <sup>3</sup> ~ <sup>4</sup>						
<b>Cholesterol</b>					o	oo	

<sup>1</sup> ohne Energieadjustierung, <sup>2</sup> mit Energieadjustierung, <sup>3</sup> bezogen auf eine kurzfristige Supplementierung, <sup>4</sup> bezogen auf eine langfristige Ernährung, <sup>5</sup> bezogen auf eine eventuell unterschiedliche Wirkung von trans-FA aus bearbeiteten Pflanzenfetten und aus Fetten von Wiederkäuern, <sup>6</sup> Brustkrebs, <sup>7</sup> Evidenzbewertung für n-3 Fettsäuren gesamt, <sup>8</sup> einzelne Krebskrankheiten

SFA: gesättigte Fettsäuren; PUFA: mehrfach ungesättigte Fettsäuren; MUFA: einfach ungesättigte Fettsäuren; KH: Kohlenhydrate; ALA: α-Linolensäure; FA: Fettsäure; MCT: mittelkettige Triglyceride; CLA: konjugierte Linolsäuren; MS: Metabolisches Syndrom; KHK: koronare Herzkrankheit

**Tabelle 9:** Zusammenfassende Bewertung der Evidenz zur Assoziation zwischen Fettzufuhr und der primären Prävention der Dyslipoproteinämie bei der Betrachtung von Gesamtfett und einzelnen Fettsäuregruppen bzw. Fettsäuren.

Erhöhung/Austausch von	Gesamt-/LDL-Cholesterol	HDL-Cholesterol	Triglyceride	Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol	Verhältnis von LDL- zu HDL-Cholesterol
<b>Gesamtfett</b>	↑↑↑	↑	∞	~	—
<b>SFA</b>	↑↑↑	↑	↓↓↓	∞	~
<b>MUFA</b>	∞ <sup>1</sup> ↓ <sup>2</sup>	↑↑↑ <sup>1</sup> ∞ <sup>2</sup>	↓↓↓ <sup>1</sup> ∞ <sup>2</sup>	↓↓↓ <sup>1</sup> ~ <sup>2</sup>	↓↓↓ <sup>1</sup> — <sup>2</sup>
<b>Austausch von SFA gegen PUFA</b>	↓↓↓	∞	∞	—	—
<b>n-6 PUFA</b>	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓ <sup>3</sup> ∞ <sup>4</sup>	↓↓↓	—
<b>ALA</b>	Gesamtcholesterol: ↓↓ LDL-Cholesterol: ↓↓↓	∞	~	~	—
<b>langkettige n-3 PUFA</b>	Gesamtcholesterol: ∞ LDL-Cholesterol: ↑	∞	↓↓↓	~	—
<b>Verhältnis n-6 zu n-3 PUFA</b>	—	—	—	—	—
<b>trans-FA*</b>	↑↑↑	↓↓↓	↑↑↑	↑↑↑	—
<b>CLA</b>	~	~	~	~	—
<b>Cholesterol</b>	↑↑↑	∞	∞	↑↑	—

\* Es liegt unzureichende Evidenz für eine unterschiedliche Wirkung von trans-FA aus bearbeiteten Pflanzenfetten und aus Fetten von Wiederkäuern vor.

<sup>1</sup> MUFA im Austausch gegen Stärke, <sup>2</sup> MUFA im Austausch gegen langkettige SFA, <sup>3</sup> bei Erhöhung des Anteil von n-6 PUFA zu Lasten von KH, <sup>4</sup> bei Erhöhung des Anteils von n-6 PUFA zu Lasten von anderen Fettsäuren

SFA: gesättigte Fettsäuren; MUFA: einfach ungesättigte Fettsäuren; PUFA: mehrfach ungesättigte Fettsäuren; FA: Fettsäure; ALA: α-Linolensäure; CLA: konjugierte Linolsäuren; LDL: low density lipoprotein; HDL: high density lipoprotein

**Tabelle 10:** Vergleich der Evidenzbewertungen zur Assoziation zwischen der Fettzufuhr und der primären Prävention einzelner ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten zwischen der Erstauflage der Fett-Leitlinie 2006 und der Überarbeitung 2015

Erhöhung/ Austausch von	Adipositas		D. m. Typ 2		Hypertonie		MS	KHK		Schlaganfall		Krebs	
	2006	2015	2006	2015	2006	2015	2015	2006	2015	2006	2015	2006	2015
<b>Gesamtfett</b>	↑↑	↑↑ <sup>1</sup> ○○ <sup>2</sup>	○○	○○	~	○	↑	○○	○○	○	○○	○○	○○
<b>SFA</b>	—	~ <sup>1</sup> ~ <sup>2</sup>	○○	○○	○○○	○○	—	↑	○	○	○○	○○	○○ ↑ <sup>8</sup>
- Austausch von SFA durch PUFA			↓	~					↓↓				
- Austausch von SFA durch MUFA									○				
- Austausch von SFA durch KH									○				
<b>MUFA</b>	~	~ <sup>1</sup> ○○ <sup>2</sup>	○○	○○			—	○	○	○○	○○	○○	○○ ↓ <sup>8</sup>
- Austausch von KH durch MUFA						○○							
- Austausch von					~	~							

<b>SFA oder PUFA durch MUFA</b>													
<b>PUFA</b>	~	Männer: ○ <sup>2</sup> Frauen: ↑ <sup>2</sup>	↓	~	~	~	↓	↓	○	○○	○○	○○	○○ ↑ <sup>8</sup>
<b>n-6 PUFA</b> <b>- Austausch von SFA durch n-6 PUFA</b>	~	~ <sup>1</sup>	↓	○	~	○○		↓	↓	○○	○	○○	○○
<b>ALA</b>				○		○		↓	↓			○○	
<b>langkettige n-3 PUFA</b>	—	~ <sup>1</sup> ~ <sup>2</sup>	~	○	↓↓↓	↓↓		↓↓↓	↓↓	↓↓ <sup>6</sup> ○○ <sup>7</sup>	○○	↓ <sup>9</sup>	○○ <sup>10</sup> ↑ <sup>11</sup>
<b>Verhältnis n-6 zu n-3 PUFA</b>				○		~							○○ <sup>11</sup> ↑ <sup>11</sup>
<b>trans-FA</b>	—	~ <sup>1</sup> ↑ <sup>2</sup>	~	~	—	~	—	↑↑↑ <sub>~</sub> <sup>5</sup>	↑↑ <sub>~</sub> <sup>5</sup>	○	~	~	
<b>MCT</b>		~ <sup>3</sup> ~ <sup>4</sup>											
<b>CLA</b>		↓↓↓ <sup>3</sup> ~ <sup>4</sup>											
<b>Cholesterol</b>								↓	○	○	○○		

<sup>1</sup> ohne Energieadjustierung, <sup>2</sup> mit Energieadjustierung, <sup>3</sup> bezogen auf eine kurzfristige Supplementierung, <sup>4</sup> bezogen auf eine langfristige Ernährung, <sup>5</sup> bezogen auf eine eventuell unterschiedliche Wirkung von trans-FA aus bearbeiteten Pflanzenfetten und aus Fetten von Wiederkäuern, <sup>6</sup> ischämischer Schlaganfall, <sup>7</sup> hämorrhagischer Schlaganfall, <sup>8</sup> Brustkrebs, <sup>9</sup> Darmkrebs, <sup>10</sup> Evidenzbewertung für n-3 Fettsäuren gesamt, <sup>11</sup> einzelne Krebskrankheiten



SFA: gesättigte Fettsäuren; PUFA: mehrfach ungesättigte Fettsäuren; MUFA: einfach ungesättigte Fettsäuren; KH: Kohlenhydrate; ALA:  $\alpha$ -Linolensäure; FA: Fettsäure; MCT: mittelkettige Triglyceride; CLA: konjugierte Linolsäuren; D. m. Typ 2: Diabetes mellitus Typ 2; MS: Metabolisches Syndrom, KHK: koronare Herzkrankheit

**Tabelle 11:** Vergleich der Evidenzbewertungen zur Assoziation zwischen der Fetzzufuhr und der primären Prävention der Dyslipoproteinämie zwischen der Erstauflage der Fett-Leitlinie 2006 und der Überarbeitung 2015

Erhöhung/Austausch von	Dyslipoproteinämie Bewertung 2006	Gesamt-/LDL-Cholesterol 2015	HDL-Cholesterol 2015	Triglyceride 2015	Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol 2015	Verhältnis von LDL-zu HDL-Cholesterol 2015
<b>Gesamtfett</b>	↑↑↑ <sup>1,2</sup>	↑↑↑	↑	∞	~	—
<b>SFA</b>	↑↑↑ <sup>1</sup>	↑↑↑	↑	↓↓↓	∞	~
<b>MUFA</b>	↓↓↓	∞ <sup>4</sup> ↓ <sup>5</sup>	↑↑↑ <sup>4</sup> ∞ <sup>5</sup>	↓↓↓ <sup>4</sup> ∞ <sup>5</sup>	↓↓↓ <sup>4</sup> ~ <sup>5</sup>	↓↓↓ <sup>4</sup> — <sup>5</sup>
<b>PUFA</b>	↓↓↓ <sup>1</sup>					
<b>Austausch von SFA gegen PUFA</b>		↓↓↓	∞	∞	—	—
<b>n-6 PUFA</b>	↓↓↓ <sup>1</sup>	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓ <sup>6</sup> ∞ <sup>7</sup>	↓↓↓	—
<b>ALA</b>		Gesamtcholesterol: ↓↓ LDL-Cholesterol: ↓↓↓	∞	~	~	—

<b>langkettige n-3 PUFA</b>	↓↓↓ <sup>3</sup>	Gesamtcholesterol: ∞ LDL-Cholesteroll: ↑	◦	↓↓↓	~	—
<b>Verhältnis n-6 zu n-3 PUFA</b>		—	—	—	—	—
<b>trans-FA*</b>	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓	↑↑↑	↑↑↑	—
<b>CLA</b>		~	~	~	~	—
<b>Cholesteroll</b>		↑↑↑	∞	∞	↑↑	—

\* Bei der überarbeiteten Leitlinie aus dem Jahr 2015 liegt unzureichende Evidenz für eine unterschiedliche Wirkung von trans-FA aus bearbeiteten Pflanzenfetten und aus Fetten von Wiederkäuern vor.

<sup>1</sup> Hyperbetalipoproteinämie, <sup>2</sup> durch SFA, <sup>3</sup> Hypertriglyceridämie, <sup>4</sup> MUFA im Austausch gegen Stärke, <sup>5</sup> MUFA im Austausch gegen langkettige SFA, <sup>6</sup> bei Erhöhung des Anteils von n-6 PUFA zu Lasten von KH, <sup>7</sup> bei Erhöhung des Anteils von n-6 PUFA zu Lasten von anderen Fettsäuren

SFA: gesättigte Fettsäuren; MUFA: einfach ungesättigte Fettsäuren; PUFA: mehrfach ungesättigte Fettsäuren; ALA: α-Linolensäure; FA: Fettsäure; CLA: konjugierte Linolsäuren; LDL: low density lipoprotein; HDL: high density lipoprotein

Fett hat von allen Energieträgern die höchste Energiedichte. Ein Anstieg der Menge bzw. des Anteils von **Gesamtfett an der Energiezufuhr** erhöht unter *ad libitum* Bedingungen mit unkontrollierter Energiezufuhr mit *wahrscheinlicher* Evidenz das Adipositasrisiko. Bei isokalorischer, energiekontrollierter Ernährung ist dagegen auch bei einem höheren Fettanteil das Risiko einer Mehrzufuhr von Energie in Form von Fett definitionsgemäß ausgeschlossen und damit die Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang mit dem Adipositasrisiko *wahrscheinlich*. Für einen fehlenden Zusammenhang der Gesamtfettzufuhr mit dem Risiko für Diabetes mellitus Typ 2, KHK, Schlaganfall und Krebs besteht eine *wahrscheinliche* Evidenz (Tab. 8).

Eine Reduktion der Menge bzw. des Anteils von Gesamtfett an der Energiezufuhr senkt die Konzentrationen von Gesamt- und LDL-Cholesterol im Plasma mit *überzeugender* Evidenz, bewirkt aber langfristig mit *wahrscheinlicher* Evidenz keinen Anstieg der Triglyceridkonzentration im Plasma (Tab. 9).

Der Austausch von **gesättigten Fettsäuren** durch mehrfach ungesättigte Fettsäuren senkt das Risiko für eine KHK mit *wahrscheinlicher* Evidenz. Die Zufuhr gesättigter Fettsäuren wirkt sich mit *wahrscheinlicher* Evidenz nicht auf das Risiko für Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2, Schlaganfall und Krebs aus (Tab. 8).

Die Zufuhr von gesättigten Fettsäuren erhöht mit *überzeugender* Evidenz das Risiko für eine Dyslipoproteinämie in Form einer Hyperbetalipoproteinämie mit Anstieg der LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma und senkt mit *überzeugender* Evidenz die Triglyceridkonzentration im Plasma, während mit *wahrscheinlicher* Evidenz kein Zusammenhang mit der Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol besteht. Der Austausch von gesättigten Fettsäuren durch mehrfach ungesättigte Fettsäuren senkt die Konzentration von Gesamt- und LDL-Cholesterol im Plasma mit *überzeugender* Evidenz. Dieser Austausch hat aber mit *wahrscheinlicher* Evidenz keinen Einfluss auf die Konzentrationen von HDL-Cholesterol und Triglyceriden im Plasma (Tab. 9).

Die Zufuhr von **einfach ungesättigten Fettsäuren** hat mit *wahrscheinlicher* Evidenz keinen Einfluss auf das Risiko für einen Diabetes mellitus Typ 2, Schlaganfall und Krebs. Der Austausch von Kohlenhydraten durch einfach ungesättigte Fettsäuren hat mit *wahrscheinlicher* Evidenz keinen Einfluss auf das Risiko für eine Hypertonie (Tab.8).

Einfach ungesättigte Fettsäuren senken im Austausch gegen Kohlenhydrate mit *überzeugender* Evidenz die Konzentration der Triglyceride im Plasma, das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol und das Verhältnis von LDL- zu HDL-Cholesterol. Einfach ungesättigte Fettsäuren haben im Austausch gegen Kohlenhydrate mit *wahrscheinlicher* Evidenz keinen Einfluss auf die Konzentration von Gesamt- und LDL-Cholesterol im Plasma und verhindern mit *überzeugender* Evidenz einen Abfall der HDL-Cholesterolkonzentration im Plasma. Im Austausch gegen langkettige gesättigte Fettsäuren haben einfach ungesättigte Fettsäuren mit *wahrscheinlicher* Evidenz keinen Einfluss auf die Konzentration des HDL-Cholesterols im Plasma (Tab. 9).

Die Zufuhr von **mehrfach ungesättigten Fettsäuren** hat mit *wahrscheinlicher* Evidenz keinen Einfluss auf das Risiko für einen Schlaganfall und die meisten Krebskrankheiten.

Die Zufuhr von **mehrfach ungesättigten n-6 Fettsäuren** hat mit *wahrscheinlicher* Evidenz keinen Einfluss auf das Risiko für Krebskrankheiten. Der Ersatz von gesättigten Fettsäuren durch n-6 mehrfach ungesättigte Fettsäuren hat mit *wahrscheinlicher* Evidenz keinen Einfluss auf das Hypertonierisiko (Tab.8).

Die Zufuhr von mehrfach ungesättigten n-6 Fettsäuren senkt die Konzentrationen von Gesamt- und LDL-Cholesterol, HDL-Cholesterol und das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol mit *überzeugender* Evidenz. Eine Erhöhung der Zufuhr von n-6 mehrfach ungesättigte Fettsäuren im Austausch gegen Kohlenhydrate senkt die Konzentration der Triglyceride im Plasma mit *überzeugender* Evidenz. Für eine Senkung der Konzentration der Triglyceride im Plasma durch eine erhöhte Zufuhr der n-6 mehrfach ungesättigten Fettsäuren zu Lasten anderer Fettsäuren besteht mit *wahrscheinlicher Evidenz* ein fehlender Zusammenhang (Tab. 9).

Eine steigende Zufuhr von **n-3 Fettsäuren** hat mit *wahrscheinlicher* Evidenz keinen Einfluss auf das Risiko für die meisten Krebskrankheiten.

Zwischen der Zufuhr von  **$\alpha$ -Linolensäure** und dem Schlaganfallrisiko besteht mit *wahrscheinlicher* Evidenz kein Zusammenhang (Tab. 8).

$\alpha$ -Linolensäure senkt mit *wahrscheinlicher* bzw. *überzeugender* Evidenz die Gesamt- bzw. LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma und hat mit *wahrscheinlicher* Evidenz keinen Einfluss auf die HDL-Cholesterolkonzentration im Plasma (Tab. 9).

**Langkettige n-3 Fettsäuren** senken mit *wahrscheinlicher* Evidenz das Risiko für Hypertonie und KHK, haben aber mit *wahrscheinlicher* Evidenz keinen Zusammenhang mit dem Risiko für Schlaganfall (Tab. 8).

Langkettige n-3 Fettsäuren senken mit *überzeugender* Evidenz das Risiko für eine Hypertriglyceridämie, während die Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang mit einer Hypercholesterolämie *wahrscheinlich* ist (Tab. 9).

Den Blutdruck und die Triglyceridkonzentration senkende Effekte sind mit den über die übliche Ernährung zugeführten Mengen an langkettigen n-3 Fettsäuren nicht zu erwarten.

Zwischen dem **Verhältnis von n-6 zu n-3 Fettsäuren** und dem Risiko für die meisten Krebskrankheiten besteht mit *wahrscheinlicher* Evidenz kein Zusammenhang.

**trans-Fettsäuren** erhöhen mit *wahrscheinlicher* Evidenz das Risiko für KHK (Tab. 8).

Die Zufuhr von trans-Fettsäuren erhöht mit *überzeugender* Evidenz das Risiko für Dyslipoproteinämien, die mit erhöhten LDL- und erniedrigten HDL-Cholesterolkonzentrationen im Plasma einhergehen sowie das Risiko für einen Anstieg des Verhältnisses von Gesamt- zu HDL-Cholesterol und der Triglyceridkonzentration im Plasma (Tab. 9).

Die Zufuhr von **Cholesterol** mit der Nahrung steht mit *wahrscheinlicher* Evidenz in keinem Zusammenhang mit dem Schlaganfallrisiko (Tab. 8).

Die Cholesterolzufuhr hebt mit *überzeugender* Evidenz die Konzentrationen des Gesamt- und LDL-Cholesterols im Plasma gering an – dies ist bei den sog. „Respondern“ und „High-Absorbern“ eventuell stärker als bei anderen Personen. Mit *wahrscheinlicher* Evidenz steigert das Cholesterol in der Nahrung das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol. Die Cholesterolzufuhr steht mit *wahrscheinlicher* Evidenz in keinem Zusammenhang mit den Konzentrationen von HDL-Cholesterol und Triglyceriden im Plasma (Tab. 9).

Die stärksten Beziehungen zwischen der Zufuhr von Fett/Fettsäuren mit der Nahrung und den ausgewählten ernährungsmitbedingten Krankheiten sind wie folgt:

Die Menge bzw. der Anteil von **Gesamtfett** an der Energiezufuhr ist unter *ad libitum* Bedingungen mit unkontrollierter Energiezufuhr ein wichtiger Nahrungsfaktor für eine Gewichtszunahme und steht deshalb im Fokus der primären Prävention der Adipositas. Hinsichtlich der Prävention der KHK sind der partielle **Austausch von gesättigten Fettsäuren** gegen eine Kombination von **n-6 und n-3 Fettsäuren** ebenso wie die Zufuhr von **langkettigen n-3 Fettsäuren** mit *wahrscheinlicher* Evidenz wirksam. Die Zufuhr von **trans-Fettsäuren** erhöht mit *wahrscheinlicher* Evidenz das Risiko einer KHK. Für die Prävention der Dyslipoproteinämien ist die Art der Fettsäuren entscheidend. **Gesättigte Fettsäuren** erhöhen mit *überzeugender* Evidenz die Konzentration von Gesamt- und LDL-Cholesterol im Plasma. **trans-Fettsäuren** erhöhen mit *überzeugender* Evidenz durch Steigerung der LDL-Cholesterolkonzentration und Senkung der HDL-Cholesterolkonzentration im Plasma das Risiko für eine Dyslipoproteinämie.

Ein Vergleich der einzelnen Evidenzbewertungen in den beiden Fassungen der Leitlinie Fettzufuhr in den Jahren 2006 und 2015 zeigt nur bei wenigen Nährstoffen bzw. Krankheiten Veränderungen (Tab. 10 und 11). Nach heutigen Erkenntnissen senkt der Austausch von gesättigten Fettsäuren gegen n-6 und n-3 mehrfach ungesättigte Fettsäuren mit *wahrscheinlicher* Evidenz das KHK-Risiko. Bei den langkettigen n-3 Fettsäuren änderten sich die Evidenzen einer Senkung des Risikos für Hypertonie und KHK von *überzeugend* auf *wahrscheinlich*, und einer Senkung des Risikos für ischämischen Schlaganfall von *wahrscheinlich* auf *wahrscheinlich kein Zusammenhang*. Die Evidenz für eine Erhöhung des KHK-Risikos durch trans-Fettsäuren wurde von *überzeugend* auf *wahrscheinlich* zurückgestuft (Tab. 10).

Bei den Dyslipoproteinämien ergeben sich wegen der differenzierteren Betrachtungsweise der Lipoproteinfraktionen im Plasma im Jahr 2015 zunächst zahlreiche Änderungen (Tab. 11). Bei genauerer Durchsicht der Evidenzen für die verschiedenen Risiken lassen sich aber die auf einzelne Lipoproteinfraktionen bezogenen Evidenzbewertungen, mit Ausnahme der Triglyceride, mit der Evidenz für die globale Dyslipoproteinämie im Jahr 2006 gut in Einklang bringen (Tab. 11).

Bei der Bearbeitung der einzelnen Kapitel ist deutlich geworden, dass die Datenlage zu den Austauschbeziehungen von Fett bzw. Fettsäuren mit anderen Nahrungsfaktoren immer noch

unzureichend ist. Hierzu wären weitere systematische Untersuchungen wünschenswert, da Empfehlungen (für Gesunde) im Sinn eines gezielten Austauschs von Nahrungskomponenten bei isokalorischer Kost einen optimalen Beitrag zur Primärprävention ernährungsmitbedingter Krankheiten leisten können. Bezogen auf die Fettzufuhr stellt sich die Frage, welche positive oder negative Veränderung des Risikos zu erwarten ist, wenn Fette in der Nahrung z. B. durch verschiedene Kohlenhydrate oder Proteine ersetzt werden oder wenn eine Fettsäure durch eine andere ausgetauscht wird. Je umfangreicher und systematischer die Kenntnisse auf diesem Gebiet sind, umso zielgerichteter und wirksamer können Ernährungsempfehlungen für die primäre Prävention ernährungsmitbedingter Krankheiten sein.

## 13 Umsetzung der Leitlinie

Die Fettmenge und die Fettqualität der Nahrung wirken sich unterschiedlich stark auf das Risiko für ausgewählte ernährungsmitbedingte Krankheiten (Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2, Dyslipoproteinämie, Hypertonie, Metabolisches Syndrom, koronare Herzkrankheiten, Schlaganfall, Krebs) aus. Die in dieser Leitlinie formulierten Evidenzgrade sagen etwas über die Beweiskraft der zitierten Daten aus. Im Rahmen eines umfassenden primärpräventiven Ansatzes wäre es wichtig, den Einfluss aller krankheitsfördernden Faktoren der Ernährung auf die gesamte Wirkungskette des Krankheitsgeschehens zu definieren. Das Ziel von bevölkerungsbezogenen Ernährungs- und Verhaltensempfehlungen sollte es dann sein, durch eine gezielte Umgestaltung der Ernährung diese krankheitsfördernden Faktoren frühzeitig zu eliminieren oder zumindest zu minimieren. Die empirische Datenbasis erlaubt es aber derzeit noch nicht, komplexe Wirkungsketten in ihren Interaktionen mit Krankheiten quantitativ zu beurteilen und daraus alle Wirkungsmechanismen erfassende praktische Konsequenzen zu ziehen.

Die aktualisierte Fassung der Leitlinie zeigt, dass seit dem Jahr 2006 für die hier ausgewählten ernährungsmitbedingten Krankheiten neue Daten vorliegen, die zum Teil zu einer veränderten Evidenzbewertung führen. Allerdings wurden für keine Fettsäure bzw. Fettsäurengruppe, weder im Hinblick auf das Risiko für verschiedene Krankheiten noch im Vergleich zwischen primärer und sekundärer Prävention, entgegengesetzte Wirkungen (z. B. Anstieg vs. Abnahme des Risikos) mit wahrscheinlicher oder überzeugender Evidenz beobachtet. Die aktualisierte Fassung bestätigt mit wenigen Ausnahmen (langkettige n-3 PUFA bei Hypertonie, KHK und Schlaganfall; Gesamtfett und SFA bei der Triglyceridkonzentration; trans-Fettsäuren bei KHK) die Ergebnisse der ersten Fassung und liefert neue (Austausch SFA gegen PUFA und KHK), aber keine prinzipiell richtungsändernden Ergebnisse. Daraus können klare Ernährungsempfehlungen abgeleitet werden.

Ernährungsempfehlungen müssen sowohl die Restriktion der Fettzufuhr als auch die Modifikation des Fettsäurenmusters beinhalten. Die Restriktion der Fettzufuhr lässt sich durch die Senkung des Risikos für die Entstehung von Adipositas und von Dyslipoproteinämien begründen, da Fett bei üblicher Ernährung bis zu einem gewissen Grad unlimitiert zugeführt wird und mit einer Erhöhung der Energiedichte der Nahrung und der Energiezufuhr einhergeht. Eine Reduktion der Fettzufuhr erübrigt sich, wenn die Energiezufuhr durch die Beachtung langfristiger Gewichtskonstanz kontrolliert werden würde. Ob die Reduktion der Fettzufuhr die wichtigste Maßnahme zur Prävention dieser Krankheiten darstellt, ist offen. Mit ziemlicher Sicherheit ist die Begrenzung der Fettzufuhr und damit der Energiedichte der Nahrung eine wirksame Maßnahme zur Prävention von Adipositas und Dyslipoproteinämien, sie dürfte aber das Risiko weniger senken als andere Maßnahmen (z. B. Energierestriktion, erhöhte körperliche Aktivität bzw. Erhalt eines normalen Körpergewichts).

Da der Adipositas als gesichertem Risikofaktor für Hypertonie, Dyslipoproteinämie, KHK, Diabetes mellitus Typ 2, Schlaganfall und einige Krebskrankheiten eine Schlüsselrolle bei

der Pathogenese dieser Krankheiten zukommt, ist die Vermeidung einer starken Gewichtszunahme das wichtigste primärpräventive Ziel, zu dem eine Begrenzung der Fettzufuhr beitragen kann.

Aus den Erkenntnissen dieser Leitlinie lässt sich ableiten, dass neben einer Begrenzung der Fettzufuhr eine Modifikation des Fettsäuremusters zugunsten ungesättigter Fettsäuren, v.a. langkettiger n-3 Fettsäuren, auf Kosten von gesättigten Fettsäuren und trans-Fettsäuren wünschenswert ist. Diese Maßnahmen senken nach dem derzeitigen Kenntnisstand das Risiko für Dyslipoproteinämien und KHK. Die primäre Prävention der KHK durch langkettige n-3 Fettsäuren in der Nahrung gilt als gesichert und ist unabhängig von den Misserfolgen jüngerer Interventionsstudien der sekundären Prävention, die auf die gleichzeitige Behandlung mit Statinen oder die Verwendung von langkettigen n-3 Fettsäuren-Äthylester zurückzuführen sein könnten (s. 9.3.3). Den Blutdruck und die Triglyceridkonzentration senkende Effekte sind mit den über die übliche Ernährung zugeführten Mengen an langkettigen n-3 Fettsäuren nicht zu erwarten.

Für die anderen o. g. Krankheiten gibt es weder wahrscheinliche noch überzeugende Hinweise dafür, dass eine Verschiebung im Fettsäuremuster das Risiko beeinflusst.

Die Ergebnisse der Leitlinie stützen zentrale Aussagen der D-A-CH-Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr (DGE et al. 2013) und der Empfehlungen der DGE zur Lebensmittelauswahl (Stehle et al. 2006, DGE 2013, Jungvogel et al. 2013). 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 sollten folgende Referenzwerte beibehalten werden: Gesättigte Fettsäuren 7 En% bis 10 En%, trans-Fettsäuren < 1 En%, mehrfach ungesättigte Fettsäuren (Summe aus n-6 und n-3 Fettsäuren) 7 En% bis maximal 10 En%. Der Anteil der einfach ungesättigten Fettsäuren ergibt sich aus der Differenz der genannten Fettsäuren zum Gesamtfett.

Entgegen früheren Einschätzungen hat die Zufuhr von Cholesterin mit der Nahrung mit möglicher Evidenz keinen Einfluss auf das Risiko für KHK. Dennoch sollte wegen des vom Verzehr von Eiern bekannten Hinweises auf eine eventuelle Erhöhung der Gesamtmortalität die Cholesterinzufuhr mit der Nahrung weiterhin begrenzt werden. Dies gilt insbesondere für die kürzlich in der Literatur beschriebene Beziehung zwischen dem Verzehr von Eiern und der Inzidenz von Diabetes mellitus Typ 2 und dem bei Diabetikern durch Nahrungscholesterin erhöhten KHK-Risiko (s. 9.5). Da zudem die Evidenz überzeugend ist, dass das Nahrungscholesterin die Gesamt- und LDL-Cholesterinkonzentration im Plasma geringfügig anhebt, und dieser Effekt eventuell bei den sogenannten „Respondern“ bzw. „High-Absorbern“ deutlich stärker ausfällt als bei „Non-Respondern“ bzw. „Low-Absorbern“, sollte der Richtwert für die Cholesterinzufuhr von etwa 300 mg pro Tag beibehalten werden. Die Empfehlungen zur Fettreduktion und -modifikation gehen automatisch mit einer Reduktion der Cholesterinzufuhr einher.

Der Richtwert von maximal 10 En% gesättigte Fettsäuren wird durch Interventionsstudien gestützt, nach denen die Evidenz für eine Senkung der LDL-Cholesterinkonzentration durch



Reduktion der Zufuhr von gesättigten Fettsäuren auf weniger als 10 En% als überzeugend eingestuft wurde. Der Austausch von gesättigten Fettsäuren durch eine Kombination von n-6 und n-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren senkt das KHK-Risiko mit wahrscheinlicher Evidenz. Die wahrscheinliche Evidenz für die risikosenkende Wirkung der langkettigen n-3 Fettsäuren bei KHK leitet sich vor allem aus den Ergebnissen von Kohortenstudien zur Primärprävention 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.  $\alpha$ -Linolensäure senkt nur mit möglicher Evidenz das KHK-Risiko (s. 9.3.2.4).

Die Umsetzung der Erkenntnisse der vorliegenden Leitlinie und der D-A-CH-Referenzwerte in die Praxis erfolgt am besten durch Verzehr fettarmer Varianten von Lebensmitteln und einem gesteigerten Verzehr von Lebensmitteln pflanzlicher Herkunft. Letztere enthalten weniger Fett als tierische Produkte, sind frei von Cholesterol und weisen eine günstigere Fettsäurezusammensetzung auf als die meisten Lebensmittel tierischer Herkunft. Zu bevorzugen sind u. a. wegen des Ballaststoffgehalts Vollkornprodukte sowie Gemüse und Obst, deren Energiedichte wegen des hohen Wasser- und geringen Fettgehalts geringer ist als die von tierischen Lebensmitteln.

Eine Kost auf Basis von Vollkornprodukten, 5 Portionen Gemüse und Obst am Tag, sowie fettarmen Varianten von Milch und Milchprodukten wie auch von Fleisch und Fleischwaren führt zu einer Verringerung des Verzehrs tierischer Nahrungsfette. Dadurch können unter Beachtung einer ausgeglichenen Energiebilanz vermehrt pflanzliche Öle mit einem hohen Anteil an  $\alpha$ -Linolensäure sowie fettreicher Fisch mit langkettigen n-3 Fettsäuren in die Kost integriert werden. Dies begünstigt vor allem eine Erhöhung der Zufuhr von n-3 Fettsäuren. Pflanzliche Öle sollten nach einem günstigen Verhältnis von Linolsäure zu  $\alpha$ -Linolensäure ausgewählt werden. Diesem Kriterium werden bei den hiesigen Ernährungsgewohnheiten Rapsöl und Walnussöl am besten gerecht. Fettreicher Fisch leistet einen wesentlichen Beitrag zu einer ausreichenden Versorgung mit langkettigen n-3 Fettsäuren.

Ein Teil des eingesparten Fetts sollte durch die Zufuhr von kohlenhydrathaltigen Lebensmitteln mit hohem Gehalt an löslichen und unlöslichen Ballaststoffen kompensiert werden. Neben Fett bieten auch zuckergesüßte Getränke als reine Energieträger die Möglichkeit der Einsparung von Energie zur Korrektur der Energiebilanz (DGE et al. 2013).

Die derzeitige Ernährungssituation in Deutschland laut Ernährungsbericht 2012 zeigt, dass die Ernährung ein erhebliches Potential zur Prävention ernährungsmitbedingter Krankheiten bietet, das durch eine optimierte Lebensmittelauswahl in Zukunft noch besser ausgeschöpft werden sollte als bisher (DGE 2012).

### 13.1 Literatur

de Lorgeril M, Salen P: Dietary prevention of coronary heart disease: focus on omega-6/omega-3 essential fatty acid balance. *World Rev Nutr Diet* 92 (2003) 57–73

Deutsche Gesellschaft für Ernährung (Hrsg.): 12. Ernährungsbericht 2012. Bonn (2012)

Deutsche Gesellschaft für Ernährung (Hrsg.): Vollwertig essen und trinken nach den 10 Regeln der DGE. 9. Auflage, Bonn (2013)

### 13 Umsetzung der Leitlinie

Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung (Hrsg.): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Neuer Umschau Buchverlag, Neustadt a. d. Weinstraße, 1. Auflage, 5., korrigierter Nachdruck (2013)

Jungvogel A, Wendt I, Schäbenthal K et al.: Überarbeitet: Die 10 Regeln der DGE. Ernährungs Umschau 11 (2013) M644–M645

Stehle P, Oberritter H, Büning-Fesel M et al.: Grafische Umsetzung von Ernährungsrichtlinien – traditionelle und neue Ansätze. Ernährungs-Umschau 52 (2006) 128–135

### Glossar

#### **D-A-CH-Referenzwerte**

Die Gesellschaften für Ernährung in Deutschland, Österreich und der Schweiz geben gemeinsam die Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr heraus. Das Buch enthält die empfohlene Zufuhr, Schätzwerte und Richtwerte zu den einzelnen Nährstoffen für verschiedene Altersgruppen mit kurzen Erläuterungen sowie Übersichtstabellen.

#### **Dyslipoproteinämien vom Typ IIa, IIb, III und der kohlenhydratinduzierte Typ IV**

Diese Klassifizierung nach Fredrickson erfolgt anhand des Phänotyps der Lipoproteinveränderungen im Plasma.

Typ IIa: Hypercholesterolämie durch erhöhte LDL

Typ IIb: Hypercholesterolämie durch erhöhte LDL mit Hypertriglyceridämie durch erhöhte VLDL

Typ III: Dyslipoproteinämie mit Hypercholesterolämie und Hypertriglyceridämie. Durch eine Mutation am Apolipoprotein E kommt es zu einer Fehlverteilung der beta-Lipoproteine.

Typ IV: Hypertriglyceridämie durch erhöhte VLDL, die in der Leber durch die Zufuhr von Kohlenhydraten entstehen.

Ursachen der Dyslipoproteinämien können genetische Stoffwechseldefekte (= primäre Formen) oder andere Krankheiten (Diabetes, Schilddrüsenunterfunktion etc.) oder auch Fehlernährung (= sekundäre Formen) sein.

#### **ICD-10**

Die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD, englisch: *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) ist das wichtigste, weltweit anerkannte Diagnoseklassifikationssystem der Medizin. Es wird von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) herausgegeben und wird in Deutschland vor allem für die Todesursachenverschlüsselung angewendet. Es gilt derzeit die ICD-10-WHO, Version 2013.

(Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-who/>)

#### **Mendelian Randomisation (Mendel'sche Randomisierung)**

Die *Mendelian Randomisation* bietet einen methodischen Ansatz, um die kausale Beziehung eines Biomarkers mit einer Erkrankung zu überprüfen. Sie beruht auf dem zweiten Mendel'schen Vererbungsgesetz, welches besagt, dass die Vererbung eines Merkmals unabhängig von der Vererbung anderer Merkmale ist.

(Schmitz G, Endres S, Götte D: Biomarker: Bedeutung für den medizinischen Fortschritt und Nutzenbewertung. Schattauer, Stuttgart, 1. Auflage (2008))

#### **Moderate Fettzufuhr**

Bezeichnet eine Kost mit einem Anteil von Fett an der Energiezufuhr von ca. 30 %

#### **P:S-Quotient**

Bezeichnet das Verhältnis von mehrfach ungesättigten (P für PUFA) zu gesättigten Fettsäuren (S für SFA)

## Anhang

### Abkürzungsverzeichnis

<b>95 % CI</b>	95 % Konfidenzintervall
<b>AA</b>	arachidonic acid (Arachidonsäure)
<b>ADA</b>	American Diabetes Association
<b>AGA</b>	Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter
<b>AHA</b>	American Heart Association
<b>ALA</b>	alpha-linolenic acid ( $\alpha$ -Linolensäure)
<b>ARIC</b>	Atherosclerosis Risk in Communities Study
<b>ATP III</b>	Adult Treatment Panel III
<b>AWMF</b>	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
<b>BfR</b>	Bundesinstitut für Risikobewertung
<b>BGS</b>	Bundesgesundheitsurvey
<b>BLS</b>	Bundeslebensmittelschlüssel
<b>BMI</b>	Body Mass Index = Körpergewicht [kg]/Quadrat der Körperlänge [m]
<b>c9,t11-CLA</b>	cis-9,trans-11-Isomer der konjugierten Linolsäuren
<b>c10,t12-CLA</b>	cis-10,trans-12-Isomer der konjugierten Linolsäuren
<b>CARDIA</b>	Coronary Artery Risk Development in Young Adults
<b>CLA</b>	conjugated linoleic acids (konjugierte Linolsäuren)
<b>DASH-Diät</b>	Dietary Approaches to Stop Hypertension
<b>DEGS1</b>	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
<b>DGE</b>	Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V.
<b>DHA</b>	docosahexaenoic acid (Docosahexaensäure)
<b>DISC</b>	Dietary Intervention Study in Children
<b>DKFZ</b>	Deutsches Krebsforschungszentrum
<b>DONALD</b>	Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally Designed Study
<b>DPA</b>	docosapentaenoic acid (Docosapentaensäure)
<b>EAS</b>	European Atherosclerosis Society

## Anhang

<b>EASD</b>	European Association for the Study of Diabetes
<b>EK</b>	Evidenzklasse
<b>En%</b>	Energieprozent
<b>EPA</b>	eicosapentaenoic acid (Eicosapentaensäure)
<b>EPIC</b>	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology
<b>EsKiMo</b>	Ernährungsstudie als Modul des Kinder- und Jugendgesundheitssurveys
<b>EVS</b>	Einkommens- und Verbrauchsstichproben
<b>FA</b>	fatty acid (Fettsäure)
<b>FAO</b>	Food and Agriculture Organization of the United Nations (Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation der Vereinten Nationen)
<b>FFQ</b>	Food Frequency Questionnaire (Verzehrshäufigkeitsfragebogen)
<b>GEMCAS</b>	German Metabolic and Cardiovascular Risk Project
<b>HDL</b>	high density lipoprotein
<b>HNF-4</b>	hepatic nuclear factor-4
<b>HR</b>	Hazard Ratio
<b>IARC</b>	International Agency for Research on Cancer
<b>ICSI</b>	Institut for Clinical Systems Improvement
<b>IDF</b>	International Diabetes Federation
<b>i. d. R</b>	in der Regel
<b>IFG</b>	impaired fasting glucose (gestörter Nüchternblutzuckerwert)
<b>IGT</b>	impaired glucose tolerance (gestörte Glucosetoleranz)
<b>IP-TFA</b>	industrially produced trans fatty acids (trans-Fettsäuren aus industriell gehärteten Pflanzenfetten/ölen)
<b>kcal</b>	Kilokalorien
<b>KH</b>	Kohlenhydrate
<b>KHK</b>	koronare Herzkrankheit
<b>KiGGS</b>	Kinder- und Jugendgesundheitssurvey
<b>LA</b>	linoleic acid (Linolsäure)

## Anhang

<b>LADA-Diabetes</b>	latent autoimmune diabetes in adults (autoimmun bedingter Diabetes beim Erwachsenen)
<b>LDL</b>	low density lipoprotein
<b>MCT</b>	medium-chain triglycerides (mittelkettige Triglyceride)
<b>Mio</b>	Million
<b>mm Hg</b>	Millimeter Quecksilbersäule
<b>MRI</b>	Max Rubner-Institut
<b>MS</b>	Metabolisches Syndrom
<b>MUFA</b>	monounsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren)
<b>n</b>	Anzahl
<b>NCEP</b>	National Cholesterol Education Program
<b>NHANES</b>	National Health and Nutrition Examination Survey
<b>NHBLI</b>	National Heart, Lung, and Blood Institute
<b>NVS I</b>	Nationale Verzehrsstudie I
<b>NVS II</b>	Nationale Verzehrsstudie II
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>p</b>	p-Wert; Signifikanzwert
<b>PPARs</b>	peroxisome proliferators-activated receptors
<b>PREDIMED</b>	Prevencion con Dieta Mediterranea
<b>PUFA</b>	polyunsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren)
<b>RCT</b>	randomised controlled trial (randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie)
<b>RR</b>	Relatives Risiko
<b>R-TFA</b>	ruminant trans fatty acids (Wiederkäuer-trans-Fettsäuren)
<b>SFA</b>	saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren)
<b>SLR</b>	systematische Literaturübersicht/ systematische Literaturübersichten
<b>SREBP</b>	sterol regulatory element-binding protein
<b>SUN</b>	Seguimiento Universidad de Navarra

## Anhang

<b>t10,c12-CLA</b>	trans-10,cis-12-Isomer der konjugierten Linolsäuren
<b>TFA</b>	trans fatty acids (trans-Fettsäuren)
<b>TRANSFACT</b>	Trans Fatty Acids Collaboration Study
<b>USDA</b>	US Department of Agriculture
<b>VELS</b>	Verzehrsstudie zur Ermittlung der Lebensmittelaufnahme von Säuglingen und Kleinkindern
<b>VLDL</b>	very low density lipoprotein
<b>vs.</b>	versus
<b>WCFR</b>	World Cancer Research Fund
<b>WHO</b>	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
<b>WHI</b>	Women's Health Initiative Dietary Modification Trail