

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 ≥ 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 prozentualen 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 α -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 (≥ 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 α -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 α -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