

2 Methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der DGE-Leitlinie „Kohlenhydratzufuhr und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten“

A. Brönstrup

2.1 Allgemeine Vorgehensweise bei der Entwicklung der DGE-Leitlinie „Kohlenhydratzufuhr und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten“

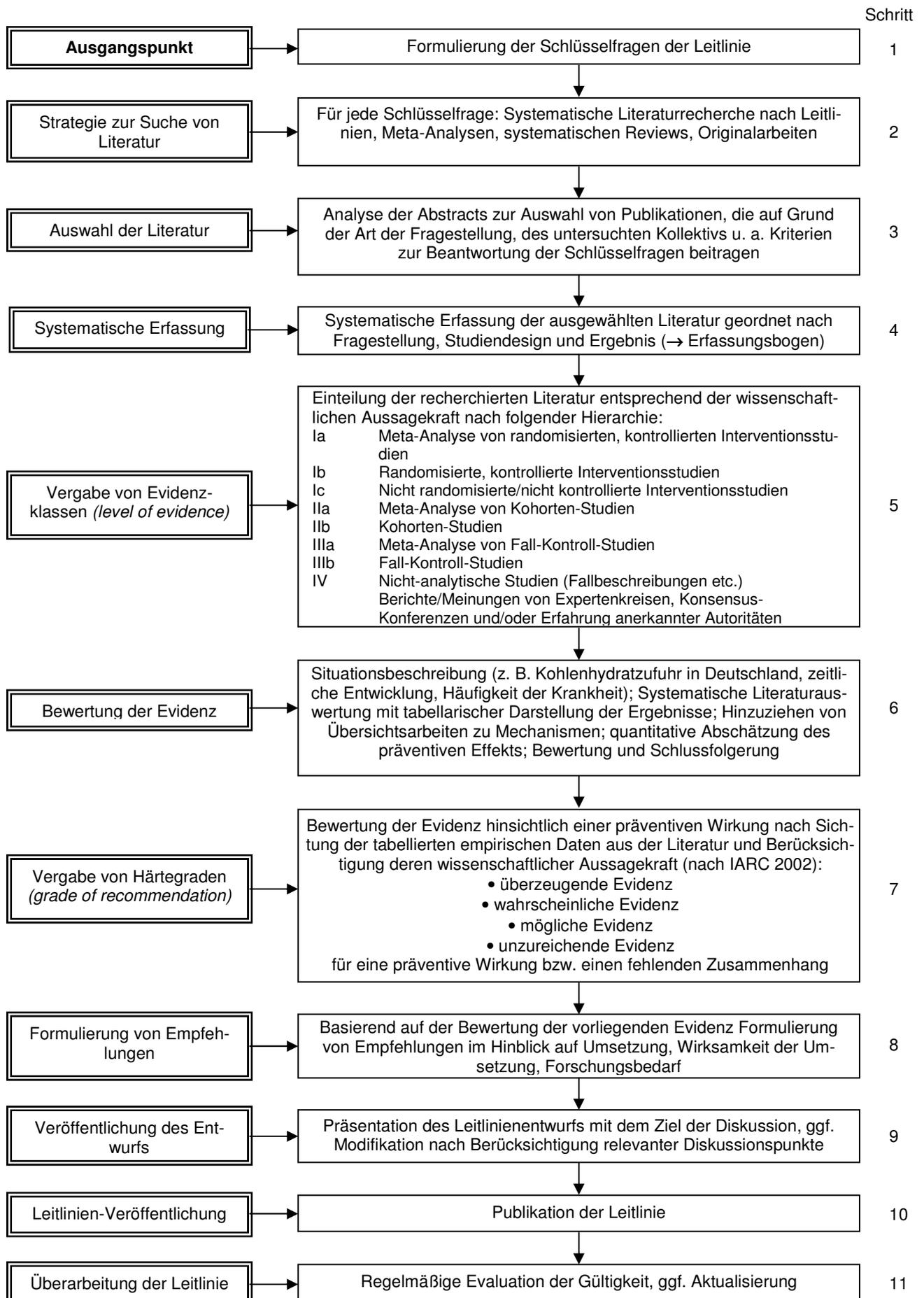
Die hier vorgelegte Leitlinie „Kohlenhydratzufuhr und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten“ ist die zweite DGE-Leitlinie, deren Ziel es ist, das Potenzial einer wichtigen Ernährungskomponente hinsichtlich der Prävention chronischer Krankheiten an Hand einer systematischen Literaturanalyse zu beschreiben und anschließend zu bewerten. Die methodische Vorgehensweise und die abschließende Bewertungsstrategie erfolgten in enger Anlehnung an die Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie „Fettkonsum und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten“ (DGE 2006). Bei dieser folgte die Zuordnung der Evidenzklassen, die das Design und die Ergebnisse von Studien hinsichtlich ihrer potenziellen Relevanz bewerten, dem Evaluierungsschema der WHO (*World Health Organization*) (WHO 2003). Für die Bewertung der Evidenz für einen Zusammenhang wurden Härtegrade entsprechend der vom IARC (*International Agency for Research on Cancer*; Europäisches Krebsforschungszentrum) (IARC 2002) definierten Kriterien vergeben. Diese Härtegrade verdeutlichen dem Leser bzw. Anwender der Leitlinie, wie gut und konsistent die wissenschaftliche Datenlage ist, die zur Formulierung einer Ernährungsempfehlung geführt hat.

Ein wesentliches Element einer systematischen, an Evidenz orientierten Vorgehensweise ist die vollständige Transparenz der Prozesse, die zur Formulierung der einzelnen Empfehlungen einer Leitlinie führen. Um diese zu gewährleisten, werden im Folgenden schematisch die einzelnen Arbeitsschritte beschrieben und erläutert (s. Abb. 3). Für eine detailliertere Darstellung der allgemeinen Vorgehensweise bei dieser Leitlinie wird auf die Ausführungen im Kapitel 3 der Leitlinie zum Fettkonsum (DGE 2006) verwiesen.

Tabelle 6 stellt die Einordnung und Bewertung der vorliegenden Evidenz nach Härtegraden zusammenfassend dar. So lässt sich erkennen, welche Arten von Studien mit welchen Evidenzklassen der Bewertung der Evidenz zu Grunde liegen.

Kapitel 2: Methodische Vorgehensweise

Abbildung 3: Schematische Darstellung der methodischen Vorgehensweise zur Erstellung einer DGE-Leitlinie



Kapitel 2: Methodische Vorgehensweise

Tabelle 6: Einordnung und Bewertung der vorliegenden Evidenz nach Härtegraden bei der vorliegenden DGE-Leitlinie zur Prävention chronischer Krankheiten (nach IARC 2002)

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

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

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

*** Wird vergeben, wenn nur ungenügend gut durchgeführte kontrollierte Interventionsstudien, prospektive Beobachtungsstudien oder nicht-kontrollierte klinische Studien vorhanden sind. Die Mehrzahl der vorliegenden Studien muss in eine Richtung weisen, selbst wenn es weitere, nicht konsistente Studienergebnisse gibt.

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

2.2 Spezielle Vorgehensweise bei der Entwicklung der DGE-Leitlinie „Kohlenhydratzufuhr und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten“

2.2.1 Systematische Vorgehensweise

Die DGE-Leitlinie „Kohlenhydratzufuhr und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten“ wurde auf Basis der oben skizzierten, vorab festgelegten methodischen Vorgehensweise von der Leitlinienkommission der DGE durchgeführt. Ziel der vorliegenden Leitlinie ist die Bewertung des Ernährungsaspekts „Quantität und Qualität der Kohlenhydratzufuhr“ im Hinblick auf die Prävention chronischer Krankheiten. Die hierbei zu befolgenden 11 Schritte (s. Abb. 3) sind wie folgt umgesetzt worden:

Schritt 1: Ausgangspunkt/Schlüsselfrage

Die Schlüsselfrage lautet: Wie sind die Beziehungen zwischen Menge und Qualität der Kohlenhydratzufuhr und der Entstehung der ernährungsmitbedingten Krankheiten Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2, Dyslipoproteinämie, Hypertonie, Metabolisches Syndrom, koronare Herzkrankheit und Krebs zu bewerten und wie lauten die sich daraus ergebenden praxisnahen Empfehlungen zur primären Prävention?

Zunächst wurde geklärt, welche Aspekte der Kohlenhydratzufuhr untersucht werden sollen. Die Leitlinienkommission hat sich dabei auf folgende Aspekte geeinigt, die in der vorliegenden Leitlinie betrachtet werden sollen: Kohlenhydratzufuhr (% der Energiezufuhr oder absolute Menge), Zufuhr von Polysacchariden, Mono- und Disacchariden sowie Ballaststoffen, glykämischer Index und glykämische Last. Die Leitlinienkommission hat diese Auswahl aufgrund der Wichtigkeit der Aspekte vorgenommen, so dass wesentliche Präventionspotenziale der Kohlenhydratzufuhr mit der Leitlinie abgedeckt werden. Für diese Aspekte sind darüber hinaus ausreichend Studiendaten vorhanden.

In der Leitlinienkommission wurde auch festgelegt, welche Krankheiten in der Leitlinie untersucht werden sollen. Hierzu wurde zunächst weitestgehend die Liste der Krankheiten der Leitlinie zum Fettkonsum übernommen und noch durch das Metabolische Syndrom ergänzt: Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2, Dyslipoproteinämie, Hypertonie, Metabolisches Syndrom, koronare Herzkrankheit und Krebs.

Schritt 2: Suchstrategie

Zur Schlüsselfrage wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Der Schwerpunkt lag hierbei auf Meta-Analysen, systematischen Reviews und Originalarbeiten, die zwischen 1975 und Dezember 2009 publiziert wurden. Aus dem Jahr 2010 wurden darüber hinaus Meta-Analysen mit einbezogen, die bis zum 15.12.2010 veröffentlicht wurden.

Für das Kapitel zum Metabolischen Syndrom wurden Publikationen ab dem Jahr 2001 bis Dezember 2009 berücksichtigt, in denen die Diagnose des Metabolischen Syndroms anhand der Kriterien des *National Cholesterol Education Program – Third Adult Treatment Panel*

Kapitel 2: Methodische Vorgehensweise

(NCEP-ATP III 2001) bzw. der *International Diabetes Federation* (IDF, Alberti et al. 2005) erfolgte. Für die Kapitel zu Krebs und Adipositas erfolgte die systematische Recherche erst ab den Jahren 2005 bzw. 2006. Für den Zeitraum davor wurde auf die Ergebnisse der umfangreichen und gut dokumentierten Literaturrecherchen des World Cancer Research Fund (WCRF 2007) und der evidenzbasierten deutschen Adipositas-Leitlinie (DAG et al. 2007) zu den hier relevanten Aspekten zurückgegriffen.

Es wurde ausdrücklich nur nach Humanstudien in englischer oder deutscher Sprache gesucht. Die Literaturrecherche erfolgte durch Abfrage bei der Datenbank „PubMed“ (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) und Durchsicht von Literaturlisten der Leitlinien, Reviews und Originalarbeiten. Die jeweilige Suchstrategie wurde dokumentiert und kann bei der DGE eingesehen werden. Die Schlüsselbegriffe für die jeweiligen Kapitel werden unter Punkt 3.2.3.1 genannt.

Schritt 3: Auswahl der Literatur

Die jeweiligen Kapitelbetreuer überprüften zusammen mit dem Referat Wissenschaft der DGE die in der Literaturrecherche ermittelten Publikationen nach Relevanz für die Fragestellung. Hierzu zählte, ob die in der Studie untersuchte Kohlenhydratzufuhr zu den ausgewählten Aspekten gehört, die untersuchte Krankheit zu dem Untersuchungsspektrum passt und das Studiendesign den Anforderungen entspricht. Fall-Kontroll-Studien sowie Querschnittsstudien wurden für diese Leitlinie nicht als geeignete Evidenzbasis angesehen und daher nicht berücksichtigt (s. 3.2.2.1).

Schritt 4: Systematische Erfassung der Studienergebnisse

Die Ergebnisse der ausgewählten Publikationen wurden systematisch erfasst. Diese Ergebnislisten sind Bestandteil der Leitlinie.

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

Die Bewertung der ausgewählten Literatur erfolgte an Hand der in Abbildung 3 dargestellten Evidenzklassen I (Interventionsstudien) und II (Kohortenstudien). Die sich daraus ergebenden Bewertungen sind in jedem Kapitel aufgeführt.

Schritt 6: Ergebnisdokumentation

Die Ergebnisse der systematischen Erfassung der ausgewählten Literatur werden im jeweiligen Kapitel tabellarisch dokumentiert.

Schritt 7: Bewertung der Evidenz

Die Einordnung und Bewertung der jeweils vorliegenden Evidenz nach Härtegraden erfolgte gemäß dem in Tabelle 6 beschriebenen Vorgehen. Dabei wurden die Härtegrade „überzeugende“, „wahrscheinliche“, „mögliche“ und „unzureichende“ Evidenz vergeben.

Kapitel 2: Methodische Vorgehensweise

In die Vergabe von Härtegraden gehen die zeitliche Abfolge von Assoziationen (Kohortenstudien), Ergebnisse aus Interventionsstudien und die biologische Plausibilität ein. Daraus folgt, dass Härtegrade auch Hinweise auf Kausalität geben und eine gezielte Beeinflussung der Ernährung auf Populationsebene mit begründen.

Die Formulierung von Härtegraden besitzt immer eine Konsensus-Komponente, die die aktuelle wissenschaftliche Diskussion berücksichtigt. In diese Komponente fließen sowohl die Beurteilung der Güte der Studien als auch die derzeitige Bewertung ihrer Bedeutung ein. Die Vergabe der Härtegrade erfolgte im Konsens aller Mitglieder der Leitlinienkommission. Diese erfolgte ausschließlich aufgrund der Ergebnistabellen und des vorliegenden Textes. Bei initial divergierenden Bewertungen durch die Mitglieder der Leitlinienkommission wurde in Form von Rede und Gegenrede unter Heranziehung weiterer Beispiele aus der Leitlinie ein Konsens hergestellt.

Die höchste Evidenzstufe ist der Härtegrad „überzeugend“. Für die Vergabe des Härtegrades „überzeugende Evidenz“ müssen mindestens 2 Studien von höchster Qualität (EK I) vorliegen, die im Ergebnis übereinstimmen. Weisen die Studien methodische Schwächen auf, erhöht sich die Mindestanzahl der Interventionsstudien auf 5. Diese Zahl stellt auch die untere Grenze für die Zahl der Studien für den Härtegrad „überzeugend“ dar, wenn ausschließlich Kohortenstudien eingeschlossen sind. Jedoch wird bei diesem Härtegrad erwartet, dass die Fragestellung umfassend bearbeitet wurde und viele Studienresultate aus unterschiedlichen Studienpopulationen vorliegen, die auch die Zufuhrdaten umfassend abdecken. Resultate aus Kohortenstudien sollten durch Interventionsstudien mit intermediären Markern hinsichtlich Kausalität abgesichert sein, wenn dieser Härtegrad vergeben wird. Idealerweise sollte eine Meta-Analyse der vorhandenen Studien vorliegen, die weder auf Heterogenität der Studienresultate hinweist noch einen hohen Prozentsatz von Studienergebnissen einschließt, die gegenteilige Effekte aufweisen.

Der Härtegrad „wahrscheinlich“ wird vergeben, wenn die epidemiologischen Studien konsistente Beziehungen zwischen Merkmal und Krankheiten zeigen, aber Schwächen bei der kausalen Beweisführung bestehen. Dies kann z. B. bei einer im Vergleich zu den „positiven“ Studien nicht unbedeutenden Zahl von Studien ohne Risikobeziehung der Fall sein, bei fehlenden oder inkonsistenten Studienergebnissen aus Interventionsstudien mit intermediären Markern oder Anzeichen von Heterogenität in Meta-Analysen. Die erforderliche Zahl für die Vergabe des Härtegrads „wahrscheinlich“ bleibt bei mindestens 5 Studien (EK I und/oder EK II).

Der Härtegrad „möglich“ wird vergeben, wenn die Mehrzahl der vorliegenden Studien, aber mindestens 3, im Ergebnis übereinstimmen. Es können einzelne weitere Studien ohne Risikobeziehung bzw. mit gegenteiliger Risikobeziehung existieren.

Der Härtegrad „unzureichend“ wird aus 2 Gründen vergeben. Zum einen können zu wenige Daten vorliegen, d. h., die Beziehung zwischen Ernährungsfaktor und Krankheit wurde noch nicht oder selten in den vorliegenden Studien untersucht oder die Studienlage ist uneinheit-

Kapitel 2: Methodische Vorgehensweise

lich mit einer Mehrzahl von Studien ohne Risikobeziehung und fast gleichstarken gegenteiligen Ergebnissen.

Schritt 8: Formulierung von Ernährungsempfehlungen

Basierend auf den jeweils vorgenommenen Bewertungen der Evidenz wurden lebensmittelbasierte Empfehlungen zur Kohlenhydratzufuhr formuliert.

Schritt 9: Präsentation des Leitlinienentwurfs

Der Leitlinienentwurf wurde für 2 Monate im Internet zur Diskussion und Kommentierung präsentiert. Die Bekanntmachung dazu erfolgte in der ErnährungsUmschau und im DGEInfo.

Schritt 10: Veröffentlichung der Leitlinie

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

Schritt 11: Überarbeitung der Leitlinie

Es ist vorgesehen, die Leitlinienkommission 3 Jahre nach der Veröffentlichung zu fragen, ob Überarbeitungsbedarf besteht.

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

2.2.2.1 Studiendesigns

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

Meta-Analysen sind epidemiologische Analyseverfahren, bei denen keine neuen Daten erhoben werden, sondern bereits vorliegende Datensätze verschiedener Studien vergleichend ausgewertet werden (Schneider 1997). Eine Meta-Analyse ist besonders dann interessant, wenn Ergebnisse verschiedener Untersuchungen nicht übereinstimmen. Durch das Zusammenführen der Daten werden signifikante Zusammenhänge eher gefunden, da damit höhere Fallzahlen generiert werden. Große Bedeutung kommt der Auswahl der Studien zu, die in eine Meta-Analyse einbezogen werden. Eine eventuell selektive Auswahl von Studien beeinflusst das Gesamtergebnis erheblich in die eine oder andere Richtung. Ernährungsepidemiologische Studien sehen sich häufig mit dem Problem konfrontiert, dass die untersuchten Effekte der Expositionsfaktoren sehr klein sind und daher die einzelnen Studien den angenommenen Zusammenhang zwischen Exposition und Krankheit nicht nachweisen können. Mit dem Verfahren der Meta-Analyse können auch kleine Effekte auf das Krankheitsgeschehen als statistisch signifikant erkannt werden. Dies ist vorteilhaft, da die relevanten Expositions-

Kapitel 2: Methodische Vorgehensweise

faktoren (z.B. Zuckeraufnahme, Ballaststoffaufnahme) und die damit möglicherweise verbundenen ernährungsmitbedingten Krankheiten in der Bevölkerung weit verbreitet sind. Dadurch haben auch kleine Effekte von Expositionsfaktoren unter Umständen eine große Bedeutung.

Interventionsstudien, also experimentell angelegte Studien, weisen den besonderen Vorteil auf, dass sie bei entsprechender Durchführung – also randomisiert, kontrolliert und möglichst doppel-blind – für systematische Verzerrungen am wenigsten anfällig sind. Daher wird ihnen die stärkste Beweiskraft beim Nachweis kausaler Beziehungen zugesprochen. Nachteilig ist jedoch, dass sie nicht für alle relevanten Fragestellungen in der ernährungs-epidemiologischen Forschung durchgeführt werden können. So sind beispielsweise Interventionsstudien zum Einfluss des Ballaststoffverzehrs während der Kindheit und Jugend auf das spätere Darmkrebsrisiko auf Grund der erforderlichen Beobachtungszeit nicht durchführbar. Des Weiteren erscheint es schwierig, für die komplexen Veränderungen zu kontrollieren, die im Rahmen der Ernährungsintervention auftreten. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der jeweiligen Intervention und dem untersuchten Endpunkt kann daher häufig nur eingeschränkt abgeleitet werden.

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

Ein weiteres Problem bei der Durchführung von Interventionsstudien im Ernährungsbereich ist die Tatsache, dass oft keine Verblindung erfolgen kann.

Prospektive Kohortenstudien haben nach Interventionsstudien die nächstbeste Beweiskraft für den Zusammenhang zwischen einem Ernährungsfaktor und einer Krankheit bzw. mehreren Krankheiten. Der Einfluss von Störfaktoren kann zum Teil durch Adjustierung in den statistischen Modellen der Datenauswertung korrigiert werden. Im Vergleich zu Fall-Kontroll-Studien weisen sie den Vorteil auf, dass die interessierende Exposition vor dem Auftreten der Krankheit erhoben wird, eine Verzerrung der Expositionserhebung durch die zu untersuchende Krankheit also vermieden werden kann. Nachteilig sind jedoch der durch die notwendige Studiengröße erforderliche logistische Aufwand sowie die sich daraus häufig ergebende relativ grobe Abschätzung der Exposition: In den meisten Kohortenstudien werden so genannte Häufigkeitsfragebogen (*food frequency questionnaires*) eingesetzt, die lediglich eine Rangfolgenbestimmung der Studienteilnehmer hinsichtlich der Expositionshöhe, z. B. der Ballaststoffaufnahme, zulassen, jedoch keine genauen quantitativen Angaben erlauben. Außerdem werden die Befragungen zur Ernährung nur zum Studienbeginn bzw. häufig nur in größeren Zeitabständen durchgeführt. Die Daten zur Ernährung beruhen in aller Regel auf Selbstangaben der Teilnehmer, wobei die Informationen zur Aufnahme von Energie sowie zur körperlichen Aktivität unzuverlässiger (z. B. *underreporting*) sind als die Erfassung anderer

Kapitel 2: Methodische Vorgehensweise

Ernährungsfaktoren (Lichtman et al. 1992). Auf Grund fehlender oder unzureichender Korrektur von Messfehlern sowie ungenügender Berücksichtigung der komplexen Interkorrelationsstruktur von Ernährungsdaten kann es vor allem in älteren Auswertungen zur Publikation nicht optimaler Analysen gekommen sein.

Zwar ist es in Fall-Kontroll-Studien grundsätzlich möglich, detailliertere Erhebungsinstrumente einzusetzen, doch überwiegt dieser Vorteil die bereits angesprochene methodische Schwäche der „falschen“ zeitlichen Abfolge von Expositionserhebung und Krankheitsauftreten und die damit verbundenen Fehlerquellen nicht. Lediglich im Falle seltener Krankheitsbilder werden sie daher im Rahmen der Evidenzfindung herangezogen. Bei dieser Leitlinie wurden Fall-Kontroll-Studien nicht berücksichtigt.

Querschnittsstudien sind im Rahmen dieser Leitlinie nicht berücksichtigt worden, weil sie keine Aussage zur zeitlichen Abfolge zulassen (Umgekehrte Kausalität/ *Reverse Causation*) und Verzerrungen in der Ernährungserhebung durch existierende Krankheiten möglich sind.

2.2.2 Studien zur primären und sekundären Prävention

Grundsätzlich muss bei der Interpretation von Studiendaten und der daraus abgeleiteten Präventionsmaßnahmen bzw. Empfehlung berücksichtigt werden, ob es sich um Studien zur primären bzw. sekundären Prävention gehandelt hat. Bei der primärpräventiven Forschung geht es um die Vermeidung auslösender oder vorhandener Ursachen bzw. Teilursachen einer Krankheit mit dem Ziel, die Neuerkrankungsrate in der Bevölkerung bzw. die Wahrscheinlichkeit des Auftretens bei einem Individuum zu senken (Walter et al. 2003). Entsprechend sind die Studienteilnehmer von der zu untersuchenden Krankheit noch nicht betroffen. Im Gegensatz dazu befasst sich die Sekundärprävention mit der Frühtherapie bereits eingetretener Krankheiten mit dem Ziel, die Häufigkeit manifester oder fortgeschrittener Krankheiten insgesamt zu senken. Hierzu zählen auch die Verhinderung eines wiederholten Ereignisses (z. B. Reinfarkt) und die Vermeidung von Folgekrankheiten. Hier besteht die Studienpopulation somit aus Patienten mit einer entsprechenden Krankheitsvorgeschichte. Wegen der möglicherweise unterschiedlichen Ätiologie bzw. unterschiedlichen physiologischen und pathophysiologischen Mechanismen, die der primären Krankheitsentstehung und den sekundären Folgeerscheinungen zu Grunde liegen können, werden in dieser Leitlinie nur Studien zur Primärprävention einbezogen¹.

Für die ernährungsmedizinische Behandlung von Risikopersonen bzw. von Patienten mit der jeweiligen Krankheit (Sekundärprävention) wird ausdrücklich auf die existierenden Therapie-Leitlinien verwiesen, in denen die Behandlung dieser Krankheiten nach Evidenzkriterien dargestellt ist. Die vorhandenen Therapie-Leitlinien in der Medizin sind entweder über die jeweilige Fachgesellschaft oder zusammengefasst über die Website der Arbeitsgemeinschaft der Medizinisch-Wissenschaftlichen Fachgesellschaften (AWMF) zugänglich. Zu beachten ist in

¹ In der Literatur findet man auch eine Differenzierung in Primär- / Sekundär- / Tertiärprävention. Die in der vorliegenden Leitlinie verwendete Definition von Primärprävention beinhaltet die Bereiche Primär- und Sekundärprävention nach der differenzierten Einteilung. Die in der Leitlinie dargestellte Definition von Sekundärprävention entspricht in der differenzierten Einteilung der Tertiärprävention.

diesem Zusammenhang, dass die Ernährungsempfehlungen in primärpräventiv und therapeutisch ausgerichteten Leitlinien nicht notwendigerweise deckungsgleich sind, sondern sich durchaus unterscheiden können.

2.2.2.3 Dauer der Studien

Die Aussagekraft einer Studie hängt auch von ihrer Dauer ab. Während die aktuellen Wirkungen einer Umstellung der Ernährung in der Primärprävention auf den Blutzucker, den Blutdruck, die Triglyceride oder das Körpergewicht bereits nach 1 bis 2 Wochen festzustellen sind, verändern sich Cholesterolkonzentrationen im Plasma langsamer und erreichen oft erst nach einigen Wochen stabile Werte. Zur Bewertung primärpräventiver Wirkungen hinsichtlich ernährungsmitbedingter Krankheiten ist allerdings eine Studiendauer von mindestens 1 Jahr, besser mehreren Jahren notwendig. Für die primäre Prävention von Krebs werden in Abhängigkeit von der Latenzzeit mindestens mehrere Jahre gefordert.

In der vorliegenden DGE-Leitlinie wurden überwiegend Interventionsstudien mit einer Dauer von 12 Wochen und länger berücksichtigt.

2.2.2.4 Anmerkungen zur Auswertung von Ernährungsdaten zur Kohlenhydratzufuhr

Die Zufuhr von Kohlenhydraten ist – wie die anderer energieliefernder Nährstoffe – eng mit der Energiezufuhr assoziiert. Das heißt, Personen mit höherer Energiezufuhr nehmen in der Regel auch mehr Kohlenhydrate auf als Personen mit niedrigerer Energiezufuhr. Ein Großteil der Variation zwischen Individuen in der Kohlenhydratzufuhr ist demnach auf Unterschiede in der Gesamtenergiezufuhr zurückzuführen. Von Interesse ist aber häufig nicht, ob Personen viel oder wenig Energie (und damit auch viel oder wenig Kohlenhydrate) aufnehmen, ob sie unterschiedlichen Geschlechts, Gewichts oder unterschiedlich körperlich aktiv sind, sondern ob sie relativ zu ähnlichen Personen viel oder wenig Kohlenhydrate aufnehmen. In Beobachtungsstudien kann mittels statistischer Adjustierung eine Angleichung in den Risikofaktoren zwischen den untersuchten Gruppen vorgenommen werden. Zum Beispiel simuliert eine Adjustierung hinsichtlich der Energiezufuhr eine isokalorische Interventionsstudie, in welcher eine Variation in der Kohlenhydratzufuhr nur durch den Austausch mit anderen Energieträgern realisiert werden kann. Zeigt sich eine Risikobeziehung, wenn auch für das Körpergewicht oder das relative Körpergewicht (Body Mass Index; BMI) kontrolliert wird, dann kann postuliert werden, dass diese Beziehung auch unabhängig von einer durch eine höhere Kohlenhydratzufuhr bewirkten positiven oder negativen Energiebilanz ist.

Unterschiede in der Interpretation solcher Modelle ergeben sich auch aus der Art, wie die Nährstoffzufuhr als Expositionsvariable modelliert wird. Eine übliche Form der Energieadjustierung von Nährstoffvariablen ist die Verwendung von Nährstoffdichten, z. B. die Darstellung der Kohlenhydratzufuhr als prozentualer Anteil an der Gesamtenergiezufuhr. Wird in einem Modell auch für die Gesamtenergiezufuhr kontrolliert, entspricht die Risikoschätzung der Wirkung einer Substitution von Kohlenhydraten für eine vergleichbare Menge an Nahrungsenergie aus einem oder mehreren anderen energieliefernden Nährstoffen. Eine alternative Methode der Energieadjustierung stellt die Berechnung der Abweichung in der Nährstoff-

Kapitel 2: Methodische Vorgehensweise

zufuhr (z. B. Ballaststoffe) vom mittleren Wert für eine gegebene Energiezufuhr (Nährstoffresiduen) dar. Zwar lassen sich so Personen mit relativ hoher Zufuhr und Personen mit relativ niedriger Zufuhr (relativ zu ihrer Energiezufuhr) vergleichen, eine Interpretation energieadjustierter Nährstoffwerte als absolute Zufuhr ist aber nicht sinnvoll. Die Beurteilung der Kohlenhydratzufuhr ist deshalb bei Beobachtungsstudien immer auch in Abhängigkeit von den statistischen Modellen zur Ableitung des Erkrankungsrisikos zu sehen. Weitere Probleme, die mit der Erhebung und Analyse von Ernährungsdaten verbunden sind, wie Messfehler und selektive Untererfassung bestimmter Komponenten, sind eher allgemeiner Natur (Bingham et al. 2003, Kipnis et al. 2003, Schatzkin & Kipnis 2004).

Ziel der Recherche war es, Studien zur gesamten Kohlenhydratzufuhr bzw. zur Zufuhr einzelner Kohlenhydratfraktionen zu identifizieren. Daher wurden Studien, in denen kohlenhydrathaltige Lebensmittel wie Brot, Nudeln oder Kartoffeln als Expositionsfaktoren betrachtet wurden, nicht in die Auswertung eingeschlossen. Ausnahmen betrafen zum einen die Gruppe der zuckergesüßten Getränke. Der Energiegehalt dieser Getränke wird fast ausschließlich durch den Gehalt an Mono- bzw. Disacchariden bestimmt. Daher werden die Ergebnisse dieser Studien unter dem Gliederungspunkt Mono- und Disaccharide in den entsprechenden Kapiteln aufgeführt. Als weitere Ausnahme wurde nach Studien zum Aspekt Vollkornprodukte (Suchbegriff whole grain[s]) bzw. Getreideprodukte aus Mehl mit niedrigem Ausmahlungsgrad (Suchbegriff refined grain[s]) recherchiert, da mit der Betrachtung dieser Lebensmittelgruppen als Expositionsfaktoren indirekt eine Aussage über den Einfluss von Getreideballaststoffen ermöglicht wird und zu diesem Aspekt zahlreiche Studien existieren.

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

2.2.2.5 Suchstrategie bei der Literaturrecherche

Zur transparenten Vorgehensweise bei der Erstellung einer systematischen, evidenzbasierten Leitlinie gehört die Dokumentation der Suchstrategie in den Literaturdatenbanken. Die verwendeten Suchbegriffe sind in den Abschnitten 2.2.2.7 unter der jeweiligen Krankheit zu finden. Bei der Literatursuche wurden möglichst wenige Begriffe von vornherein ausgeschlossen.

Unter der „grauen Literatur“ werden Veröffentlichungen wissenschaftlicher Natur verstanden, die in den gängigen Literaturdatenbanken nicht zu finden sind, wie z. B. Dokumente von Regierungsorganisationen, Konferenzbände, Doktorarbeiten. Diese Art von Literatur ist oft schwer zugänglich und kann nur unter erheblichem personellem und finanziellem Aufwand zusammengetragen werden. Für die vorliegende Leitlinie musste aus diesen Gründen auf die Suche nach grauer Literatur verzichtet werden. Es ist nicht davon auszugehen, dass durch fehlende graue Literatur entscheidende Literaturquellen übersehen wurden. Insbesondere Erkenntnisse mit hochrangiger Evidenzbewertung, wie Interventionsstudien oder

Kapitel 2: Methodische Vorgehensweise

Kohortenstudien bzw. deren Meta-Analysen, wurden mit allergrößter Wahrscheinlichkeit in Fachzeitschriften publiziert, so dass sie in den gängigen Literaturdatenbanken zu finden sind.

Anders verhält es sich allerdings mit nicht in Fachzeitschriften publizierten Studienergebnissen, die z. B. wegen „negativer“ Ergebnisse schwerer im üblichen Reviewverfahren bestehen. Dieser sog. „*publication bias*“ kann zu nicht unwesentlichen Verzerrungen bei der Beantwortung wissenschaftlicher Fragestellungen führen. Auch im Bereich der Ernährungsepidemiologie ist von der Tendenz auszugehen, dass Studienergebnisse, die keinen Zusammenhang zwischen einer Exposition und einer Krankheit aufzeigen konnten, seltener publiziert wurden als positive oder negative Effektschätzungen. Eine empirische Erhebung über das Ausmaß dieses Problems für den hier betrachteten Themenbereich gibt es nicht.

2.2.2.6 Definitionen

Glykämischer Index (GI) und glykämische Last (GL):

Als relative Größe der glykämischen Antwort auf die Zufuhr einer definierten Kohlenhydratmenge ist der glykämische Index (GI) ein Indikator für die Qualität der verzehrten Kohlenhydrate und erlaubt Aussagen über die Blutzuckerwirksamkeit eines Lebensmittels im Vergleich zu einem Standard. Die Angabe über die Höhe der Blutglucosekonzentration nach Aufnahme einer definierten Menge eines Testlebensmittels erfolgt in Prozent bezogen auf die Fläche unter der Blutglucosekurve, die aus der Aufnahme derselben Menge verwertbarer Kohlenhydrate (üblicherweise 50 g) in Form von Glucose oder Weißbrot resultiert (DGE 2004). Als glykämische Last (GL) wird das Produkt aus glykämischem Index und der verwertbaren Kohlenhydratmenge in g pro Portion eines Lebensmittels, dividiert durch 100, bezeichnet.

In epidemiologischen Studien werden GI-Werte für die verzehrten Lebensmittel relevanten Tabellenwerken bzw. wissenschaftlichen Publikationen entnommen (z. B. Foster-Powell et al. 2002, Henry et al. 2005, Atkinson et al. 2008). Da der GI von verschiedenen nahrungsspezifischen und physiologischen Faktoren wie der Zusammensetzung des Lebensmittels, dem Grad der Verarbeitung und der Zubereitung, der Anwesenheit von Enzyminhibitoren, der Zusammensetzung der Mahlzeit sowie der verwendeten Referenzsubstanz beeinflusst wird, ist die Berücksichtigung dieser Einflussfaktoren bei der Zuordnung von GI-Werten zu einzelnen Lebensmitteln wichtig (van Bakel et al. 2009). Studien zum GI bzw. zur GL der Kost basieren auf Schätzungen des GI bzw. der GL einer Kost, welche anhand der oben beschriebenen internationalen Tabellen vorgenommen werden. Bei den Schätzwerten handelt es sich um gewichtete Mittelwerte. Für einen hohen bzw. niedrigen GI der Kost gibt es keine allgemeine Definition. Die Einteilung der Lebensmittel erfolgt nach festgelegten Grenzwerten in solche mit hohem, mittlerem und niedrigem GI. Ein GI ab 70 (Referenzlebensmittel Glucose) wird als hoch, Werte zwischen 56 und 69 als mittel und ein GI bis 55 als niedrig angesehen (Atkinson et al. 2008).

Kapitel 2: Methodische Vorgehensweise

Zucker, zugesetzter Zucker und zuckergesüßte Getränke:

Der Begriff Zucker umfasst alle Mono- und Disaccharide in der Nahrung. Bei zugesetztem Zucker handelt es sich um Zucker als Zutat zu verarbeiteten Lebensmitteln sowie um Zucker, der bei der Lebensmittelzubereitung im Haushalt oder während der Mahlzeit hinzugefügt wird. Hierbei handelt es sich üblicherweise um die raffinierten bzw. industriell hergestellten Zuckerarten Maissirup, Saccharose (Haushaltszucker), Maltose, Lactose, Glucose und Dextrine. Nicht gemeint sind natürlich vorkommende Mono- und Disaccharide in Milch, Obst und Säften.

Als zuckergesüßte Getränke werden kohlenstoffhaltige Erfrischungsgetränke wie Cola-Getränke und Limonaden sowie solche ohne Kohlensäure wie Fruchtsaftgetränke, -nektare und Eistee bezeichnet, denen Zucker zugesetzt wurde. Ungesüßte Fruchtsäfte zählen nicht dazu. In Nordamerika werden diese Getränke hauptsächlich mit Maissirup mit einem Fructosegehalt von 42 oder 55 % gesüßt (high-fructose corn syrup, HFCS), während in Europa hierfür zumeist Saccharose als Süßungsmittel verwendet wird (Jones 2009).

Zuckergesüßte Getränke haben zum Teil einen hohen Gehalt an zugesetzten Zuckern und liefern Energie (Kalorien) aber essenzielle Nährstoffe nur in unbedeutenden Mengen. Ein Zusammenhang zwischen dem Konsum dieser Getränke und dem Risiko für Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 wird öffentlich diskutiert. Deswegen und aufgrund des großen Interesses an diesen Getränken hat die Leitlinienkommission entschieden, diese Lebensmittelgruppe neben den Kohlenhydratfraktionen als einziges Lebensmittel zu betrachten.

Ballaststoffe, Vollkorn(produkte) und Getreideprodukte aus niedrig ausgemahlenem Mehl (z.B. Type 405):

Neben der Betrachtung des Einflussfaktors „gesamte Ballaststoffzufuhr“ erfolgte häufig auch eine Analyse hinsichtlich der Herkunft der Ballaststoffe (aus Getreide, Gemüse, Obst bzw. Leguminosen) und/oder ihrer Wasserlöslichkeit (lösliche vs. unlösliche Ballaststoffe).

Bei der Ermittlung der Vollkornzufuhr gab es unterschiedliche Vorgehensweisen. In vielen Studien wurden Lebensmittel nach der Definition von Jacobs et al. (1998) als Vollkornprodukte eingestuft, wenn ihr Getreideanteil am Gewicht zu 25 % oder mehr aus Vollkorn bzw. Kleie bestand. Lag der Vollkornanteil darunter, erfolgte eine Zuordnung zu Getreideprodukten aus Mehl mit niedrigem Ausmahlungsgrad. In anderen Studien wurde der Verzehr bestimmter vollkornhaltiger Lebensmittel gesondert abgefragt und unter Heranziehung der genannten Verzehrshäufigkeit und Portionsgröße eine tägliche Zufuhrmenge geschätzt. Es kam auch vor, dass der Gehalt an Vollkorn, Kleie und Keimling in allen von den Studienteilnehmern verzehrten Lebensmitteln berechnet und danach summiert wurde, so dass sehr genaue Angaben zur Zufuhr von Vollkorn(bestandteilen) vorlagen (Koh-Banerjee et al. 2004). Cummings und Stephen (2007) wiesen darauf hin, dass auch die Struktur des Vollkornbestandteils eines Lebensmittels (intakt versus vermahlen) eine Rolle spielt, dies aber in Studien bislang kaum berücksichtigt wurde. Unter dem in der Leitlinie verwendeten Begriff Getreideprodukte, werden Getreideflocken und Getreidemehlprodukte verstanden.

2.2.2.7 Suchbegriffe

Für die Textwortsuche in PubMed wurden die im Folgenden genannten Suchbegriffe für die einzelnen Kapitel der Leitlinie eingesetzt.

Adipositas:

obesity, overweight, weight gain, BMI, body mass index, waist circumference, weight maintenance, caloric intake, body fat, energy intake

Diabetes mellitus Typ 2:

diabetes, insulin resistance, insulin sensitivity, prediabetes, impaired glucose tolerance, impaired fasting glucose, fructosamine, A1c

Dyslipoproteinämie:

dyslipoprotein(a)emia, hyperlipoprotein(a)emia, hyperlipid(a)emia, hypercholesterol(a)emia, hypertriglycerid(a)emia, dyslipid(a)emia, serum/plasma triglycerides, plasma lipids, serum/plasma cholesterol, LDL, HDL, lipoprotein(s), risk factor(s) + cardiovascular

Hypertonie:

hypertension, blood pressure, hypertonia

Metabolisches Syndrom:

metabolic syndrome, syndrome X, reaven syndrome

Koronare Herzkrankheit (KHK):

cardiovascular disease, CVD, coronary artery disease, coronary heart disease, CHD, myocardial infarction, arteriosclerosis, atherosclerosis

Krebskrankheiten:

cancer, polyp(s), adenoma, tumor

Die genannten Suchbegriffe für die einzelnen Kapitel der Leitlinie wurden jeweils mit folgenden Suchbegriffen verknüpft:

Carbohydrate, fibre/fiber, whole grain(s), refined grain(s), sugar(s), sucrose, fructose, glucose, starch, glyc(a)emic, monosaccharide(s), disaccharide(s), polysaccharide(s), (macro)nutrient(s).

Falls eine zu hohe Trefferzahl eine weitere Begrenzung erforderlich machte, erfolgte dies durch Eingabe der folgenden Begriffe:

intake, uptake, ingestion, consumption, prevention, nutrition(al), diet, dietary.

2.3 Literatur

Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group: The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-62

Kapitel 2: Methodische Vorgehensweise

- Atkinson FS, Foster-Powell K, Brand-Miller JC. International tables of glycemic index and glycemic load values: 2008. *Diabetes Care* 2008; 31: 2281-3
- Bingham SA, Luben R, Welch A, et al. Are imprecise methods obscuring a relation between fat and breast cancer? *Lancet* 2003; 362: 212-4
- Cummings JH, Stephen AM. Carbohydrate terminology and classification. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61: S5-S18
- Deutsche Adipositas-Gesellschaft, Deutsche Diabetes-Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin. Evidenzbasierte Leitlinie Prävention und Therapie der Adipositas. Version 2007. www.dge.de/pdf/II/Adipositas-Leitlinie-2007.pdf
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. Evidenzbasierte Leitlinie: Fettkonsum und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten. Bonn, November 2006. www.dge.de/leitlinie
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. Glykämischer Index und glykämische Last – ein für die Ernährungspraxis des Gesunden relevantes Konzept? Teil 1: Einflussfaktoren auf den glykämischen Index sowie Relevanz für die Prävention ernährungsmitbedingter Erkrankungen. *Ernährungs Umschau* 2004; 51: 84-91
- Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 5-56.
- Henry CJK, Lightowler HJ, Strik CM, Storey M. Glycaemic index values for commercially available potatoes in Great Britain. *Br J Nutr* 2005; 94: 917-21
- IARC. Handbooks of Cancer Prevention No6: Weight control and physical activity. International Agency for Research on Cancer (IARC) 2002
- Jacobs DR, Meyer KA, Kushi LH, Folsom AR. Whole-grain intake may reduce the risk of ischemic heart disease death in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 248-57
- Jones JM. Dietary sweeteners containing fructose: overview of a workshop on the state of the science. *J Nutr* 2009; 139: 1210S-13S
- Kipnis V, Subar AF, Midthune D, et al. Structure of dietary measurement error: results of the OPEN biomarker study. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 14-21; discussion 22-6
- Koh-Banerjee P, Franz M, Sampson L, et al. Changes in whole-grain, bran, and cereal fiber consumption in relation to 8-y weight gain among men. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1237-45
- Lichtman StW, Pisarska K, Berman ER, et al. Discrepancy between self-reported and actual caloric intake and exercise in obese subjects. *New Engl J Med* 1992; 327: 1893-8
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Executive Summary of the Third Report. *JAMA* 2001; 285: 2486-97
- Schatzkin A, Kipnis V. Could exposure assessment problems give us wrong answers to nutrition and cancer questions? *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1564-5
- Schneider R. Typen ernährungsepidemiologischer Untersuchungen. In: Vom Umgang mit Zahlen und Daten: eine praxisnahe Einführung in die Statistik und Ernährungsepidemiologie. Umschau Zeitschriftenverlag Breidenstein. Frankfurt, 1997
- van Bakel MM, Kaaks R, Feskens EJ, et al. Dietary glycaemic index and glycaemic load in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63: S188-205
- Walter U, Schwartz FW. Prävention. In: Schwartz FW, Badura B, Busse R, et al. Das Public Health Buch. Urban & Fischer Verlag. München, Jena 2003. S. 189-214
- WHO: Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. World Health Organisation (WHO), Technical Report Series 916, 2003
- WCRF/AICR: Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) Washington DC, 2007