



SCHLOSSBERGINSTITUT GmbH
Schule für Gesundheitsförderung

Diplomarbeit

zur Diplom-Gesundheitsförderin

2018

Gesundheitsfördernde Wirkung der Nüsse in der Krebsprävention

Lena-Maria Mayer, BSc

Betreuerin: Joe-Petra Stanger

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
Nüsse.....	2
Krebs	7
2. Forschungsfrage	14
3. Methodik.....	15
4. Studienergebnisse	15
5. Diskussion.....	21
6. Schlusswort	30
7. Literaturverzeichnis	31

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Durchschnittliche Energie und Fettzusammensetzung von Nüssen (per 100g)	3
Tabelle 2 Durchschnittliche Nusszusammensetzung der Makro- und Mikronährstoffe, sowie der sekundären Pflanzeninhaltsstoffe (per 100g) .	5

1. Einleitung

Nichtübertragbare Krankheiten, wie Krebs, sind heutzutage große Belastungen der Bevölkerungsgesundheit weltweit. Gemäß der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sind sie die häufigste Todesursache in Europa, wobei Krebs die Ursache 20% aller vorzeitigen Todesfälle ist, und somit an zweiter Stelle der Todeshäufigkeit liegt. Auch in Österreich werden etwa ein Viertel der jährlichen Todesfälle durch Krebserkrankungen verursacht. Laut Prognose wird die Zahl der an bösartigen Tumoren erkrankten Personen bis 2030, gegenüber 2014, um 39% steigen. Dies bedeutet, dass in Österreich Ende 2030 bereits knapp 5% der Bevölkerung einmal in ihrem Leben an Krebs erkrankt sein wird. Das Risiko an Krebs zu erkranken wird auch mit dem Alter höher, so steigt die Prävalenz bei älteren Personen auf über 21% an. An diesen Daten ist aber auch zu beachten, dass die erhöhte Krebsprävalenz im Alter, von der demographischen Alterung, und steigender Lebenserwartung – unter anderem dem medizinischen Fortschritt und den besseren Behandlungsmöglichkeiten – beeinflusst wird. Dadurch werden auch die Überlebenschancen, der an Krebs erkrankten Personen, über die Zeit steigen. Das individuelle Erkrankungsrisiko wird in Zukunft jedoch rückläufig sein, was den demographisch bedingten Anstieg der Prävalenz eindämmen wird [WHO, 2018; Hackl and Karim-Kos, 2016].

Etwa ein Drittel der Krebserkrankungen entstehen durch lifestyle- und ernährungsbedingte Verhalten von zu hohem BMI, geringem Obst- und Gemüseverzehr, Bewegungsmangel und Tabak- und Alkoholkonsum. Daher könnten laut WHO 30-50% der derzeitigen Krebserkrankungen durch Vermeidung verschiedener Risikofaktoren und Durchführung von Präventionsstrategien verhindert werden. Ein gesunder Lebensstil ist somit ein wichtiger Teil der Krebsprävention [World Health Organization, 2018].

Ein wichtiger Einflussfaktor in der Prävention von Krebs ist ein gesunder Lebensstil, dessen wichtiger Anteil auch die Ernährung ist, um die optimale Versorgung des Körpers mit wichtigen Nährstoffen sicherzustellen. Eine Vielzahl gesundheitsfördernder Makro- und Mikronährstoffe sind in Nüssen enthalten, weshalb ein vermehrter Nussverzehr in Verbindung mit einer risikosenkende Wirkung für kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes, Krebs und neurodegenerative Erkrankungen gebracht wird [Ros, 2010].

Aus diesem Grund wurden Nüsse als Teil einer gesunden, ausgewogenen Ernährungsform immer wichtiger, und durch die steigende Anerkennung der positiven Wirkungen der Nussbestandteile, wurden Nüsse weltweit in Ernährungsempfehlungen aufgenommen. So hat die Europäische Union Walnüsse in ihre Health Claims Verordnung, eine Verordnung über nährwert- und gesundheitsbezogene Angaben über Lebensmittel, aufgegriffen. Auch die US Food and Drug Administration (FDA) hat ein Health Claim für Nüsse erstellt. Die „The 2000 dietary guidelines for americans“, „Dietary Guidelines for Americans“, und die „Australian Dietary Guidelines“ empfehlen, unter einigen anderen, Nüsse in eine gesunde Ernährungsform zu integrieren – nach der American Heart Association sind Nüsse auch ein Bestandteil einer Ernährungsform für allgemeine Herzgesundheit. Die „Global and Disease Burden Study“ unterstützt ebenfalls die Empfehlungen, Nüsse in eine gesundheitsfördernde Ernährung einzubeziehen [Barroso, 2012; FDA, 2018; Johnson and Kennedy, 2000; Krauss, et al., 2000; Department of Health and Ageing, 2013; U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture, 2015; Lim, et al., 2012].

Nüsse

Die Definition der Nüsse ist nicht einfach zu treffen, da die gebräuchliche Verwendung des Begriffs „Nuss“ im allgemeinen Sprachgebrauch anders eingesetzt wird als ihre botanische Bezeichnung – Schließfrüchte mit einem Samen, dessen Fruchtwände alle bei der Reifung verholzen – es zulassen würde. Zu den gängigen „echten“ Nüssen gehören zum Beispiel die Haselnuss (*Corylus avellana*), Walnuss (*Juglans regia*) und Macadamianuss (*Macadamia integrifolia*). Auch die Esskastanie (*Castanea sativa*) wird zu den botanisch klassifizierten Nüssen gezählt, obwohl sie sich durch ihre Zusammensetzung von den „echten“ unterscheidet, da sie stärkehaltiger ist und eine andere Nährstoffzusammensetzung aufweist. Hingegen gehören die Mandel (*Prunus amigdalica*), Pistazien (*Pistachia vera*) und Cashewkerne (*Anacardium occidentale*) botanisch zu den Steinfrüchten, die Erdnuss (*Arachis hypogea*) zu den Leguminosen und die Paranuss (*Ber-*

tholletia excelsa) zu den Samen aus einer Kapsel Frucht, ihre Nährstoffzusammensetzungen und kulinarische Verwendungen werden aber denen der „echten“ Nüsse gleichgesetzt [Lange, et al., 2012; Ros, 2010].

In dieser Arbeit werden botanisch definierte Nüsse und auch solche, die traditionell als Nüsse definiert wurden, zusammengefasst – so bezieht sich im folgenden Text die Bezeichnung „Nuss“ auf alle geläufigen Nussarten mit ähnlichem Nährstoffprofil inklusive Erdnüsse, Mandeln, Paranüsse, Cashewkerne, Pistazien und Pinienkerne (*Pinus pinea*); ESKASTANIEN ausgeschlossen.

Nüsse haben einen hohen Fettanteil und zählen demnach zu den pflanzlichen Nahrungsmitteln, die nach Öl am meisten Fett enthalten. Nüsse haben einen geringen Anteil an gesättigten Fettsäuren (SFA), und in den meisten Nussarten besteht fast die Hälfte des Gesamtfettes aus einfach ungesättigten Fettsäuren (MUFA), vor allem aus Ölsäure. Sie enthalten ebenso mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFA), wobei die meisten in Walnüssen zu finden sind, wie die Linolsäure (LA), eine omega-6 Fettsäure und α -Linolensäure (ALA), die omega-3 Fettsäure pflanzlicher Herkunft. Walnüsse haben somit ein besonders gutes Verhältnis von omega-6 zu omega-3 Fettsäuren (\approx 4:1), denn die richtige Balance von omega-6 und omega-3 PUFA hat eine entscheidende biologische Auswirkung auf die gesundheitsfördernden Wirkungen des regelmäßigen Nussverzehrs [Ros and Mataix, 2006].

Tabelle 1 Durchschnittliche Energie und Fettzusammensetzung von Nüssen (per 100g)

Nüsse	Energie (kcal)	Fett (g)	SFA (g)	MUFA (g)	PUFA (g)	LA (g)	ALA (g)
Mandeln	579	49,93	4,5	45,7	7,9	12,3	0
Paranüsse (getrocknet)	667	66,7	15	23,9	24,4	24,4	0,02
Cashewkerne	553	43,9	7,8	23,8	7,8	7,8	0,06
Haselnüsse	628	60,8	4,5	45,7	7,9	7,8	0,09
Macadamianüsse	718	75,8	12,1	58,9	1,5	1,3	0,21
Erdnüsse	567	49,2	6,3	24,4	15,6	15,6	0

Nüsse	Energie (kcal)	Fett (g)	SFA (g)	MUFA (g)	PUFA (g)	LA (g)	ALA (g)
Pekannüsse	691	72	6,2	40,8	21,6	20,6	1
Pinienkerne (getrocknet)	673	68,4	4,9	18,8	34,1	33,2	0,16
Pistazien	560	45,3	5,9	23,3	14,4	14,1	0,29
Walnüsse	654	65,2	6,1	8,9	47,2	38,1	9,08

Daten für rohe Nüsse (außer Paranüsse und Pinienkerne); SFA, gesättigte Fettsäuren; MUFA, einfach ungesättigte Fettsäuren; PUFA, mehrfach ungesättigte Fettsäuren; LA, Linolsäure; ALA, α -Linolensäure [USDA Food Composition Databases 2018]

Neben einer vorteilhaften Fettsäurezusammensetzung enthalten Nüsse auch eine Vielzahl an essentiellen Mikronährstoffen, wie Folate, die eine wichtige Rolle bei biochemischen Funktionen, wie DNA-Synthese, -Stabilität und -Reparatur im menschlichen Organismus spielen. So kann eine mangelhafte Folatversorgung die Entstehung einiger häufiger chronischer Erkrankungen, die Fehlleistungen des DNA-Reparatur-Systems mit sich bringen, verursachen. Ein regelmäßiger Nussverzehr als Teil einer gesunden Ernährungsform kann einen wichtigen Beitrag zu einem adäquaten Folat-Status beitragen [Segura, et al., 2006; Choi and Mason, 2000].

Durch den Nussverzehr können auch vermehrt Mineralstoffe in einem günstigen Verhältnis aufgenommen werden. Nüsse enthalten viel Kalium, Magnesium, Selen und Calcium, jedoch wenig Natrium – das vorhandene Natrium-Kalium-Verhältnis ist eines der günstigsten aller gängigen pflanzlichen Nahrungsmittel [Segura, et al., 2006; Ros, 2010]. Das in Nüssen enthaltene Magnesium ist ein wichtiger Nährstoff für den menschlichen Organismus und ebenfalls an einer Vielzahl biochemischer Reaktionen beteiligt, welche Schlüsselfunktionen in Zellfunktionen, genetischer Stabilität und DNA-Synthese haben; es agiert als ein Co-Enzym, spielt eine wichtige Rolle bei der Modulation von Transportfunktionen und Rezeptoren, bei Signaltransduktionen und Enzymaktivitäten, im Energiemetabolismus und bei der Proteinsynthese, sowie als Schutz biologischer Membrane. Es kann auch die Insulinresistenz reduzieren und das Risiko für Diabetes mellitus Typ 2, welches einen potentiellen Risikofaktor für Krebs darstellt, verringern [Hartwig, 2001; Wang, et al., 1994; Giovannucci, et al., 2010].

Tabelle 2 Durchschnittliche Nusszusammensetzung der Makro- und Mikronährstoffe, sowie der sekundären Pflanzeninhaltsstoffe (per 100g)

Nüsse	Protein (g)	BS (g)	Folate (µg)	Se (µg)	Ca (mg)	Mg (mg)	Na (mg)	K (mg)
Mandeln	21,2	12,5	44	4,1	269	270	1	733
Paranüsse (getrocknet)	13,3	6,7	22	1917	133	376	0	659
Cashewkerne	18,2	3,3	25	19,9	37	292	12	660
Haselnüsse	15	9,7	113	2,4	114	163	0	680
Macadamianüsse	7,9	8,6	11	3,6	85	130	5	368
Erdnüsse	25,8	8,5	240	7,2	92	168	18	705
Pekannüsse	9,2	9,6	22	3,8	70	121	0	410
Pinienkern (getrocknet)	13,7	3,7	34	0,7	16	251	2	597
Pistazien	20,2	10,6	51	7	105	121	1	1025
Walnüsse	15,2	6,7	98	4,9	98	158	2	441

Daten für rohe Nüsse (außer gekennzeichnete); BS, Ballaststoffe; Se, Selen; Ca, Calcium; Mg, Magnesium; Na, Natrium; K, Kalium [USDA Food Composition Databases 2018]

Eine Vielzahl verschiedener sekundärer Pflanzeninhaltsstoffe verleihen Nüssen antioxidative Eigenschaften. Dazu gehören zum Beispiel Polyphenole, so sind Mandeln reich an Flavonoiden wie Catechin, Flavonol, Flavonon in ihren Aglycon- und Glycosidformen, während Pistazien viele Flavonoide und die höchste Konzentration aller Nüsse an Resveratrol enthalten. Resveratrol ist eines der am meist auf seine antikanzerogene Aktivität untersuchten sekundären Pflanzeninhaltsstoffe. Es konnte gezeigt werden, dass Resveratrol, sowohl als Oxidant als auch Antioxidant agieren kann, was einen Wirkungsvorteil mit sich bringt, auch kann es die Expression von Onkogenen reduzieren. Das Polyphenol Ellagsäure ist fähig, oxidativen Stress und entzündliche Effekte durch hemmende Mechanismen auf Oxidation und entzündungsfördernde Zytokine zu verringern [Casas-Agustench, et al., 2011; Falasca, et al., 2014; Sánchez-González, et al., 2017].

Nüsse sind cholesterinfrei, enthalten aber eine große Menge an chemisch ähnlichen pflanzlichen Sterolen, die Phytosterole. Diese interferieren mit der Cholesterinabsorption, so kann es zu einer geringeren intestinalen Absorption des Cholesterins und zu einer Senkung des Blutcholesterinspiegels kommen [Segura, et al., 2006].

Die Phytoöstrogene (Isoflavonoide, Coumestane und Lignane), ebenfalls natürlich als sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe in pflanzlichen Lebensmitteln vorkommend und ähnlich in ihrer chemischen Struktur dem endogenen Östrogen, werden mit einem verringerten Auftreten hormonabhängiger Krebsarten in Verbindung gebracht. Isoflavonoide, eine Klasse der Phytoöstrogene, haben eine antiproliferative, östrogene, aber auch antiöstrogene Wirkung [Adlercreutz, 2002; Gerzel-Taylor, et al., 2004].

All diese sekundären Pflanzeninhaltsstoffe können synergistisch mit anderen wichtigen Bestandteilen der Nüsse zusammenspielen, wie zum Beispiel mit antioxidativen Vitaminen (α -Tocopherol, γ -Tocopherol) und Mineralien, welche oxidative Schäden an Lipiden, Proteinen und Lipoproteinen verringern und Entzündungen hemmen [C. Y. O. Chen and Blumberg, 2008; Segura, et al., 2006].

Die Antioxidantien der Nüsse dienen als wichtiger Schutz des Keims vor oxidativem Stress, zur Bewahrung des reproduktiven Potentials des Samens, und schützen die Fette in den Nüssen, da sie andernfalls anfälliger für Oxidation wären. Nach dem Verzehr von Nüssen stehen diese antioxidativen Wirkungsmechanismen auch dem menschlichen Körper zur Verfügung. Doch werden Nüsse geschält, werden damit auch 50% der bioverfügbaren Antioxidantien entfernt [Fillon, 2014; Blomhoff, et al., 2006].

Nüsse beinhalten Ballaststoffe, welche vielschichtige Effekte auf das Gastrointestinalsystem haben, und somit potentiell das Risiko für Krebs reduzieren können. Eine hohe Ballaststoffaufnahme erhöht das Volumen des Stuhles und die anaerobe Fermentation, und reduziert die Länge des intestinalen Durchgangs. So ist die intestinale Mukosa eine geringere Zeit den Krebserregern ausgesetzt, außerdem liegen kanzerogene Stoffe im Darm verdünnter vor aufgrund des größeren Stuhlvolumens. Phytate (myo-inositol hexaphosphate) kommen in ballaststoffreichen Nahrungsmitteln vor und sind daher in Nüssen eine natürlich vorkommende Verbindung mit einer Vielzahl an Gesundheitsnutzen – sie nehmen an wichtigen intrazellulären biochemischen Vorgängen teil und sind in

unseren Zellen, Geweben, Plasma, Urin usw. vorhanden. Neben der reduzierenden Zellproliferation, erhöhen sie die Differentiation maligner Zellen, was auch oft zur Umkehr zum normalen Phänotyp der Zellen führen kann [González and Salas-Salvadó, 2006; Shamsuddin, 2002].

Nüsse sind durch ihren Verzehr eine gute Quelle wichtiger, gesundheitsfördernder Nährstoffe, sie enthalten viele einfach- und mehrfach ungesättigte Fettsäuren (FS), sie sind reich an pflanzlichem Protein und Ballaststoffen, sie enthalten viele Vitamine, Mineralstoffe und sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe. Der große Umfang der Nusskomponente kann sich untereinander in einer synergistischen Weise verhalten und auch mit anderen Umwelt- und genetischen Faktoren interagieren. Diese bioaktiven Bestandteile mit all ihren Mechanismen können einen günstigen Einfluss auf den Zellmetabolismus und das Lipid- und Blutprofilbild haben, zur Senkung der Lipoproteinoxidation beitragen, eine cholesterinsenkende Wirkung haben, Entzündungen, kardiovaskuläre Ereignisse und andere häufige chronische Störungen, wie Diabetes, neurodegenerative Krankheiten reduzieren und zur Reduktion kanzerogener Morbidität und Mortalität durch ihre Effekte auf die gesamte menschliche Physiologie beitragen [Ros and Mataix, 2006; Ros, 2010; González and Salas-Salvadó, 2006; Falasca, et al., 2014].

Krebs

Krebs ist ein Überbegriff einer großen Krankheitsgruppe, welche jeden Teil des Körpers betreffen kann. Eine Eigenschaft der Krebsentstehung ist die rasante Bildung abnormer Zellen, welche über ihre übliche Größe hinauswachsen, benachbarte Körperteile angreifen und sich auf andere Organe ausbreiten können – also Metastasen bilden – was die Hauptursache der Todesfälle durch Krebs ist. Die häufigsten Krebsarten betreffen Lunge, Leber, Darm, Magen und Brust [World Health Organization, 2018].

Nur etwa 5-10% der Krebserkrankungen resultieren direkt aus der Vererbung der Gene, die Mehrheit der Krebserkrankungen treten erst durch Veränderungen oder Schäden auf, die im Laufe der Zeit an dem genetischen Material in den Zellen akkumulieren [World Cancer Research Fund, 2007].

Krebs ist eine Krankheit, die durch modifizierte Genexpression entsteht und dessen Ursache in der Veränderung des Trägers der genetischen Information, der DNA, liegt. Unter normal gesunden Umständen wird die genetische Information durch viele Systeme geschützt, damit DNA-Schäden verhindert werden, beziehungsweise beschädigte DNA beseitigt oder repariert werden kann. Treten dennoch Imperfektionen auf, sodass Schäden nicht verhindert werden, können hilfreiche oder auch nachteilige Mutationen auftreten. Wenn sich mehrere schädliche Mutationen angesammelt haben, kann dies zu Kanzerogenese beitragen. Der Übergang von Normal- zu Tumorzellen findet dann über mehrere Stadien statt, meist ausgelöst durch die Interaktion zwischen persönlicher genetischer Faktoren und verschiedener Einflussfaktoren. Äußere Einflüsse können Lebensstil- und Umweltfaktoren, wie physikalische (ultraviolette und ionisierende Strahlung, etc.), chemische (Asbest, Komponente des Tabakrauchs, Aflatoxin, Arsen, heterocyclische Amine, polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe, etc.) und biologische (Infektionen bestimmter Viren, Bakterien oder Parasiten, etc.), sein. Endogene Faktoren, die zur Entstehung bösartiger Tumore beitragen können, sind genetische Veränderungen (Keimbahnmutationen und somatische Mutationen), radikale Sauerstoffspezies, Hormone, Entzündungen, und ein geschädigtes Immunsystem. Werden Keimbahnmutationen vererbt, besteht ein angeborenes, erhöhtes Risiko, im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, an Krebs zu erkranken. Hier besteht also eine familiäre Disposition. Bei somatischen Genveränderungen, entwickeln sich die Mutationen im Laufe des Lebens in den betroffenen Zellen neu, und tragen so zur nicht erblich bedingten Tumorbildung bei, dabei sind andere Körperzellen von diesen Veränderungen nicht betroffen [World Cancer Research Fund, 2007; World Health Organization, 2018].

Gesunde Zellen teilen sich eine endliche Anzahl von Malen, da sie einen Schutzmechanismus gegen unbegrenzte Verbreitung haben. Diese vorbestimmte Anzahl von Zellverdopplungen wird durch Telomere gesteuert. Telomere sind Segmente der DNA an den Enden der Chromosomen, die während jeder Runde der DNA-Replikation verkürzt werden. Schließlich, wenn die Telomere zu kurz sind, kann sich die Zelle nicht mehr teilen und es kommt zur Apoptose. Apoptose ist der streng regulierte Prozess des Zelltods, der die Zellzahlen kontrolliert, beschädigte Zellen entfernt und verhindert, dass beschädigte

Zellen repliziert werden, wodurch die Gewebeintegrität erhalten und vor Krebs geschützt wird. Auslöser für Apoptose in normalen Zellen sind DNA-Schäden, Störungen des Zellzyklus, Hypoxie, reaktive Sauerstoffspezies (ROS) und physikalische oder chemische Schäden. ROS, die durch einen normalen, oxidativen Metabolismus erzeugt werden, können extensive DNA-Schäden durch oxidativen Stress verursachen. Der Körper hat mehrere Mechanismen, welche ROS auffangen und verhindern, dass oxidative DNA-Schäden auftreten, beziehungsweise blockieren sie die Auswirkungen, so können während der Reparatur die beschädigten, oxidierten Basen der DNA mit dem Urin ausgeschieden werden [World Cancer Research Fund, 2007].

Entzündung ist eine physiologische Reaktion auf Infektionen, Fremdkörper, Trauma oder chemische oder andere Reizungen, die in der akuten Phase hilfreich sein kann. Eine chronische Entzündung kann jedoch zu DNA-Schäden und Krebsförderung führen. Chronisch entzündetes Gewebe wird mit einer Vielzahl von Entzündungszellen infiltriert, die eine große Anzahl bioaktiver Stoffe produzieren. Dazu gehören Zytokine, Wachstumsfaktoren, reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies, Cyclooxygenase- und Lipoxygenase-Produkte. Eine chronisch entzündliche Umgebung kann die Proliferation (Zellteilung- und -wachstum) und Differenzierung verstärken, die Apoptose (programmierter Zelltod) hemmen und Angiogenese (Erzeugung neuer Blutgefäße) induzieren. Hier könnte der Körper ebenfalls die Fähigkeit haben, dem entgegen zu wirken. So besagt die "Immunüberwachungs"-Hypothese, dass sowohl das angeborene, als auch das adaptive Immunsystem den Körper ständig auf neu gebildete Krebszellen inspizieren und sie eliminieren, sodass der Beginn und das Fortschreiten von Krebs durch das Immunsystem unter Kontrolle gehalten werden. Immunüberwachung erfordert aber auch, dass das Immunsystem abweichende Merkmale an Krebszellen erkennt, die normale Zellen im selben Gewebe nicht aufweisen – oft sind das verschiedene Proteine (Tumorantigene), die auf der Oberfläche einer Krebszelle exprimiert werden [World Cancer Research Fund, 2007; Smyth, et al., 2006]

Ein weiterer großer Einflussfaktor in der Entstehung von Krebs, ist das fortschreitende Alter. Vor allem die Ansammlung verschiedener spezifischer Krebsrisiken über viele Jahre hinweg bedingt die Anhäufung des allgemeinen Risikos, was dabei durch die für

im Alter auftretende Tendenz des verringerten zellulären Reperaturmechanismus verstärkt wird [World Health Organization, 2018].

Jede Art von Krebs hat unterschiedliche Eigenschaften, jedoch haben sie alle das gleiche Merkmal dieser Krankheit, das des unkontrollierten Zellwachstums und/ oder Zelltods. Bei gesunden Zellen sind Teilung, Differenzierung und Apoptose der Zelle sorgfältig geregelt. Unkontrolliertes Zellwachstum jedoch, als Folge von Veränderungen der genetischen Information von Zellen, verhindert deren normales Wachstum, Entwicklung und Funktion. Der Ursprung jeder Krebsart liegt im Ereignis, wenn eine einzelne Zelle die Kontrolle über ihren normalen Wachstums- und Replikationsprozess verloren hat. Auch können sich als Folge Metastasen bilden, wenn sich die Krebszellen von der primären Stelle zu anderen Teilen des Körpers ausbreiten [World Cancer Research Fund, 2007].

Zellulärer Prozess

Die metabolischen Prozesse der Zellen werden durch Proteine kontrolliert, welche jedes ein Produkt eines einzelnen Gens der DNA des Zellkerns ist.

Wenn sich der Organismus entwickelt, differenzieren sich die Zellen und werden auf ihre spezielle Funktion spezialisiert. Obwohl jede Zelle im Körper das gesamte Genom mit den gleichen Genen enthält, sind nur einige Gene gleichzeitig in einer Zelle aktiv, was zur Differenzierung spezifischer Zelltypen führt. Diese Zelltypen haben, je nach Aufgabe des betreffenden Gewebes, in welchem sie sich befinden, unterschiedliche Strukturen und Funktionen. Die Integrität von Geweben und Organen hängt dann von einem regulierten Gleichgewicht zwischen Zellproliferation und Apoptose, sowie einer geeigneten Zelldifferenzierung ab. Für diese Zelldifferenzierung ist der Regulierungsprozess verantwortlich, der bestimmt, welche Gene für die spezifischen Funktionen exprimiert werden. Bei dieser Regulation der Genexpression, wird die Information in einem Gen "angeschaltet" oder "ausgeschaltet". Diese Information dient dazu, um die zu einer spezifischen Information assoziierten Proteine zu erzeugen, und die produzierten Mengen anzupassen. So wird jeder Zelle ihre spezifische Aufgabe zugeschrieben. Es gibt verschiedene Faktoren, die auf die Regulation der Genexpression, und so auf Funktion und Struktur der Zelle, Einfluss haben. Einige dieser Faktoren sind für jeden Zelltyp spezifische Tran-

skriptionsfaktoren. Das sind Proteine, die das „An- und Ausschalten“ der Gene beeinflussen können. In verschiedenen Stadien der Differenzierung werden Zellen auch für verschiedene Wachstumsfaktoren empfindlich, wodurch die Zellproliferation stimuliert wird, was ein streng kontrollierter und koordinierter Prozess ist. Außerdem können während der Differenzierung andere Gene zum Schweigen gebracht werden, wodurch ebenfalls eine Veränderung der Genexpression stattfinden kann, ohne die eigentliche DNA-Sequenz zu ändern. Diese Modifikation der DNA geschieht durch die Methylierung (Methylgruppe (CH₃) wird an die chemische Struktur der DNA addiert) und Acetylierung (Addition einer Acetylgruppe). Dadurch können Gene auch permanent zum Stillstand gebracht werden, sodass sie nicht mehr exprimiert werden. Dies wird auch während der Zellteilung in die Tochterzelle übertragen, wodurch die strukturellen und funktionellen Merkmale und Eigenschaften der Zelle, spezifisch für das jeweilige Gewebe, erhalten bleiben. Unter differenzierten Zellen befinden sich Stammzellen in fast allen adulten Geweben, wo sie Gewebe erhalten und regenerieren. Bei der Zellteilung ist die Aufrechterhaltung der DNA-Sequenzen und -Strukturen, des jeweiligen Zelltyps, wesentlich. Dies wird durch mehrere zelluläre Mechanismen bewerkstelligt. So erkennen und reagieren Zellen auf äußere Reize und senden Informationen an andere Zellen durch Zellsignalisierung, ein molekularer Mechanismus, durch den Zellen innerhalb eines Gewebes über ein Netzwerk lokal produzierter chemischer Stoffe, die Zytokine (einschließlich einiger Wachstumsfaktoren), kommunizieren können [World Cancer Research Fund, 2007].

Die DNA wird kontinuierlich Schäden durch Produkte des normalen intrazellulären Metabolismus und exogener Umweltfaktoren ausgesetzt. Dafür sind mehrere DNA-Reparaturmechanismen vorhanden, die für die Aufrechterhaltung der zellulären Integrität nötig sind und verhindern, dass eine Zelle kanzerös wird. Zur Krebsentstehung kann es nun kommen, wenn es Abweichungen des normalen zellulären Prozesses kommt, denn obwohl die Prozesse der Zellentwicklung, Signalgebung und DNA-Reparatur streng kontrolliert werden, entstehen dennoch Fehler während der Vielzahl von Zellteilungen, die während einer Lebenszeit auftreten. So besteht jedes Mal, wenn sich eine Zelle in zwei neue Tochterzellen teilt, die Möglichkeit eines Fehlers bei der Replikation der DNA. Diese Mutationen führen dann zu nicht funktionierenden Genen oder zu Proteinen mit

veränderten Strukturen, die die Zellfunktion verändern können. Diese Veränderungen könnten der modifizierten Zelle einen Wachstumsvorteil gegenüber normaler Zellen im Gewebe verleihen. Wenn zusätzlich Veränderungen auftreten, kann eine Zelle mit dem Potenzial, kanzerös zu werden, entstehen [World Cancer Research Fund, 2007].

Onkogene und Tumorsuppressorgene sind in allen Zellen vorhanden und tragen in ihrer normalen, nicht mutierten Form, zur Regulation von Zellteilung und Apoptose bei. Bei Krebs sind beide Gentyten häufig so verändert, dass diese Mutationen zum Krebsprozess beitragen. Der kombinierte Effekt der Aktivierung von Onkogenen und die Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen, ist ein wichtiger Faktor für die Progression von Krebs. Wird die Onkogenfunktion durch Mutation verändert, sind sie fähig, die Transformationsrate von einer normalen, zu einer Krebszelle zu fördern. Durch sie wird die Genregulation nicht mehr aufrechterhalten – hier werden größere Mengen des Proteinprodukts produziert. Tumorsuppressorgene können in ihrer normalen Funktion übermäßiges Wachstum einer Zelle durch Steuerung verschiedener Prozesse verhindern, wie der Zellproliferation, die Kontrolle der DNA-Reparatur und Apoptose. Die Mutation eines Tumorsuppressorgens führt zum Verlust der Funktion des Proteinprodukts – unkontrollierte Proliferation und ein erhöhtes Risiko weiterer Mutationen können die Folge sein. Eine genetische Mutation einer Zelle kann es ermöglichen, dass ein einziges Merkmal, wie das erhöhte Überleben, durch eine Zelllinie erworben wird und die Nachkommen dieser Zelle dann zusätzlich genetische Mutationen erlangen können. Nur wenn mehrere Gene verändert werden, welche Wachstums- und Überlebensvorteile gegenüber benachbarten, normalen Zellen haben, kann Krebs entstehen. Verschiedene Zelltypen der Umgebung des Tumors, wie infiltrierende Immunzellen (Lymphozyten), Makrophagen, Endothelzellen, Nervenzellen und Fibroblasten, können Wachstumsfaktoren, Entzündungsmediatoren und Zytokine, welche die maligne Transformation und das Tumorstromawachstum unterstützen und Wirtsreaktionen abschwächen können, produzieren. Darüber hinaus modulieren Faktoren, produziert von den Krebszellen selbst, die Aktivität und das Verhalten des Tumorstromas [World Cancer Research Fund, 2007].

Der theoretische Prozess der Krebsentstehung schaut wie folgt aus und besteht aus drei Phasen:

Die Initiierung, die zu einer ersten genetischen Mutation führt, wird durch die Exposition einer Zelle oder eines Gewebes gegenüber eines Stoffes, ausgelöst. Dies kann eine vererbte Mutation oder ein exogener oder endogener Faktor sein. Die Initiierung alleine ist aber unzureichend für die Krebsentstehung – eine initiierte Zelle muss einen Prozess der klonalen Expansion durchlaufen, um neoplastisch zu werden, wobei das Risiko für die Krebsentstehung mit der Anzahl initiierten Zellen größer wird. Der zweite Schritt ist die Promotion. Sie ist die Expansion der initiierten Zellen, gegenüber einem Promotor-Stoff, was Veränderungen in der Proliferationsrate oder zusätzlich DNA-Schäden auftreten lassen kann. Dies kann zu weiteren Mutationen in derselben Zelle führen, die die Genexpression und Zellproliferation verändern können. Schlussendlich entsteht ein Tumor, wenn diese initiierten und promoteten Zellen ungehindert wachsen und sich verbreiten. Die dritte Phase ist die Progression, dabei sind die Merkmale der Krebszellen die Selbstversorgung mit Wachstumssignalen, Unempfindlichkeit gegenüber Anti-Wachstumssignalen, unbeschränktes replikatives Potential, Umgehung der Apoptose, anhaltende Angiogenese und Metastasenbildung [Hanahan and Weinberg, 2000].

Drei Merkmale von Krebs, nämlich Wachstumssignalaufonomie, Umgehung von wachstumshemmenden Signalen und unbegrenzte Replikation fördern eine verstärkte Zellproliferation. Im Zellzyklus benötigt die Zelle normalerweise externe Signale von Wachstumsfaktoren, die das Wachstum fördern oder auch hemmen, beziehungsweise das Gleichgewicht herstellen. Krebszellen sind jedoch nicht von externen Wachstumsfaktoren abhängig, um ihre Teilung anzuregen. Stattdessen können sie ihre eigenen Signale erzeugen oder auf nur niedrige Konzentrationen externer Signale reagieren, was Krebszellen von den Wachstumsbeschränkungen normaler Zellen unterscheiden lässt – sie haben Veränderungen erworben, die Signalwege zwischen den Zellen stören und daher auch nicht auf wachstumshemmende Signale reagieren. Im Gegensatz zu gesunden Zellen besitzen Krebszellen Mutationen, die Apoptose steuern, wodurch sie apoptotischen Signalen ausweichen können. Diese Vermeidung von Apoptose ermöglicht weitere Möglichkeiten für die Entwicklung zusätzlicher Zellveränderungen. So können sie die Fähigkeit erwerben, die Länge ihrer Telomere beizubehalten, was bedeutet, dass sie sich endlos replizieren können [World Cancer Research Fund, 2007].

In festen Geweben behalten normale Zellen ihre Position im Körper und migrieren im Allgemeinen nicht. Wenn ein bösartiger Tumor wächst, erreicht er schließlich die Membran, die das Organ umschließt. Tumorzellen sezernieren dann Enzyme, die die Membran verdauen und so beschädigen, sodass es Krebszellen ermöglicht, in angrenzendes Gewebe einzudringen und über das Blut- und Lymphsystem sich auf andere Stellen auszuweiten. Diese Migration von Krebszellen oder Metastasen ist ein häufiges Merkmal der meisten Krebstodesfälle. Dies ist ein längerer Prozess – die meisten Krebsarten entwickeln sich bis zu dem Status, klinisch erkennbar zu sein, Jahre oder sogar Jahrzehnte nach der anfänglichen DNA-Beschädigung. Es müssen eine Reihe zellulärer Veränderungen stattfinden, die schlussendlich zur Kanzerogenese führen, denn ein einzelnes Gen verursacht nicht die Entstehung bösartiger Tumore – es findet also ein mehrstufiger Prozess und eine Anhäufung von Mutationen in den Genen, welche die zellulären Prozesse kontrollieren, statt [World Cancer Research Fund, 2007].

Jeden Tag werden hunderte Stellen der DNA beschädigt, welche unter normalen Umständen repariert oder beseitigt werden, sodass die Zellfunktion nicht beeinträchtigt und das normale Erscheinungsbild und ihre Aufgaben erhalten bleiben. Dazu trägt die Fähigkeit einer Zelle, eine wirksame Krebsprävention oder -reparatur zu besitzen bei, und ist von der extrazellulären Mikroumgebung, einschließlich der Energieverfügbarkeit und dem Vorhandensein adäquater Makro- und Mikronährstoffe abhängig. Somit ist ein wichtiger Faktor in der Krebsprävention die Ernährung und damit die Versorgung des Organismus mit bioaktiven Nährstoffen. Eine Vielzahl gesundheitsfördernder Makro- und Mikronährstoffe, die in der Prävention gegen bösartige Tumore eine große Rolle spielen, sind in Nüssen enthalten, somit könnte ein Nussverzehr günstige Effekte auf die Verhinderung der Kanzerogenese ausüben.

2. Forschungsfrage

Mit dieser Arbeit soll nun die mögliche Auswirkung eines vermehrten Nussverzehrs auf die Risikoverminderung der Krebsentstehung untersucht werden.

3. Methodik

Die im Ergebnisteil erläuterten Studien wurden durch die Suche (6.12.2017) in der Datenbank „PubMed“ mit den Begriffen: „Nuts“ AND „Cancer“, die restlichen Studien bei der Durchsicht der Übersichtsartikel gefunden. Dabei war die Suche mit den Anforderungen einer „randomisierten klinischen Studie“, und dass sie an Menschen durchgeführt wurden, eingeschränkt.

4. Studienergebnisse

Aus der Suche in der Datenbank „PubMed“ resultierten 30 Studien, davon entsprachen acht Studien den Anforderungen einer randomisierten, kontrollierten, klinischen Studie und untersuchten die Wirkungen des Nussverzehr auf die Entstehung von Krebs.

Hu *et al.* (2016) untersuchten in ihrer Studie die Wirkung des Paranussverzehr auf genetische und epigenetische Biomarker, die in Verbindung mit der Entstehung von Darmkrebs gebracht werden. Die 30 gesunden, über 50-jährigen TeilnehmerInnen nahmen im Durchschnitt 48µg Se/Tag durch Nüsse auf eine Dauer von sechs Wochen auf, wobei die normale Ernährung fortgesetzt wurde und die Aufnahme anderer Nüsse bzw. stark selenhaltiger Lebensmittel (z.B. Thunfisch, Leber, Niere), vermieden werden sollte. Dabei wurden Veränderungen durch die Supplementierung mit Paranüssen auf Biomarker, die zur Reduktion des Darmkrebs-Risikos in Menschen beitragen können, untersucht. Sehr gute Auswirkungen der Paranuss-Supplementierung auf Gene, die durch Selenoprotein beeinflusst werden und somit durch Nüsse besser reguliert werden, konnten am signifikant erhöhten Plasma-Selen-Status – um 22,5% vom Ausgangswert – erkannt werden, und auch die Expression der Selenoprotein P mRNA war signifikant (um 89%) erhöht. Daneben war die Expression von β -Catenin signifikant reduziert (um 28%) und obwohl sich keine signifikante Änderung der Zellproliferation zeigte, gab es eine Tendenz zu deren Reduktion [Y. Hu, et al., 2016].

Zehn gesunde StudienteilnehmerInnen mit dem Durchschnittsalter von 38 Jahren sollten sich zwei Wochen lang hintereinander nach einer der folgenden drei Diäten ernäh-

ren: einer ballaststoffreichen (Obst, Gemüse, Nüsse), einer stärke- und leguminosereichen und einer fettarmen Diät. Daneben sollten sie reichlich blatthaltiges Gemüse verzehren. Durch die ballaststoffreiche Ernährungsform wurden alle drei Tage 99g Mandeln aufgenommen – die Ballaststoffaufnahme war hier weit höher als die üblichen Empfehlungen von 30g/d [DGE, 2018].

Ballaststoffe haben präventive Wirkungen, denn wird die fäkale Gallensäure vermindert, wird der Mechanismus beeinflusst, durch welchen der Serum-Cholesterin-Status durch Ballaststoffe gesenkt werden könnte, da die Reduktion von fäkaler Gallensäurekonzentration in Zusammenhang mit einem reduzierten Risiko für Darmkrebs gebracht wurde. Außerdem entstehen durch eine ballaststoffreiche Nahrung vermehrt fäkale kurzkettige Fettsäuren im Darm. Dabei wird erwogen, dass die Butyrate, die bei der Verdauung der Ballaststofffermentation im Darm entstehen, antineoplastische Eigenschaften haben können. Durch die Intervention war die gesamte fäkale Gallensäureausscheidung durch die ballaststoffreiche Diät signifikant erhöht, was aber der stark erhöhten Stuhlmasse zuzuschreiben war, jedoch war durch die Massenzunahme die Konzentration der Säure reduziert. Dasselbe gilt auch für die fäkale Cholesterin-Sekretion. Auch eine signifikant größere Ausscheidung von kurzkettigen Fettsäuren durch die erhöhte Stuhlmasse konnte festgestellt werden. Die hohe Stuhlmasse wurde mit einem erhöhten Stuhlwassergehalt durch die ballaststoffreiche Diät in Zusammenhang gebracht – also verdünnte Gallensäure reduziert einen möglichen Risikofaktor für Darmkrebs [Kritchevsky and Story, 1978; Weaver, et al., 1988; Hill, et al., 1987; Jenkins, et al., 2001].

In der Studie von Li *et al.* (2015) sollte an 120 Personen mit erhöhtem Darmkrebs-Risiko untersucht werden, ob sich ein relativer Einfluss einer Tocopherol-Aufnahme durch Lebensmittel und Supplemente auf den Tocopherol-Status von Serum und Darm durch die Intervention von sechs Monaten zeigt. Der Tocopherol-Status könnte durch eine Supplement-Aufnahme stärker beeinflusst werden als andere fettlösliche Mikronährstoffe, wie zum Beispiel Carotinoide, da α -Tocopherol häufig in ziemlich hoher Dosis durch Vitamin E-Supplemente und angereicherte Lebensmittel konsumiert wird.

Das Ziel dieser Studie war, besser den Zusammenhang zwischen Darm α -Tocopherol- und γ -Tocopherol-Konzentrationen zu verstehen, die durch diätetischen Verzehr, Supplement-Aufnahme und Tocopherol-Serum-Konzentrationen verursacht werden. Jeweils am Anfang und Ende der Studie wurden Blut- und Darm-Biopsie-Proben für die Auswertung der Ergebnisse gesammelt. Die Personen wurden randomisiert, entweder einer mediterranen Diät (MD) oder einer Gruppe nach definierter „Gesunder Ernährungsform“, basierend auf den Zielen von „Healthy People 2010“, zugeteilt. Personen der letzteren Diätform sollten mindestens zwei Portionen pro Tag Obst und drei Portionen pro Tag Gemüse, wovon mindestens eine Portion dunkelgrün oder orange sein sollte, essen. Außerdem waren in dem Speiseplan enthalten: mindestens drei Portionen Vollkorn am Tag, weniger als 10% sollten von gesättigten Fettsäuren stammen und weniger als 30% von Gesamtfett. Durch die mediterrane Diät sollten die StudienteilnehmerInnen die omega-6-PUFA-Aufnahme zugunsten von MUFA (Olivenöl, Avocados, Macadamianüsse, Haselnüsse) senken, zwei Mal die Woche Nahrungsmittel mit hohem omega-3-FS-Gehalt zu sich nehmen, drei oder mehr Vollkornportionen am Tag essen und einige der gewöhnlichen Kohlenhydrate durch Früchte und Gemüse ersetzen. Das Ziel war, sieben bis neun Portionen pro Tag Früchte und Gemüse spezifischer Kategorien aufzunehmen, um die Vielfalt zu erhöhen. Durch Fragebögen wurden regelmäßig die genaue Diäteinhaltung und gleichzeitig die Verwendung und genaue Zusammensetzung aller Supplemente aufgezeichnet, bewertet und analysiert. So wurden die Vitamin-Aufnahmen ausgewertet:

Änderungen in Serum- und Darm-Konzentrationen der Tocopherole über die Studienzeit gemessen ergaben, dass Supplementierer im Allgemeinen eine signifikant höhere Konzentration des α -Tocopherols im Durchschnitt über alle Gruppen hinweg hatten. Ähnliche Ergebnisse wurden für Darm- α -Tocopherol erlangt, obwohl es eine knappe Signifikanz zeigte. Serum- α -Tocopherol sank signifikant über die Zeit in der MD-Gruppe und erhöhte sich signifikant in „gesunder Ernährungsform“. Jedoch zeigten sich diese Unterschiede nur bei Personen, die gewöhnlich Supplemente einnahmen. Für jegliche, weder Serum- γ -Tocopherole noch andere Tocopherole, gab es im Darm signifikante Interaktionen [Sidahmed, et al., 2014; Li, et al., 2015].

Die groß angelegte PREDIMED-Studie (Prevencion con Dieta Mediterranea) untersuchte an Studienteilnehmern auf die Dauer von vier Jahren die Effekte der mediterranen Diät auf die primäre Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Um als sekundäre Auswirkung ein Krebs-Ereignis festzustellen, wurde die Ernährung der Teilnehmer nach der mediterranen-Diät umgestellt und je nach randomisiert zugeteilter Gruppe einmal mit gemischten Nüssen von 30 g/d (15 g Walnüsse und je 7,5 g Mandeln bzw. Haselnüsse) angereichert, eine andere MD-Gruppe ernährte sich zusätzlich mit nativem Olivenöl (1L/Wo). Diese zwei MD-Gruppen wurden mit der Kontrollgruppe, die sich nach den „American Heart Association Dietary Guidelines“ (AHA-Guidelines) fettarm ernähren (LFD) sollte, verglichen. Nach der MD sollte reichlich Olivenöl für das Kochen und die Dressings verwendet werden, mindestens 2 Portionen/Tag Gemüse, mindestens 3 Portionen/Tag frische Früchte und mindestens 3 Portionen/Woche Hülsenfrüchte, Nüsse und Fisch bzw. Meeresfrüchte (davon 1 Portion fetten Fisch) verzehrt werden, dazu sollte weißes Fleisch statt rotem oder verarbeitetem Fleisch gegessen werden und mindestens zwei Mal in der Woche Zwiebel, Knoblauch und Tomatensauce geschmort mit Olivenöl verzehrt werden. Außerdem sollte nach der MD der Konsum von Rahm, Butter, Margarine, gesüßten Getränken, Süßwaren, industriellen Backwaren, Chips oder ähnlichen Produkten, Fertigprodukten und -gerichten eingestellt bzw. limitiert werden, dabei musste die Energieaufnahme nicht reduziert werden. Für Gewohnheitstrinker sollte die alkoholische Hauptquelle Wein sein (maximal 300ml, ein bis drei Weingläser pro Tag), für Weintrinker wird die Empfehlung für ein Glas pro Tag (etwa 100cc) gegeben. Nach Belieben durften Nüsse (roh und ungesalzen), Eier, Fisch, Meeresfrüchte, fettarmer Käse und Vollkorncerealien verzehrt werden. Weniger als eine Portion pro Woche sollten geräucherter Schinken, rotes Fleisch, Schokolade und geräucherter und fetter Käse aufgenommen werden. Um an der Studie teilzunehmen, mussten die Personen mindestens eines von zwei Kriterien erfüllen: Typ 2 Diabetes oder mindestens drei Risikofaktoren für kardiovaskuläre Herzkrankheiten (derzeitiges Rauchen, Hypertonie (Blutdruck > 140/90 mm Hg), LDL-Cholesterinspiegel \geq 160 mg/dL, HDL-Cholesterinspiegel \leq 40 mg/dL, BMI \geq 25 kg/m², oder familiäre Vorgeschichte frühzeitiger kardiovaskulärer Erkrankungen [F. B. Hu and Ordovas, 2006; Krauss, et al., 2000]).

Durch die PREDIMED-Substudie fanden Toledo *et al.* (2015) bei 4282 post-menopausalen Teilnehmerinnen mit hohem kardiovaskulären Risiko keine signifikante Senkung für das Risiko für bösartigen Brustkrebs nach der MD+Nüsse im Vergleich zur Kontrolldiät. Ebenfalls im Zuge der PREDIMED-Studie wurde untersucht, wie Phytate mit ihrem anti-karzinogenen Potential vom menschlichen Körper aufgenommen werden. In dieser Studie untersuchten Prieto *et al.* (2010) die Beziehung einer phytatreichen Nahrung, was hier die MD angereichert mit Nüssen darstellte, und die Phytat-Exkretion im Urin, da es einen Zusammenhang zwischen der urinalen Exkretion der Phytate und ihrer Anwesenheit in biologischen Flüssigkeiten, wie im Blut und Geweben gibt. Bei den 81 über 50-jährigen TeilnehmerInnen, welche sich ein Jahr lang nach der MD und zusätzlich reich an Nüssen ernährten, konnte eine eindeutige Beziehung zwischen der Aufnahme und der Exkretion der Phytate festgestellt werden – die Phytat-Exkretion im Urin war signifikant höher durch die phytatreichen Lebensmittel. Im Durchschnitt lag nach dieser Diät die aufgenommene Gesamtmenge an Phytaten bei etwa 672±50mg/d, bei „normaler Ernährungsform“ liegt der durchschnittliche Aufnahme zwischen 200-1500mg/d [Grases, et al., 2001; Prieto, et al., 2010]

In der weiteren PREDIMED-Substudie von Zamora-Ros *et al.* (2013) sollte die Auswirkung nach einem Jahr Interventionsdiät mittels MD, angereichert mit Nüssen, auf die nicht enzymatische antioxidative Kapazität (NEAC) im Blutplasma untersucht werden, was positive Auswirkungen auf das verringerte Entstehen eines Krebs-Risikos darstellen kann. Bei diesen 564 gesunden TeilnehmerInnen mit dem Durchschnittsalter von 65 Jahren und dem erhöhten Risiko für CVD wurde der Plasma-Status von FRAP (ferric reducing antioxidatives Potential) und TRAP (total radical-trapping antioxidativer Parameter), Biomarker für den NEAC-Status, gemessen. Beide, der FRAP- und TRAP-Status, stiegen signifikant an. Auch wurde gezeigt, dass der Status der TeilnehmerInnen mit dem niedrigsten FRAP-Ausgangstatus durch jede der Diäten, am meisten jedoch durch MD+Nüsse, signifikant stieg.

Diätetische Faktoren können die Leukozyt-Telomerlänge, ein Biomarker für Alter, durch oxidations- und entzündungsbezogene Mechanismen beeinflussen. Ein Diätetischer-Entzündungs-Index könnte helfen, die Wirkung des Entzündungspotentials zu erklären,

aufgrund einer Ernährungsweise, die Telomerkürzungen verursacht. Ziel dieser im Zuge der PEDIMED-Studie untersuchten Intervention war es, den Zusammenhang zwischen diätetischem Entzündungs-Index (DEI) und der Telomerlänge zu untersuchen und zu schauen, ob nach fünf Jahren die MD+Nüsse die Entzündungen, die mit Ernährung in Zusammenhang stehen, und dadurch die Telomerabnutzungsrate, beeinflussen können. Dies wurde anhand der Veränderungen von Inflammationsbiomarkern gemessen. Die Ernährungsbestandteile, die eine Auswirkung auf DEI haben könnten, sind: Energie, Kohlenhydrate, Protein, Fett, Alkohol, Ballaststoffe, Cholesterin, gesättigte, einfach- und mehrfachungesättigte Fettsäuren, Transfettsäuren, omega-3 FS, omega-6 FS, Niacin, Thiamin, Riboflavin, Vitamine A, E, B6, B12, C und D, Eisen, Magnesium, Selen, Zink, Folsäure, β -Carotine, Koffein, Zwiebel und Tee – somit viele Inhaltstoffe, die auch in Nüssen zu finden sind. Das Ergebnis zeigte, dass jene der durchschnittlich 67-jährigen 520 TeilnehmerInnen mit niedrigem DIE im Vergleich zu jenen, die das geringste antiinflammatorische – also höchste DIE – aufwiesen, einen höheren Anteil aller Makro- und Mikro-nährstoffe, außer Transfette und Koffein, zu sich nahmen. Ebenso wurde eine signifikante Invers-Assoziation zwischen der Telomerlänge und DEI gefunden, was anzeigt, dass je höher der DEI, also je mehr proinflammatorisches Potential, desto geringer die Telomerlänge. Außerdem wurde herausgefunden, dass die Telomere jener Personen mit höherem BMI oder Bluthochdruck die Tendenz aufweisen, auch kürzer zu sein, wenn sie einer proinflammatorischen Ernährung folgten, als jener Personen, die weder adipös waren, noch unter Bluthochdruck litten. Personen, die die größte Erhöhung des proinflammatorischen Potentials nach fünf Jahren aufzeigten, hatten ein fast zweimal höheres Risiko, eine höhere Telomerabnutzungsrate zu haben, als jene, bei denen sich eine Reduktion des DEI zeigte [García-Calzón, et al., 2015].

Lopez-Uriarte *et al.* (2010) wollten durch ihre Studie zeigen, wie sich der Effekt von einem häufigeren Nussverzehr auf verschiedene Schritte der Oxidations-Kaskade und Endothelfunktion auf Personen mit metabolischem Syndrom (MetS) auswirkt. Die 50 TeilnehmerInnen der Studie erfüllten drei der MetS-Kriterien (Bauchumfang: ≥ 102 cm (Männer) bzw. ≥ 88 cm (Frauen); Triglyceride: ≥ 150 mg/dL; HDL-Cholesterin: < 40 mg/dL (Männer) bzw. < 50 mg/dL (Frauen); Blutdruck: $\geq 130/85$ mm Hg; Nüchtern-

Glucose: > 110 mg/dL), welche durch die „Adult Treatment Panel III“ (ATP III) definiert wurden. Auf einer Dauer von 12 Wochen sollten die 50 Personen mit dem Durchschnittsalter von 51 Jahren entweder der Interventionsdiät oder der Kontrolldiät (qualitative Empfehlungen gemäß der American Heart Association (AHA) Ernährungsrichtlinien) folgen, wobei die TeilnehmerInnen zufällig den Diäten zugeteilt wurden. Der Interventionsdiät folgend sollten die Personen zusätzlich zu den diätetischen Empfehlungen der Kontrollgruppe – welche sich ausschließlich fettarm nach den AHA-Richtlinien ernährten – täglich 30g rohe, gemischte Nüsse (15g Walnüsse, 7,5g Mandeln und 7,5g Haselnüsse) mit Haut aufnehmen. Die diätetischen Empfehlungen, die den TeilnehmerInnen beider Diätgruppen gegeben wurden, waren, dass Gemüse- und Obstsorten, sowie vollkorn- und ballaststoffreiche Mahlzeiten aufgenommen werden sollten. Auch sollte mindestens zweimal wöchentlich Fisch gegessen werden, die Aufnahme von gesättigten und Trans-Fettsäuren, sowie Cholesterin eingeschränkt werden, und fettfreie und fettarme Milchprodukte gewählt werden. Vermieden werden sollten Lebensmittel mit hydrierten Pflanzenölen, sowie Softdrinks und Lebensmittel mit zugesetztem Zucker. Eine weitere Vorgabe war, so wenig Salz wie möglich aufzunehmen und den Alkoholkonsum zu begrenzen. Am Ende der Studiendauer zeigten sich bei den StudienteilnehmerInnen signifikant höhere Plasmakonzentrationen der α -Linolensäure in der Nussgruppe als am Anfang, und obwohl fast alle Biomarker des oxidativen Stresses zu einer Verbesserung in beiden Gruppen tendierten, reduzierten sich die DNA-Schäden nur in der Gruppe, in der vermehrt Nüsse verzehrt wurden, signifikant [American Heart Association, 2002; Krauss, et al., 2000; López-Uriarte, et al., 2010].

5. Diskussion

Nüsse haben aufgrund ihrer Makro- und Mikronährstoffbestandteile eine besonders gute Nährstoffzusammensetzung, weshalb man ihnen eine positive Beeinflussung auf die Vorbeugung von Krebserkrankungen zuschreibt. In klinischen Studien wurden anhand verschiedener Parameter die Auswirkungen des Nussverzehr auf die Entstehung bösartiger Tumore untersucht.

Auswertung der klinischen Studien

- Darmkrebs

Wie sich der Nussverzehr auf Krebsentstehung auswirken kann, untersuchten drei in dieser Arbeit erfassten Studien durch die Untersuchung des Darms, wobei zwei davon eine mögliche positive Wirkung auf die Senkung der Entstehung eines Kolonkarzinom-Risikos finden konnten:

Hu *et al.* (2016) fanden durch die Messung verschiedener Parameter, die durch die vermehrte Aufnahme des in Paranüssen enthaltenen Selens beeinflusst werden, und die mit einer Tumorentstehung zusammengebracht werden können, eine sehr gute Auswirkung des Nussverzehrs auf die Limitierung des Risikos der Darmkrebsentstehung bei älteren Personen.

Signifikante positive Ergebnisse sahen auch Jenkins *et al.* (2001) durch ihre Studie über die verminderte Entstehung von Darmkrebszellen durch den vermehrten Verzehr von Mandeln, indem sie das Augenmerk auf die Auswirkung der dadurch entstandenen erhöhten Ballaststoffaufnahme legten.

Li *et al.* (2015) untersuchten die Wirkung bei Personen mit erhöhtem Kolonkarzinom-Risiko, ob sich deren Tocopherol-Status durch eine Ernährung, reich an Nüssen, im Darm ändert, und dort somit eine antikanzerogene Wirkung vorhanden sein könnte. Jedoch konnten keine signifikanten, den Darm beeinflussende, Konzentrationen von Tocopherol, welches von Nüssen stammt, gemessen werden.

- Brustkrebs

Bei der Studie von Toledo *et al.* (2015) konnte keine signifikante Reduktion des Brustkrebsrisikos bei Personen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko durch eine Ernährung mit gemischten Nüssen, zusammen mit der mediterranen Diät, gemessen werden.

- Krebs-Mortalität allgemein

Eine der im Ergebnisteil erläuterten Studien untersuchte die Wirkung des Verzehrs von gemischten Nüssen bei Menschen mit dem metabolischen Syndrom

auf Parameter des oxidativen Stresses – es zeigte sich eine signifikante Reduktion der DNA-Schäden Lopez-Uriarte *et al.* (2010).

Ebenso wurde eine signifikant umgekehrte Assoziation zwischen der Telomerlänge und dem Entzündungspotential gefunden, was durch Nahrungsbestandteile, wie sie in reicher Form in den Nüssen vorkommen, initiiert wird+

. Hier wurden von gesunden älteren Personen mit einem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen gemischte Nüsse, zusammen mit einer mediterranen Ernährungsform, aufgenommen [García-Calzón, et al., 2015].

In der Studie von Zamora-Ros *et al.* (2013) wurde eine signifikante Steigung antioxidativer Parameter im Blutplasma festgestellt – es wurde von älteren Personen mit erhöhtem Risiko für koronare Herzerkrankungen, zusammen mit den gemischten Nüssen, die Nahrung während der Studiendauer auch nach der MD umgestellt.

Eine antikanzerogene Wirkung stellten auch Prieto *et al.* (2010) nach der vermehrten Aufnahme gemischter Nüsse fest, indem sich eine signifikant höhere Phytat-Exkretion im Urin zeigte.

Die Ergebnisse dieser klinischen Studien zeigten unterschiedlich starke Auswirkungen des Nussverzehr auf das Risiko der Krebsentstehung. Eine allgemeine Aussage über die Wirkung der Nüsse auf die Entstehung bösartiger Tumore zu treffen, fällt auch aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns nicht leicht. So ist es zum Beispiel schwer, jene Studienergebnisse zu beurteilen, welche den Personen Nüsse, zusammen mit einer bestimmten Ernährungsform, verabreichten, da nicht eindeutig zu trennen ist, welche Effekte von Nährstoffen, die nicht von Nüssen stammen, zu den Wirkungen beitrugen. In einigen der vorig angeführten Studien ernährten sich die Personen nach der mediterranen Diät und nahmen zusätzlich vermehrt Nüsse zu sich. Durch die einhergehende vermehrte Aufnahme von Olivenöl mit dieser Ernährungsform stellt sich die Frage, ob die damit verbundene erhöhte Polyphenol-Aufnahme, und dadurch die mögliche positive Wirkung dem Olivenöl oder den Nüssen zugeschrieben werden kann. Mehrere biologische Mechanismen könnten die mutmaßlichen Antikrebseigenschaften des Olivenöls

beschreiben, wie MUFA, Squalene und mehrere verschiedene biologisch aktive Verbindungen, wie die Polyphenole Oleocanthal, Oleuropein, Hydroxytyrosol und Lignane. Daher ist es in diesen Fällen nicht leicht zu trennen, welche positiven Eigenschaften den Nüssen, und welche dem Olivenöl zugeschrieben werden können [Toledo, et al., 2015].

Auch wurden in den Studien verschiedene Nussarten, teilweise gemischt, verabreicht, und da die Nährstoffzusammensetzung der Nussarten variieren können – was auch stark an ihrem Lipidprofil zu sehen ist – und daher auch ihre Interaktionen mit den Körperbestandteilen voneinander abweichen, können sie unterschiedlich ausgeprägte Wirkungen hervorrufen. Auch nahmen an diesen Studien vor allem Personengruppen mit verschiedenen Grunderkrankungen teil, so ist es nicht eindeutig, inwieweit diese Erkrankungen Auswirkungen auf die Wirkungsweise der in Nüssen enthaltenen Nährstoffe auf den Körper haben, beziehungsweise ob eine Übertragung der Ergebnisse auch auf gesunde Personen möglich ist.

Doch es ist an den Ergebnissen der klinischen Studien zu sehen, dass Nüsse Entzündungen und oxidative Kapazitäten beeinflussen, und somit schützend wirken können. Dies kann durch ihre einzigartigen Fett- und Nicht-Fettanteile geschehen. Etwa 79 % der Energie in Nüssen kommen von Fett. Nüsse enthalten wenig SFA und sind reich an ungesättigten FS, vor allem MUFA, so machen MUFA und PUFA gemeinsam etwa 91 % der Energie des Fettes aus. Es wurde gezeigt, dass sich die Synthese der Eicosanoide durch den Ersatz von omega-6 FS durch omega-3 FS verbessern kann, welche ein geringeres Entzündungsverhalten haben. Diese antiinflammatorischen Effekte haben sich durch omega-3 FS mariner Quellen gezeigt (Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA)). Es gibt aber auch deutliche Hinweise, dass omega-3 pflanzlicher Herkunft, wie die α -Linolensäure, vor allem in Walnüssen, zu ähnlichen antiinflammatorischen Effekten führen können, wie jene der marinen omega-3 FS [Salas-Salvadó, et al., 2008; Kris-Etherton, et al., 1999].

Den phenolischen Verbindungen in Nüssen wurden unter anderem die Verantwortlichkeit für deren antioxidative Wirkung zugesprochen, da sie die Signalwege aktivieren können, die zur Aktivierung des antioxidativen Response-Elements der DNA, und somit zur

vermehrten Expression entgiftender Enzyme, führen [World Cancer Research Fund, 2007].

Auch das in Nüssen enthaltene Selen, durch Selenoprotein, fördert die Fähigkeit von Zellen auf mikrobielle und oxidative Herausforderungen zu reagieren. Selen selbst hat eine Vielzahl pleiotropischer Effekte, wie antioxidative und entzündungshemmende Wirkungen. Durch Selen kann ebenfalls die Expression von Molekülen eines wichtigen, mit Kanzerogenese assoziierten, Signalwegs gefördert werden, und damit auch die Kontrolle der Gen-Expression und DNA-Methylierung, was Apoptose, Zellzyklus, Differenzierung, Angiogenese und Zellmigration beeinflusst. Doch es sind noch mehr Studien für ein besseres Verständnis der Mechanismen nötig, die den Bedarf des Körpers für exogene Antioxidantien untersuchen, um die Vorgehensweise in der Prävention gegen oxidativen Stress zu optimieren. Doch es wird angenommen, dass für gesunde Personen aufgrund ihres Mangels an oxidativer Stress-Zustände, eine höhere Einnahme von Redox-Molekülen nötig sei, um eine Änderung hin zu einer positiven Reaktionsfähigkeit messen zu können [Y. Hu, et al., 2016; Mekary, et al., 2010].

Die vermehrte Aufnahme und Auswirkungen von Antioxidantien auf die Krebsentwicklung sollten sorgfältig abgewogen werden, denn es ist möglich, dass Antioxidantien, je nach Gesundheitszustand der Personen, unterschiedliche Wirkungen haben. Reaktive Sauerstoffspezies können nämlich auch eine schützende Wirkung haben, indem sie Apoptose schadhafter Zellen induzieren. Das Abfangen der ROS durch diätetische Antioxidantien, könnte die Apoptose verzögern oder hemmen, und somit das Überleben prämaligener Zellen begünstigen. Durch Hemmung der Apoptose könnten Antioxidantien daher eine krebspromovierende Wirkung bei Menschen mit vorbestehenden Tumoren oder bei jenen, die Umweltkarzinogenen ausgesetzt sind, begünstigen. Antioxidantien könnten somit in einem gewissen Rahmen auch ein negatives Potential haben, so ist es nicht einfach, eine allgemeine Empfehlung für Antioxidantien abzuleiten – für Personen mit einer vorliegenden Grunderkrankung könnte ein anderes Optimum der Antioxidantienaufnahme gelten als für gesunde. Jedoch besteht auch die Annahme, dass im Organismus eine Komplexität von Zusammenwirkungen zwischen exogenen und endogenen

Antioxidantien herrscht. Der Antioxidations-Status könnte durch endogene Mechanismen – reguliert durch Kontrollsteuerungen – eine Redox-Überlastung für eine Aufrechterhaltung einer physiologischen Homöostase verhindern. Es ist also auch möglich, dass Körperfunktionen bereitgestellt werden, um ein dynamisches Gleichgewicht zu bewahren [Salganik, et al., 2000; Lippman, et al., 2009; Zamora-Ros, et al., 2013].

Die Studienergebnisse zeigen auch, dass die ballaststoffreichen Nüsse positiv für die Darmgesundheit sein können und zur Risikoreduktion von Darmkrebs beitragen können. Butyrat, das unter anderem im Dickdarm durch bakterielle Fermentation von Ballaststoffen entsteht, kann die DNA-Stabilität und somit grundlegende Prozesse beeinflussen, welche die Transkription verstärken. Es ist auch ein wichtiger Co-Faktor in der DNA-Synthese, wobei ein Mangel die Zellproliferation reduzieren könnte [Jenkins, et al., 2001; World Cancer Research Fund, 2007].

Da Phytinsäure reichlich in ballaststoffreichen Nahrungsmitteln vorkommt, könnte erklärt werden, warum ein Zusammenhang zwischen einer Ernährungsform reich an Ballaststoffen und einem verminderten auftreten bestimmter Krebserkrankungen auftritt. Die Beteiligung der Phytinsäure an wichtigen intrazellulären biochemischen Signalwegen und ihr Vorkommen in Zellen, Geweben, Plasma etc., zeigt ihre Wichtigkeit und Beeinflussung verschiedener Gewebearten. Denn zusätzlich zur reduzierten Zellproliferation, erhöht Phytinsäure auch die Differentiation maligner Zellen, was sogar oft in eine Umkehr zu ihrem normalen Phänotyp führen kann. Ebenso können DNA-Schäden im Darm, welche durch H_2O_2 bei der Verdauung entstehen können, durch Phytinsäure verhindert werden, da es als ein Antioxidans agiert und so die Bildung reaktiver oxygenener Spezies von H_2O_2 , durch eine Komplexbildung mit Metallen hemmt – so kann eine Chemoprävention durch die Phytat-Bildung entstehen [Shamsuddin, 2002; Midorikawa, et al., 2001].

Nüsse sind ebenso Quellen für andere gesundheitsfördernde, bioaktive Verbindungen und andere Nährstoffe, wie pflanzliches Protein (L-Arginin), Kalium, Mangan, Magnesium, Calcium, Kupfer, Phosphor und auch Phytosterole und andere sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe, wie Ellagsäure, Flavonoide, Luteolin (ein wichtiges Antioxidant), Tocotrienole, Thiamin, Niacin und Riboflavin [Kris-Etherton, et al., 1999].

Zu den Modulatoren des Zellzyklus zählen auch spezifische Nährstoffe, die in Nüsse zu finden sind, wie Eisen und Zink, die entweder als Energiequellen dienen oder die Produktion und/ oder Funktionen von Proteinen regulieren, die benötigt werden, um Zellen durch den Replikationszyklus voranzutreiben. Ungleichgewichte oder das Fehlen spezifischer diätetischer Bestandteile können möglicherweise das Krebsrisiko erhöhen und zu einer veränderten DNA-Synthese und Reparatur führen, was Folgen für die Genexpression mit sich bringen kann. Besonders essentiell für die DNA-Synthese ist auch Folsäure, welches an der epigenetischen Regulierung der DNA beteiligt ist. Doch es wird angenommen, dass Folate nicht nur zur eine positive Wirkungsweisen der Krebsentstehung beitragen. So könnten sie einen Schutz in der frühen Kanzerogenese bereitstellen, doch in einem späteren Stadium und in höherer, isolierter Form, die Kanzerogenese möglicherweise auch fördern. Daher kann ein regelmäßiger Nussverzehr, als eine natürliche Nährstoffquelle, einen wichtigen Beitrag zu einem adäquaten Folat-Status beisteuern [Segura, et al., 2006; Choi and Mason, 2000; Ulrich, 2007; World Cancer Research Fund, 2007].

Es heißt, dass Walnüsse die stärkste antikanzerogene Wirkung haben. Ein möglicher Grund für eine umgekehrte Assoziation zwischen häufigem Walnussverzehr und Krebsmortalität, aber weniger mit anderen Nüssen, könnte sein, da Walnüsse, neben ihrem vorteilhaften Fettsäureverhältnis von MUFA und PUFA, reicher an freien und gesamten Polyphenolen als andere Nüsse sind, und Walnüsse gewöhnlich roh verzehrt werden. Denn eine Röstung kann eine Abnahme der Wirksamkeit der Antioxidativen-Kapazität verursachen [Vinson and Cai, 2012; Guasch-Ferré, et al., 2013].

Nüsse und vor allem Walnüsse, Mandeln, Haselnüsse und/oder Paranüsse können aufgrund der Ergebnisse dieser klinischen Studien eine positive Wirkung gegenüber der Entstehung bösartiger Tumore ausüben. Vor allem die Fähigkeit der Nüsse, eine Anfälligkeit für Entzündungsprozesse zu vermindern und die Oxidative-Kapazität zu regulieren, könnte erklären, warum häufiger Nussverzehr mit einem reduzierten Risiko der Krebsentstehung auch in epidemiologischen Studien in Zusammenhang gebracht wird.

Ausgewählte epidemiologische Studien:

Nach der Analyse wurden die Ergebnisse der folgenden Studien des allgemeinen Nussverzehrs ausgewertet, wobei zwischen Nussarten nicht unterschieden wurde.

In der folgenden Kohortenstudie und Meta-Analyse konnte gezeigt werden, dass ein Nusskonsum von mindestens 10g/Tag, im Vergleich zu keinem, die Krebs-Mortalität um 15% verringert werden kann [van den Brandt and Schouten, 2015].

In einer weiteren Kohortenstudie zeigte sich ein signifikant geringeres Risiko, für Personen, die einer Ernährungsform, reich an gemischten Nüssen und Walnüssen, an Krebs zu sterben [Guasch-Ferré, et al., 2013].

Weiters konnte festgestellt werden, dass ein Nussverzehr in Zusammenhang mit einem 14% signifikant verringertem Risiko an Krebs zu sterben steht, wenn man die höchste Einnahmemenge mit der geringsten – 28g pro Tag versus 28g pro Woche – verglich [Grosso, et al., 2015].

Wu *et al.* (2015) fanden ebenfalls, als sie den häufigsten Nussverzehr mit dem geringsten verglichen, einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem Nusskonsum und einem um 24% reduzierten Risiko für Darmkrebs, 42% für Endometriumkarzinom und ein um 32% geringeres Risiko für Pankreaskrebs. Für andere Krebsarten wurde jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem Nussverzehr und vermindertem Krebs-Risiko gefunden. Insgesamt zeigte sich durch den Nussverzehr ein signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten eines reduzierten Risikos der Krebsentstehung um 15%.

Eine Meta-Analyse prospektiver Studien fand auch heraus, dass eine hohe Magnesiumaufnahme einen Schutz gegen Darmkrebs bedeuten kann. Die Reduktion des Risikos betrug im Durchschnitt, für jede 50 mg pro Tag Erhöhung der Magnesiumaufnahme, 5% [G. C. Chen, et al., 2012].

Die Meta-Analyse prospektiver Studien von Aune *et al.* (2016) zeigte, dass ein Verzehr einer Portion Nüsse (28g/Tag) mit einem um 15% verminderten Risiko für Krebs einhergeht und dass per 10g Nussaufnahme pro Tag ein 20% geringeres Risiko besteht.

In einer weiteren Studie wurde bei Frauen, welche Nüsse zwei Mal pro Woche oder öfter ($\geq 56\text{g}/\text{Woche}$) verzehrten, durch die „Nurses' Health Study“, ein um 14% geringeres Risiko, an einem Kolorektalkarzinom zu erkranken im Vergleich zu jenen, die kaum Nüsse

zu sich nehmen, festgestellt. Im Hinblick auf die verschiedenen Nussarten, gab es spezifisch für Erdnüsse ein 15% geringeres, und für andere Nüsse ein 7% geringeres Risiko [Yang, et al., 2017].

Adipositas kann das Krebs-Risiko, vor allem das des Darms, begünstigen, daher ist eines der Hauptbedenken den Nussverzehr betreffend, die Gewichtszunahme, inklusive der Verschlechterung metabolischer Komplikationen durch die Erhöhung der Adipositas, sowie das metabolische Syndrom und Diabetes. Dieses konnte aber durch epidemiologische Studien widerlegt werden. Sie stellten einen neutralen oder sogar umgekehrten Zusammenhang zwischen vermehrter Nussaufnahme und BMI fest, was durch „The Sun Study“, die den Zusammenhang zwischen Nussverzehr und dem Risiko für Gewichtszunahme untersuchte, belegt werden konnte. Denn Nüsse können als Ersatz anderer energiedichterer, jedoch nährstoffärmerer Lebensmittel dienen, und so zu einer gesünderen Ernährungsweise beitragen [Ma, et al., 2013; Ros, 2010; Fraser, et al., 1992; F. B. Hu, et al., 1998; Albert, et al., 2002; Bes-Rastrollo, et al., 2007].

Vor allem eine durch Entzündung hervorgerufene Krebserkrankung kann vermehrt auf Ernährungseinflüsse anfällig sein. Denn diätetische Bestandteile, die an der Erzeugung reaktiver Sauerstoffspezies beteiligt sind und die antioxidative Abwehr beeinflussen, oder den Inflammationsprozess unterdrücken können, scheinen eine besonders große Rolle in der Krebsprävention zu spielen. Trotzdem ist die Herstellung einer Ursache-Wirkungs-Beziehung zwischen einem Ernährungsfaktor und Krebs ein schwieriges Unterfangen [Kim, 1999; World Cancer Research Fund, 2007].

Jedoch könnte es vorteilhaft sein, das gesamte Ernährungsmuster zu untersuchen, da es die Essgewohnheiten, die von einer Bevölkerung tatsächlich verfolgt werden, besser beschreiben, und mögliche Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Nährstoffen und dessen Quellen berücksichtigen kann. Die große Vielfalt an Nahrungsmitteln, die bei einer durchschnittlichen Ernährung verfügbar sind, führt zu einer großen Anzahl von Nährstoffen, die miteinander interagieren und synergistische oder antagonistische Wirkungen erzeugen können. Die Gesamtheit der Ernährungswerte würde eine bessere Beurteilung des Ernährungsverhaltens zulassen [Garcia-Arellano, et al., 2015].

Die Rolle der Ernährung und die biologische Verfügbarkeit von Nährstoffen bei Krebs hängt davon ab, wie sich diese auf Regulationsprozesse, welche Gene exprimiert werden, und welche nicht, beeinflussen – also wie grundlegende zelluläre Prozesse, einschließlich des Zellzyklus, modifiziert werden können, was aber durch die Komplexität dieser Prozesse nicht leicht zu erfassen scheint.

Es besteht eine Vielzahl von Faktoren, die beeinflussen, ob es zu einer Manifestation bösartiger Tumore kommt. Die Aufrechterhaltung gesunder Zellen hängt von geregelten Prozessen ab, die durch vielschichtige Komponenten, wie Ernährung, Nährstoffe und körperliche Aktivität beeinflusst werden können, um die Zelle vor Krebs zu schützen oder Krebs zu fördern [Fraser, et al., 1992; Sun, et al., 2004].

Abschließend kann man sagen, dass es Hinweise von epidemiologischen und klinischen Studien für die positiven Effekte des Nusskonsums und deren Bestandteile auf die Verbesserung der Parameter, die auf die Entstehung bösartiger Tumore wirken, gibt, und dass sie zu einem verringerten Risiko für Krebserkrankungen beitragen können. Doch um eine klare Empfehlung für den Verzehr von Nüssen als Prävention vor Krebs zu geben, sollten noch weitere Studien durchgeführt werden, um die Rahmenbedingungen, in denen sie ihre antikanzerogenen Wirkungen ausüben könnten, eindeutiger zu definieren. Nüsse können durchaus gesundheitsfördernde Wirkungen mit sich bringen, wenn sie in die tägliche Ernährung integriert werden. Jedoch müssen noch weitere Untersuchungen unternommen werden, um die Mechanismen ihrer Aktivität und Gesamtheit ihrer Auswirkungen besser verstehen zu können.

6. Schlusswort

Nüsse sind Nahrungsmittel mit komplexer Grundsubstanz. Sie sind eine reiche Quelle für ungesättigte FS, wie Ölsäure, Linolsäure, α -Linolensäure und beinhalten wenige SFA. Sie sind eine Quelle für Pflanzenproteine, Ballaststoffe, Vitamine, Mineralstoffe und eine Vielzahl anderer bioaktiver Substanzen. All diese Bestandteile der Nüsse können die menschliche Physiologie positiv beeinflussen und eine gesundheitsfördernde Wirkung haben. So ist auch vorstellbar, dass viele Nährstoffe der Nüsse synergistisch

günstige Auswirkungen aufweisen und somit die Fähigkeit, Oxidationsprozesse, Entzündungen und Zellstoffwechsel zu regulieren, was auch erklären könnte, warum häufiger Nusskonsum mit einem reduzierten Risiko für Krebserkrankungen in Studien in Zusammenhang gebracht werden konnte.

7. Literaturverzeichnis

Adlercreutz H. Phyto-Oestrogens and Cancer. *The Lancet Oncology* 2002; 3 (6): 364–73.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(02\)00777-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(02)00777-5) .

Albert CM, Gaziano JM, Willett WC, and Manson JE. Nut Consumption and Decreased Risk of Sudden Cardiac Death in the Physicians' Health Study. *Archives of Internal Medicine* 2002; 162 (12): 1382. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.12.1382> .

American Heart Association. 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* 2002; 106: 3143–3421.

Barroso JM. Verordnung (EU) 432/2012 Liste Gesundheitsbezogener Angaben. *Amtsblatt Der Europäischen Union* 2012; 432.

Bes-Rastrollo M, Sabaté J, Gómez-Gracia E, Alonso A, Martínez JA, and Martínez-González MA. Nut Consumption and Weight Gain in a Mediterranean Cohort: The SUN Study. 2007; 15 (1): 107–16.

Blomhoff R, Carlsen MH, Andersen LF, and Jacobs DR. Health Benefits of Nuts: Potential Role of Antioxidants. *British Journal of Nutrition* 2006; 96 (2): 52–60.
<https://doi.org/10.1017/BJN20061864> .

Casas-Agustench P, López-Uriarte P, Ros E, Bulló M, and Salas-Salvadó J. Nuts, Hypertension and Endothelial Function. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2011; 21 (1). <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2011.01.009> .

Chen CYO, and Blumberg JB. Phytochemical Composition of Nuts. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* 2008; 17 (1): 329–32.

- Chen GC, Pang Z, and Liu QF. Magnesium Intake and Risk of Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *European Journal of Clinical Nutrition* 2012; 66 (11): 1182–86. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2012.135> .
- Choi SW, and Mason JB. Recent Advances in Nutritional Sciences Folate and Carcinogenesis: An Integrated Scheme. *The Journal of Nutrition* 2000; 130 (March): 129–32.
- Department of Health and Ageing. Eat for Health: Australian Dietary Guidelines. *Australian Government. National Health and Medical Research Council* 2013; <https://doi.org/10.1097/NT.0b013e31826c50af> .
- DGE. DGE-Ballaststoffe. 2018. <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/kohlenhydrate-ballaststoffe/>(May 24, 2018).
- Falasca M, Casari I, and Maffucci T. Cancer Chemoprevention with Nuts. *Journal of the National Cancer Institute* 2014; 106 (9). <https://doi.org/10.1093/jnci/dju238> .
- FDA. Summary of Qualified Health Claims Subject to Enforcement Discretion. 2018. <https://www.fda.gov/Food/LabelingNutrition/ucm073992.htm>(June 22, 2018).
- Fillon M. Nuts May Lower Cancer Risk. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 2014; 106 (4): dju102-dju102. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju102> .
- Fraser GE, Sabate J, Beeson WL, and Strahan M. A Possible Protective Effect of Nut Consumption on Risk of Coronary Heart Disease. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1416–24.
- Garcia-Arellano A, Ramallal R, Ruiz-Canela M, Salas-Salvadó J, Corella D, Shivappa N, Schröder H, et al. Dietary Inflammatory Index and Incidence of Cardiovascular Disease in the PREDIMED Study. 2015; 7: 4124–38. <https://doi.org/10.3390/nu7064124> .
- García-Calzón S, Zalba G, Ruiz-Canela M, Shivappa N, Hébert JR, Martínez JA, Fitó M, Gómez-Gracia E, Martínez-González MA, and Martí A. Dietary Inflammatory Index and Telomere Length in Subjects with a High Cardiovascular Disease Risk from the PREDIMED-NAVARRA Study: Cross-Sectional and Longitudinal Analyses over 5 Y. *American Journal of Clinical Nutrition* 2015; 102 (4): 897–904.

<https://doi.org/10.3945/ajcn.115.116863> .

Gercel-Taylor C, Feitelson AK, and Taylor DD. Inhibitory Effect of Genistein and Daidzein on Ovarian Cancer Cell Growth. *Anticancer Res* 2004; 24 (2B): 795–800. <http://ar.iiarjournals.org/content/24/2B/795.short>.

Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, Pollak M, Regensteiner JG, and Yee D. Diabetes and Cancer: A Consensus Report. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2010; 60 (4): 207–21. <https://doi.org/10.3322/caac.20078> .

González CA, and Salas-Salvadó J. The Potential of Nuts in the Prevention of Cancer. *British Journal of Nutrition* 2006; 96 (2): 87–94. <https://doi.org/10.1017/BJN20061868> .

Grases F, Simonet BM, Prieto RM, and March J. Phytate Levels in Diverse Rat Tissues: Influence of Dietary Phytate. *British Journal of Nutrition* 2001; 86 (02): 225. <https://doi.org/10.1079/BJN2001389> .

Grosso G, Yang J, Marventano S, Micek A, Galvano F, and Kales SN. Nut Consumption on All-Cause, Cardiovascular, and Cancer Mortality Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of Epidemiologic Studies. *Am J Clin Nutr* 2015; 101: 783–93. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.099515.1> .

Guasch-Ferré M, Bulló M, Martínez-González MÁ, Ros E, Corella D, Estruch R, Fitó M, et al. Frequency of Nut Consumption and Mortality Risk in the PREDIMED Nutrition Intervention Trial. *BMC Medicine* 2013; 11 (1): 164. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-164> .

Hackl M, and Karim-Kos HE. Krebserkrankungen in Österreich. *Statistik Austria* 2016; Hanahan D, and Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. *Cell* 2000; 100 (1): 57–70. <https://doi.org/10.1007/s00262-010-0968-0> .

Hartwig A. Role of Magnesium in Genomic Stability. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 2001; 475 (1): 113–21. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0027-5107\(01\)00074-4](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0027-5107(01)00074-4) .

Hill MJ, Lennard-Jones JE, Melville DM, Neale K, and Ritchie J. FAECAL BILE ACIDS, DYSPLASIA, AND CARCINOMA IN ULCERATIVE COLITIS. *The Lancet* 1987; 330

- (8552): 185–86. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(87\)90766-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(87)90766-5) .
- Hu FB, and Ordovas J. PREDIMED STUDY - MEDITERRANEAN DIET IN THE PRIMARY PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE. 2006; October 20: 1–38.
- Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm EB, Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE, Hennekens CH, and Willett WC. Frequent Nut Consumption and Risk of Coronary Heart Disease in Women: Prospective Cohort Study. *BMJ* 1998; 317 (Nov): 1341–45.
- Hu Y, McIntosh GH, Le Leu RK, Somashekar R, Meng XQ, Gopalsamy G, Bambaca L, McKinnon RA, and Young GP. Supplementation with Brazil Nuts and Green Tea Extract Regulates Targeted Biomarkers Related to Colorectal Cancer Risk in Humans. *British Journal of Nutrition* 2016; 116 (11): 1901–11. <https://doi.org/10.1017/S0007114516003937> .
- Jenkins DJA, Kendall CWC, Popovich DG, Vidgen E, Mehling CC, Vuksan V, Ransom TPP, et al. Effect of a Very-High-Fiber Vegetable, Fruit, and Nut Diet on Serum Lipids and Colonic Function. *Metabolism* 2001; 50 (4): 494–503. <https://doi.org/10.1053/meta.2001.21037> .
- Johnson RK, and Kennedy E. The 2000 Dietary Guidelines for Americans: What Are the Changes and Why Were They Made? *Journal of the American Dietetic Association* 2000; 100: 769–74.
- Kim Y in. Folate and Carcinogenesis: Evidence, Mechanisms, and Implications. *J. Nutr. Biochem.* 1999; 2863 (98): 66–88.
- Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, Erdman J, et al. AHA Dietary Guidelines Revision 2000: A Statement for Healthcare Professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000; 102 (18): 2284–99. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.18.2284> .
- Kris-Etherton PM, Yu-Poth S, Sabaté J, Ratcliffe HE, Zhao G, and Etherton TD. Nuts and Their Bioactive Constituents: Effects on Serum Lipids and Other Factors That Affect Disease Risk. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1999; 70 (May): 504–11.
- Kritchevsky D, and Story JA. Fiber, Hypercholesteremia, and Atherosclerosis. *Lipids*

- 1978; 13 (5): 366–69. <https://doi.org/10.1007/BF02533731> .
- Lange L, Beyer K, and Kleine-Tebbe J. Molekulare Diagnostik Bei Allergie Gegen Schalenfrüchte. *Allergo J* 2012; 21 (7): 2–5.
- Li Y, Sen A, Ren J, Askew LM, Sidahmed E, Brenner DE, Ruffin MT, Turgeon DK, and Djuric Z. Effects of Vitamin E From Supplements and Diet on Colonic α - and γ - Tocopherol Concentrations in Persons at Increased Colon Cancer Risk. *Nutrition and Cancer* 2015; 67 (1): 73–81. <https://doi.org/10.1080/01635581.2015.965333> .
- Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, AlMazroa MA, et al. A Comparative Risk Assessment of Burden of Disease and Injury Attributable to 67 Risk Factors and Risk Factor Clusters in 21 Regions, 1990–2010: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* 2012; 380 (9859): 2224–60. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61766-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61766-8) .
- Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, Parnes HL, et al. Effect of Selenium and Vitamin E on Risk of Prostate Cancer and Other Cancers. *JAMA* 2009; 301 (1): 39–51. <https://doi.org/10.1001/jama.2008.864> .
- López-Uriarte P, Nogués R, Saez G, Bulló M, Romeu M, Masana L, Tormos C, Casas-Agustench P, and Salas-Salvadó J. Effect of Nut Consumption on Oxidative Stress and the Endothelial Function in Metabolic Syndrome. *Clinical Nutrition* 2010; 29 (3): 373–80. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2009.12.008> .
- Ma Y, Yang Y, Wang F, Zhang P, Shi C, Zou Y, and Qin H. Obesity and Risk of Colorectal Cancer: A Systematic Review of Prospective Studies. Edited by OY Gorlova. *PLoS ONE* 2013; 8 (1): e53916. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053916> .
- Mekary RA, Wu K, Giovannucci E, Sampson L, Fuchs C, Spiegelman D, Willett WC, and Smith-Warner SA. Total Antioxidant Capacity Intake and Colorectal Cancer Risk in the Health Professionals Follow-up Study. *Cancer Causes & Control* 2010; 21 (8): 1315–21. <https://doi.org/10.1007/s10552-010-9559-9> .
- Midorikawa K, Murata M, Oikawa S, Hiraku Y, and Kawanishi S. Protective Effect of Phytic Acid on Oxidative DNA Damage with Reference to Cancer Chemoprevention. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2001; 288 (3): 552–57. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.5808> .

- Prieto RM, Fiol M, Perello J, Estruch R, Ros E, Sanchis P, and Grases F. Effects of Mediterranean Diets with Low and High Proportions of Phytate-Rich Foods on the Urinary Phytate Excretion. *European Journal of Nutrition* 2010; 49 (6): 321–26. <https://doi.org/10.1007/s00394-009-0087-x> .
- Ros E. Health Benefits of Nut Consumption. *Nutrients* 2010; 2 (7): 652–82. <https://doi.org/10.3390/nu2070652> .
- Ros E, and Mataix J. Fatty Acid Composition of Nuts - Implications for Cardiovascular Health. *British Journal of Nutrition* 2006; 96 (SUPPL. 2): 29–35. <https://doi.org/10.1017/BJN20061861> .
- Salas-Salvadó J, Casas-Agustench P, Murphy MM, López-Uriarte P, and Bulló M. The Effect of Nuts on Inflammation. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008; 17 (S1): 333–36.
- Salganik RI, Albright CD, Rodgers J, Kim J, Zeisel SH, Sivashinskiy MS, and Van Dyke TA. Dietary Antioxidant Depletion: Enhancement of Tumor Apoptosis and Inhibition of Brain Tumor Growth in Transgenic Mice. *Carcinogenesis* 2000; 21 (5): 909–14. <https://doi.org/10.1093/carcin/21.5.909> .
- Sánchez-González C, Ciudad CJ, Noé V, and Izquierdo-Pulido M. Health Benefits of Walnut Polyphenols: An Exploration beyond Their Lipid Profile. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2017; 57 (16): 3373–83. <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1126218> .
- Segura R, Javierre C, Lizarraga MA, and Ros E. Other Relevant Components of Nuts: Phytosterols, Folate and Minerals. *British Journal of Nutrition* 2006; 96 (2): 36–44. <https://doi.org/10.1017/BJN20061862> .
- Shamsuddin AM. Anti-Cancer Function of Phytic Acid. *International Journal of Food Science and Technology* 2002; 37 (7): 769–82. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2621.2002.00620.x> .
- Sidahmed E, Cornellier ML, Ren J, Askew LM, Li Y, Talaat N, Rapai MS, et al. Development of Exchange Lists for Mediterranean and Healthy Eating Diets: Implementation in an Intervention Trial. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* 2014; 27 (5): 413–25. <https://doi.org/10.1111/jhn.12158> .
- Smyth MJ, Dunn GP, and Schreiber RD. Cancer Immunosurveillance and

- Immunoediting: The Roles of Immunity in Suppressing Tumor Development and Shaping Tumor Immunogenicity. 2006; [https://doi.org/10.1016/S0065-2776\(06\)90001-7](https://doi.org/10.1016/S0065-2776(06)90001-7) .
- Sun SY, Hail N, and Lotan R. Apoptosis as a Novel Target for Cancer Chemoprevention. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 2004; 96 (9): 662–72. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh123> .
- Toledo E, Salas-Salvado J, Donat-Vargas C, Buil-Cosiales P, Estruch R, Ros E, Corella D, et al. Mediterranean Diet and Invasive Breast Cancer Risk among Women at High Cardiovascular Risk in the Predimed Trial a Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine* 2015; 175 (11): 1752–60. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.4838> .
- U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. 2015 – 2020 Dietary Guidelines for Americans. *2015 – 2020 Dietary Guidelines for Americans (8th Edition)* 2015;; 2015. <https://doi.org/10.1097/NT.0b013e31826c50af> .
- Ulrich CM. Folate and Cancer Prevention: A Closer Look at a Complex Picture. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 271–73.
- USDA Food Composition Databases. 2018. <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/search/list>(June 20, 2018).
- van den Brandt PA, and Schouten LJ. Relationship of Tree Nut, Peanut and Peanut Butter Intake with Total and Cause-Specific Mortality: A Cohort Study and Meta-Analysis. *International Journal of Epidemiology* 2015; 44 (3): 1038–49. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv039> .
- Vinson JA, and Cai Y. Nuts, Especially Walnuts, Have Both Antioxidant Quantity and Efficacy and Exhibit Significant Potential Health Benefits. *Food Funct.* 2012; 3 (2): 134–40. <https://doi.org/10.1039/C2FO10152A> .
- Wang A, Yoshimi N, Tanaka T, and Mori H. The Inhibitory Effect of Magnesium Hydroxide on the Bile Acid-Induced Cell Proliferation of Colon Epithelium in Rats with Comparison to the Action of Calcium Lactate. *Carcinogenesis* 1994; 15 (11): 2661–63. <https://doi.org/10.1093/carcin/15.11.2661> .

- Weaver GA, Krause JA, Miller TL, and Wolin MJ. Short Chain Fatty Acid Distribution of Enema Samples from a Sigmoidoscopy Population: An Association of High Acetate and Low Butyrate Ratios with Adenomatous Polyps and Colon Cancer. *Gut* 1988; 29: 1539–43.
- WHO. Häufigste Todesursachen in Europa: Faktenblatt. 2018. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/185312/Leading-causes-of-death-in-Europe-Fact-Sheet-Ger.pdf?ua=1(June 22, 2018).
- World Cancer Research Fund. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. *World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research* 2007; Washington. <https://doi.org/978-0-9722522-2-5> .
- World Health Organization. Cancer Fact Sheet. 2018. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>(June 22, 2018).
- Yang M, Hu FB, Giovannucci EL, Stampfer MJ, Willett WC, Fuchs CS, Wu K, and Bao Y. Nut Consumption and Risk of Colorectal Cancer in Women. 2017; 70 (3): 333–37. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2015.66> .
- Zamora-Ros R, Serafini M, Estruch R, Lamuela-Raventós RM, Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Fiol M, et al. Mediterranean Diet and Non Enzymatic Antioxidant Capacity in the PREDIMED Study: Evidence for a Mechanism of Antioxidant Tuning. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2013; 23 (12): 1167–74. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2012.12.008> .