

Weil nicht sein kann, was nicht sein darf

Kommentar von Dr. med. Reinhard Imoberdorf,
Chefarzt Innere Medizin, Kantonsspital Winterthur

Zu Beginn meines Kommentars möchte ich ausdrücklich nochmals das wichtigste Resultat dieser Analyse des Minnesota Coronary Experiments (MCE) hervorheben: Durch die Reduktion von Cholesterin in der Nahrung und die Substitution von gesättigten durch mehrfach ungesättigte Fettsäuren wurde die Cholesterinplasmakonzentration um 15 Prozent gesenkt. Je tiefer die Cholesterinplasmakonzentration, desto höher war das Sterblichkeitsrisiko!

Die Originalstudie wurde 1973 beendet, aber erst 16 Jahre später publiziert (1). Vielleicht ging es darum so lange, weil die Resultate negativ und darum so schwer zu verdauen waren? Im Originalpaper ist zu lesen, dass die Autoren die Daten auf verschiedenste Art und Weise betrachtet hätten: *«for example, persons who had a poor cholesterol response or whose initial electrocardiogram showed evidence of a previous myocardial infarction were omitted from the study. Other combinations of end-points were examined. Subsequent events after the initial one in a given subject were disregarded. None of these maneuvers changed the conclusions.»* Die Autoren konnten es drehen und wenden, wie sie wollten, die Resultate blieben negativ. Auch die unterschlagenen Daten konnten daran nichts ändern. Lobend zu bemerken ist, dass die Autoren den harten Endpunkt «Tod» mit einer Autopsie bestätigt haben. Sie erreichten eine Autopsierate von 57,1 Prozent, wovon wir nur träumen können. Ramsden et al. haben diese neuen nicht publizierten Daten gesucht, weil sie bereits zuvor nicht publizierte Daten einer wichtigen Ernährungsstudie, nämlich der Sydney Diet Heart Study (SDHS) gefunden hatten (2). Diese zwischen 1966 und 1973 durchgeführte Studie wollte ebenfalls zeigen, dass der Ersatz gesättigter Fette durch linolsäurereiche, ungesättigte pflanzliche Öle die Inzidenz der koronaren Herzkrankheit zu senken vermag. Die Analyse mit allen Daten ergab auch hier ein klares Bild: In der Interventionsgruppe war das Risiko für die Gesamt- und die kardiovaskuläre Mortalität signifikant höher trotz einer Senkung der Cholesterinplasmakonzentration. Sind das überraschende, paradoxe Resultate oder ist

Dr. med. R. Imoberdorf

Klinik für Innere Medizin
Kantonsspital Winterthur
8401 Winterthur
reinhard.imoberdorf@ksw.ch



das nun das endgültige Aus für die «Lipid-Herz-Hypothese» oder die «Cholesterin-Herz-Hypothese» oder die «Diet-Heart-Hypothese», wie man sie auch immer nennen mag?

Fettreduktionsempfehlungen ohne Einfluss auf die Prognose

Wie Gary Taubes in einem sehr lesenswerten Artikel schreibt, konnten 50 Jahre Forschung und hunderte von Millionen Dollar Kosten nie beweisen, dass eine fettarme Ernährung mit einer längeren Lebenserwartung korreliert (3). Im MCE und in der SDHS wurde das Gesamtfett aber nicht reduziert, sondern gesättigte durch ungesättigte linolsäurereiche Fettsäuren ersetzt. Die Linolsäure ist eine essenzielle Omega-6-Fettsäure, die mit der Nahrung aufgenommen werden muss. Sie wird über Gamma-Linolensäure, Dihomo-Gamma-Linolensäure, zur Arachidonsäure (20:4 n-6) umgewandelt (4). Mehr als 80 proinflammatorische Substanzen, sogenannte Eicosanoide, werden aus der Arachidonsäure gebildet, die entzündungsfördernd wirken und in der Pathogenese der Arteriosklerose mit einer Rolle spielen könnten. Vielleicht wurden einfach die falschen ungesättigten Fettsäuren substituiert? In der Nurses Health Study (5) mit über 80 000 Krankenschwestern zeigte die gesamte Fettaufnahme keine signifikante Korrelation zu koronaren Ereignissen. Die Aufnahme von gesättigten und Transfettsäuren erhöhte das koronare Risiko, während der Konsum von einfach und mehrfach ungesättigten Fettsäuren das Risiko verminderte. Das systematische Review von Hooper et al. (6) untersuchte den Effekt einer Fettreduktion oder Fettmodifikation auf kardiovaskuläre Endpunkte. Die Auswertung von 27 Studien mit 30 902 Personenjahren zeigte keine Reduktion der Gesamtsterblichkeit (Ereignisrate [ER] 0,98; 95%-Vertrauensintervall [VI] 0,86–1,12) und keine Reduktion der kardiovaskulären Sterblichkeit (ER 0,91; VI 0,77–1,07). Im Abstract zum Artikel lesen sich diese Resultate jedoch folgendermassen: *«Alteration of dietary fat intake had small effects on total mortality...»* und *«Cardiovascular mortality was reduced by 9% (0.91; 0.77–1.07)»*.

Bei der Durchsicht der «Fettliteratur» fällt immer wieder auf, dass die Formulierungen in Abstracts nicht unbedingt durch

die Daten gestützt werden und dass negative Studien durch die Befürworter der Fetthypothese schlichtweg ignoriert werden. Zudem führte auch in der Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification-Studie bei 48 836 postmenopausalen Frauen die Reduktion der Gesamtfettaufnahme und die Erhöhung der Einnahme von Gemüse, Früchten und Körnern über 8,1 Jahre zu keiner Verminderung von tödlichen und nicht tödlichen Herzinfarkten und Schlaganfällen (7).

Vorsätzliches Ignorieren unliebsamer Tatsachen

Hooper et al. haben 2012 ein weiteres systematisches Cochrane Review verfasst (8), in dem sie den Effekt einer Fettreduktion oder Fettmodifikation auf die Gesamtmortalität, die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität sowie auf individuelle Outcomes wie Myokardinfarkt, Hirnschlag und Krebs analysierten. Es war eine äusserst aufwendige Arbeit, für die man die Autoren nur beglückwünschen kann. Einziges Problem: Sämtliche harten Endpunkte waren negativ! Die Autoren fanden «die Nadel im Heuhaufen» aber doch noch. Sie analysierten einen kombinierten Endpunkt, bestehend aus einem der folgenden Ereignisse: kardiovaskulärer Tod, kardiovaskuläre Morbidität (nicht tödlicher Herzinfarkt, Angina pectoris, Hirnschlag, Herzinsuffizienz, peripher vaskuläre Ereignisse, Vorhofflimmern) und nicht geplante kardiovaskuläre Interventionen (kardiovaskuläre Bypasschirurgie oder Angioplastie). Die relative Risikoreduktion für diesen kombinierten Endpunkt betrug 14 Prozent (RR 0,86; 95%-VI 0,77–0,96). Dieser statistisch signifikante, klinisch jedoch irrelevante Effekt wurde im Abstract als Hauptresultat beschrieben, die vollständig negativen Ergebnisse wurden mit keinem Wort mehr erwähnt, und es wurde die Empfehlung abgegeben, gesättigte Fette einzuschränken und durch ungesättigte Fette zu ersetzen. Da schweigt des Sängers Höflichkeit.

Ernährungsempfehlungen

1977 haben die Behörden in den USA und 1983 in England Ernährungsempfehlungen eingeführt, die sich beide auf die Einschränkung des Nahrungsfettes konzentrierten. Im Besonderen wurde empfohlen, die gesamte Fettmenge auf 30 Prozent der totalen Energieaufnahme zu reduzieren und höchstens 10 Prozent gesättigte Fette zu konsumieren (9). Harcombe et al. (10) führten ein systematisches Review mit Metanalyse durch, das den Zusammenhang zwischen Fett in der Ernährung, Cholesterinplasmakonzentrationen und der Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit untersuchte, und zwar bis zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Ernährungsrichtlinien. Sie fanden lediglich sechs randomisierte, kontrol-

lierte Studien, die sie in die Analyse einschliessen konnten, und es fand sich kein Unterschied sowohl in der Gesamt- wie auch in der kardiovaskulären Mortalität. Bis 1983 wurden also für 220 Millionen Amerikaner und 56 Millionen Engländer Ernährungsempfehlungen zur Fettreduktion eingeführt ohne jede Evidenz! Auch die Einschränkung des Nahrungscholesterins auf 166 mg pro Tag hatte keinen protektiven Effekt, wie die Analyse von Ramsden gezeigt hat, im Gegenteil. Ich möchte darum in diesem ausführlichen Kommentar noch kurz auf das Thema Cholesterin in der Ernährung eingehen.

Der Cholesterinmythos

Wohl kein anderes Thema wird seit vielen Jahrzehnten kontroverser diskutiert. Allgemein wird angenommen oder behauptet, dass mit zunehmender Cholesterinplasmakonzentration die koronare Mortalität zunimmt. Es gibt aber eine Vielzahl von Ausnahmen von dieser Regel. Die Framingham-Untersuchungen Ende der Fünzigerjahre bestätigten die Meinung, nach der Teilnehmer mit hohen Gesamt-Cholesterinplasmakonzentrationen ein höheres Herzinfarktrisiko aufweisen als diejenigen mit niedrigen Werten. Eine genaue Auswertung der Cholesterindaten 30 Jahre nach Beginn ergab ein völlig anderes Bild (11). Zwar fand sich bei unter 50-Jährigen eine direkte positive Beziehung zwischen Cholesterinplasmakonzentrationen und der 30-Jahre-Gesamt- sowie der kardiovaskulären Mortalität. Bei den über 50-Jährigen korrelierte jedoch die Gesamtsterblichkeit weder mit tiefen noch mit hohen Cholesterinplasmakonzentrationen. Noch schlimmer: Es zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen Cholesterinplasmakonzentrationen während der ersten 14 Jahre und der Mortalität über die folgenden 18 Jahre (11% Anstieg der Gesamtmortalität und 14% Anstieg der kardiovaskulären Mortalität pro 0,026 mmol/l [1 mg/dl] jährlichem Abfall der Cholesterinplasmakonzentrationen). Die Interpretation dieser Daten war schwierig, wichtig ist aber zu beachten, dass Korrelationen nicht mit Kausalität gleichgesetzt werden dürfen. Der Grund, warum hohe Cholesterinplasmakonzentrationen in vielen Studien eine koronare Herzkrankung voraussagen, könnte sein, dass die wahren, eigentlich kausalen Ursachen für Koronarerkrankungen auch die Cholesterinplasmakonzentrationen erhöhen. Beispielsweise führen mentaler Stress, körperliche Inaktivität und Rauchen zu einer Erhöhung der Cholesterinplasmakonzentrationen. Die Darstellung in der ursprünglichen Veröffentlichung der Framingham-Daten wurde teilweise kritisiert, da in ihr der gegenteilige Eindruck erweckt worden sein soll. Die Framingham-Studie ist in der Zwischenzeit als eines der Musterbeispiele für den Interpretationsspielraum von Studien in die Lehrbücher eingegangen.

Beobachtungen und Experimente

Die Einschränkung des Nahrungscholesterins führte in verschiedenen Interventionsstudien nicht zum erhofften Erfolg. Sogar Ancel Keys, der in seiner berühmten, viel kritisierten Sieben-Länder-Studie eine bemerkenswerte positive Korrelation zwischen der Aufnahme von gesättigtem Fett, der Cholesterinplasmakonzentration und der KHK-Mortalität zeigte, kam 20 Jahre später zum Schluss: *«There's no connection whatsoever between cholesterol in food and cholesterol in blood. And we've known that all along. Cholesterol in the diet doesn't matter at all unless you happen to be a chicken or a rabbit.»* Er sprach damit Experimente von Ignatowski und Anitschkow an, die Hasen mit Fleisch, Eiern und Milch mästeten und so Läsionen in den Arterien produzierten, die makroskopisch den menschlichen ähnelten. Hasen fressen aber kein Fleisch und keine Eier, und bei Experimenten mit anderen Tierspezies waren die Resultate nicht reproduzierbar.

Weil nicht sein kann, was nicht sein darf

Die Initianten des viel beachteten 115 Millionen Dollar teuren Multiple Risk Factor Intervention Trials (MRFIT, 12) waren überzeugt, dass die koronare Mortalität gesenkt werden könne, wenn man mehrere Risikofaktoren gleichzeitig positiv beeinflusst: *«It is extremely doubtful whether any other current experimental or analytical studies, except MRFIT, will be able to determine the actual efficacy of multiple risk factor reduction.»* Über 350 000 Männer wurden gescreent, und davon wurden schliesslich 12 866 zwischen 35 und 57 Jahren mit sehr hohem KHK-Risiko randomisiert. Die Interventionsgruppe erhielt eine intensive Beratung mit dem Ziel, das Rauchen aufzugeben, den Blutdruck und das Cholesterin zu senken (Ernährungsumstellung in der Interventionsgruppe: Gesamtcholesterin -42%, gesättigte Fettsäuren -28%, mehrfach ungesättigte Fettsäuren +33%, Kalorienzahl -21%). Die Kontrollgruppe blieb in der üblichen Behandlung ihrer Hausärzte. Die Resultate waren für die Autoren eine schwere Enttäuschung. Es fand sich absolut kein Unterschied zwischen den Gruppen: weder für die koronare noch für die gesamte Mortalität. Eine der Erklärungen war, dass die intensive Ernährungsintervention zu einer Abnahme der Cholesterinplasmakonzentration von lediglich 2 Prozent geführt habe. Dies ist aber meiner Meinung nach ein von den Autoren sicherlich ungewollter Beweis oder zumindest eine weitere Bestätigung, dass die Einschränkung des Nahrungscholesterins nichts bringt. In der Folge wurden von der MRFIT Studie an die 50 Publikationen veröffentlicht. Post-hoc-Analysen, statistische Turnübungen und andere Manipulationen führten beispielsweise zu folgender unglaublicher Schlussfolgerung:

«In conclusion, we have shown that it is possible to apply an intensive long-term intervention program against three coronary risk factors with considerable success in terms of risk factor changes.» Dies die Schlussfolgerung aus einer wohl-gemerkt negativen Studie! Hier braucht es wohl keinen weiteren Kommentar.

Schlussfolgerung – eine fette Geschichte

Die Ergebnisse aus der Analyse von Ramsden et al. sind keine Überraschung. Eine Fettreduktion in der Ernährung oder eine Substitution von gesättigten durch mehrfach ungesättigte linolsäurereiche Fettsäuren ist nicht evidenzbasiert und führt zu keinem besseren Überleben. Nahrungscholesterin ist völlig unbedenklich, und die Begrenzung der Nahrungscholesterinzufuhr wurde mangels Evidenz sogar in den neuesten amerikanischen Ernährungsrichtlinien von 2015 ersatzlos gestrichen (13). Freispruch für Fett, Eier & Co!

✘

Literatur:

1. Frantz ID et al.: Test of effect of lipid lowering by diet on cardiovascular risk. The Minnesota Coronary Survey. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 129-135.
2. Ramsden CE 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* 2013; 346: e8707.
3. Taubes G: Nutrition. The soft sciences of dietary fat. *Science* 2001; 291: 2536-2545.
4. Adam O. *SZE* 2013; Nr.1: 6-10.
5. Hu FB et al.: Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1491-1499.
6. Hooper L et al.: Dietary fat intake and prevention of cardiovascular disease: systematic review. *BMJ* 2001; 322: 757-763.
7. Howard BV et al.: Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Womens Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006; 295 (5): 655-66.
8. Hooper L et al.: *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; Issue 5. Art. No.: CD002137. DOI: 10.1002/14651858.CD002137.pub3.
9. Select Committee on Nutrition and Human Needs. *Dietary goals for the United States*. 1st edn. Washington: US Govt Print Off, 1977.
10. Harcombe Z et al.: Evidence from randomized controlled trials did not support introduction of dietary fat guidelines in 1977 and 1983: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart* 2015; 2: e000196.
11. Anderson KM et al.: Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA* 1987; 257: 2176-2180.
12. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982; 248: 1465-1477.
13. <http://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>