

Teil 2 der Zusammenfassung des WCRF-Reports und der EPIC-Studie

## Krebs, Diabetes und Ernährung – Ergebnisse der EPIC-Studie

Die epidemiologische Forschung über Ernährung zur Krankheitsvorsorge wurde in den letzten Jahren intensiviert und auf wissenschaftliche Evidenz basiert. Der Report des World Cancer Research Fund (WCRF) umfasst eine Auswertung von 7.000 relevanten Studien. Eine der größten dieser Studien ist die EPIC-Studie. Sie zeigt klare Beziehungen zwischen der Ernährung und dem Auftreten bestimmter Krebserkrankungen.

### W. Seebauer

Die European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study (EPIC-Studie) ist mit Instituten aus zehn europäischen Ländern und über 520.000 Teilnehmern eine der größten Studien, die im WCRF-Report vertreten ist (WCRF= World Cancer Research Fund). In Deutschland nehmen das Deutsche Institut für Ernährungsforschung (DIfE) und das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) an der EPIC-Studie teil. Im Folgenden werden Ergebnisse des DIfE, DKFZ und IARC (International Agency for Research on Cancer) der letzten Jahre dargestellt. Anhand dieser Daten können

die in Teil 1 dieser Artikelserie gegebenen Ernährungsempfehlungen besser erklärt, eingeschätzt und diskutiert werden. Die Darstellung befasst sich hauptsächlich mit den EPIC-Studien-Ergebnissen der letzten Jahre, nimmt zum Teil jedoch auch Bezug auf weitere Studien.

### Diabetes mellitus

Die Relevanz der folgenden Ergebnisse wird umso deutlicher, wenn man die Zahlen der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) betrachtet: Bereits 6 Millionen Deutsche waren 2006 an Typ-2-

Diabetes erkrankt, 2010 werden es ca. 10 Millionen sein.

*Das Risiko für Typ-2-Diabetes ist um 70% niedriger, wenn viel frisches Obst und gleichzeitig wenig Fleisch, Hülsenfrüchte, helles Brot, Bier sowie kalorienreiche Erfrischungsgetränke konsumiert wird.*

Dieser Zusammenhang war unabhängig von Parametern wie Gewicht (BMI), Energieaufnahme, Freizeitaktivitäten, Raucherstatus, Bildungsstand, Alter und

Geschlecht. Bei einer solchen Ernährungs-konstellation wurden Biomarker festgestellt, die auf eine Risikosenkung hinweisen: hohe Werte von HDL-Cholesterin und Adiponektin sowie niedrige HbA1c- und CRP-Konzentrationen [1].

Bei einer unausgewogenen Ernährung mit hoher glykämischer Last (Weißmehlprodukte, Zucker, Kartoffeln u.a. stärkehaltige Wurzelnfrüchte) erhöht sich das Risiko für das metabolische Syndrom und somit für kardiovaskuläre Erkrankungen sowie Diabetes [2–4]. Die potenzielle Risikosenkung für Diabetes durch die Ernährung wird auf 25–40% geschätzt, ähnlich wie sie auch mit der medikamentösen Therapie (31% mit Metformin) erzielt wird [1–6].

Mit einer bereits moderaten Gewichtsreduktion von 7% (über Sport – 150 Minuten pro Woche – und Energiezufuhranpassung) erreicht man eine wesentlich deutlichere Risikosenkung um 58% [6]. Studien mit anderer medikamentöser Therapie (Troglitazone), die höhere Erfolgsraten in Aussicht gestellt hatten, wurden aufgrund der Lebertoxizität des Medikaments abgebrochen [7].

*Besonders die Gewichtszunahme im jungen Erwachsenenalter ist mit erhöhtem Diabetesrisiko assoziiert.*

Aus Ergebnissen der Untersuchungen des DIfE wurde, ausgehend vom Normalgewicht, bei einer Gewichtszunahme von nur 2–3 kg im Alter zwischen 25 und 40 Jahren bei Frauen und Männern ein um ca. 25% erhöhtes Typ-2-Diabetes-Risiko festgestellt. Wenn die Gewichtszunahme mehr als 12 kg betrug, erhöhte sich das Diabetesrisiko bei Männern um das 1,5-fache und bei Frauen sogar um das 4,3-fache. Fand die Gewichtszunahme erst zwischen dem 40. und 55. Lebensjahr statt, erhöhte sich das Risiko noch deutlich, mit 11–13% jedoch wesentlich geringer.

Eine weitere wichtige Erkenntnis ist, dass das einmal im Alter zwischen 25–40 Jahren erworbene Übergewicht das Diabetesrisiko im späten Erwachsenenalter erhöht, auch wenn es dann zu keiner weiteren Gewichtszunahme mehr kommt. Ferner führt die frühere Gewichtszunahme zu einem früheren Einsetzen der Erkrankung um drei bis fünf Jahre [8].

Es ist bereits länger bekannt, dass der reichliche Verzehr von Ballaststoffen aus Getreideprodukten das Typ-2-Diabetes-

Risiko senkt. Aus Daten der EPIC-Studie und dort untersuchten Genpolymorphismen erkannte man nun, dass ein Unterschied im Erbgut darüber bestimmen kann, ob Vollkornprodukte das Risiko senken. Eine Mutation im Gen TCF7L2 zu einer CC-Variante zeigte bei mehr als 50% der Probanden ein Benefit. Pro 50 g eines Vollkornproduktes (z.B. eine Scheibe Vollkornbrot) sank das Diabetesrisiko bei dieser Genvariante um 14%. Bei Menschen mit der T-Variante sah man keinen Benefit durch Vollkornprodukte hinsichtlich des Diabetesrisikos. Diese Genvariante hat zudem ein um 51% höheres Diabetesrisiko [9]. Die generelle Empfehlung, mehr Vollkornprodukte zu verzehren, bleibt dennoch nach wie vor allgemein bestehen, denn dies hat viele weitere gesundheitsförderliche Aspekte.

Eine weitere Genvariante erhöht das Typ-2-Diabetes-Risiko um bis zu 25%. Diese Variante des Gens KCNJ11 E23K wurde bei Menschen der Region Berlin/Brandenburg festgestellt. Sie beeinflusst sowohl die Insulinausschüttung als auch die Insulinempfindlichkeit negativ [10]. Untersuchungen an europäischen und amerikanischen Bevölkerungsgruppen hatten bereits einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der 23K-Genvariante und einem erhöhten Typ-2-Diabetes-Risiko gezeigt. Die Stoffwechselstudie Metabolisches Syndrom Berlin Potsdam (MeSyBePo) wird am DIfE mit 2.000 Teilnehmern durchgeführt (Infos unter [www.dife.de/de/aktuelles/mesy-bepo.php](http://www.dife.de/de/aktuelles/mesy-bepo.php)).

Wissenschaftler des DIfE entwickelten auf der Grundlage einer großen Datenbasis als Screening-Werkzeug den Deutschen Diabetes-Risiko-Score, der außerhalb der klinischen Praxis anwendbar ist. Er ist unter [www.dife.de](http://www.dife.de) (unter Publikationen: „Deutscher Diabetes Risikotest“) verfügbar und soll helfen, deutschlandweit mehr Menschen mit einem hohen Diabetesrisiko oder einem unentdeckten Diabetes zu identifizieren.

Der Test basiert auf den Daten der Potsdamer EPIC-Kohorte mit 15.438 weiblichen und 9.729 männlichen Teilnehmern. Innerhalb der Studienpopulation erkrankten während der Beobachtungszeit 849 Personen an Typ-2-Diabetes. Eine wissenschaftliche Überprüfung des Tests in drei weiteren unabhängigen deutschen Studienpopulationen bestätigte die relevanten Ergebnisse. Trotz des Hinweises auf einen Formelfehler und verglichen mit

einem weiteren finnischen Test scheint dieser Risikoscore ein gutes Screening zu ermöglichen [11].

## Darmkrebs

Der häufige Verzehr von rotem Fleisch (Schweine-, Rind-, Kalb- und Lammfleisch) oder Fleischprodukten steigert das Darmkrebsrisiko.

*Das Darmkrebsrisiko steigt pro 100 g täglich verzehrtem rotem Fleisch durchschnittlich um 49% und pro 100 g Wurst täglich sogar durchschnittlich um 70% [12].*

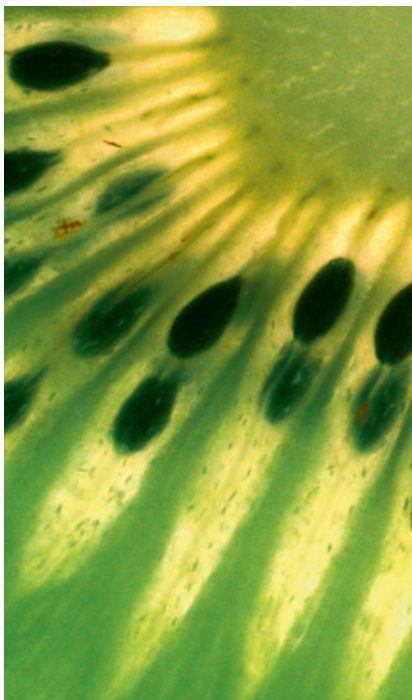
Andere Wissenschaftler sehen ein Risiko nur bei verarbeitetem Fleisch (siehe Kommentar bei Norat et al. 2005 [12]). Weißes Fleisch (Geflügel) zeigt keine Risikoerhöhung in diesem Bereich. Der Konsum von Fisch statt Fleisch scheint das Risiko sogar zu senken; pro 100 g Fisch pro Tag halbierte sich das Darmkrebsrisiko [51].

Einflüsse, die das Erkrankungsrisiko potenziell beeinflussen, wie Rauchen, Alkoholkonsum, Körpergewicht, Geschlecht oder körperliche Aktivität, wurden in dieser Studie berücksichtigt (Adjustierung der Störfaktoren). Die schützende Wirkung durch Fischverzehr wird mit den darin enthaltenen Omega-3-Fettsäuren in Zusammenhang gebracht [12].

Die Ursache der Risikosteigerung durch rotes Fleisch ist nicht genau bekannt. Man diskutiert, ob es der höhere Eisengehalt im roten Fleisch und die darüber entstehenden N-Nitroso-Verbindungen (ATNC=apparent total N-nitroso compounds) sein könnten. Rotes Fleisch könnte über den erhöhten Eisengehalt die Zellproliferation, die Lipidperoxidation sowie die Zytotoxizität in der Darmmucosa steigern [51–52].

In der Nurses' Health Study konnte allerdings bei der Pathogenese des kolorektalen Karzinoms kein Zusammenhang zum Eisengehalt festgestellt werden. Selbst bei Frauen mit der HFE-Genmutation und einem gestörten Eisenstoffwechsel (hereditäre Hämochromatose) bestand kein erhöhtes Risiko für kolorektales Karzinom [13].

Bei Ratten stellte man hingegen durch eine hohe hämisenhaltige Kost mit rotem Fleisch einen 8-fachen Anstieg der Zytotoxizität und einen 2-fachen Anstieg



der Zellproliferation in der Darmschleimhaut fest. Diese Effekte konnten durch Spinat und Chlorophyll gehemmt werden. Die Zytotoxizität wurde durch Spinat sogar komplett aufgehoben [14].

Sehr wahrscheinlich hängt ein relevanter Teil des Risikos von der Zubereitungsart des Fleisches ab (z.B. zu stark gebraten bzw. gegrillt) und ob gleichzeitig kompensierende sekundäre Pflanzenstoffe verzehrt werden. Die Kombination mit reichlich pflanzlichen Lebensmitteln und z.B. auch das Marinieren des Fleisches haben Vorteile [53–60].

Speziell beim Grillen mit dem zu starken Anbraten bzw. Verbrennen der Fette entstehen mehr Karzinogene wie polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Benzpyren, heterozyklische Amine und andere krebserregende Stoffe. Diese können allerdings in allen Fleischsorten entstehen. Die höchsten Konzentrationen sind enthalten, wenn eine starke Bräunung oder gar Verkohlung auftritt – auch beim weißen Fleisch!

Wenn Fleisch mit Kräutern, Ölen und Essenzen (Senf, Meerrettich etc.) mariniert wird, stellt man deutlich weniger Schadstoffe beim Grillen fest. Hier wirken sehr wahrscheinlich die sekundären Pflanzenstoffe aus der Marinade kompensierend. Beispielsweise eine Marinade aus Olivenöl, Essig, Knoblauch, Senf, Zitronensaft und Salz verringerte die heterozyklischen Amine um bis zu 99% und Gewürzkombinationen mit Knoblauch, Salbei, Thy-

mian und Oregano mindern sie bereits in niedrigen Dosen signifikant. Auch bereits geringe Konzentrationen von Senf oder Sojagewürz lassen eine deutliche Verringerung der Schadeffekte durch die polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe feststellen. Knoblauch ist unter anderem sehr wirksam gegen kanzerogene Nitrosamine [53–60].

Die Kommentare zu Norat et al. 2005 [12] im Journal des National Cancer Institute kritisieren, dass bei der Berechnung der Risiken durch rotes Fleisch die Adjustierung von Störfaktoren nicht ausreichend war. Zum einen wird vermutet, dass sozioökonomische Faktoren zu wenig berücksichtigt waren, zum anderen wird darauf hingewiesen, dass im Abstract nicht explizit dargestellt wurde, dass die Risikoerhöhung bei rotem Fleisch alleine nicht signifikant war, und diese nur in Verbindung mit verarbeitetem Fleisch signifikant wurde. Zudem wurden nicht an die bekannten Faktoren adjustiert wie Folsäure, Ballaststoffe, Energiedichte der Lebensmittel und dem Verzehr von Gemüse (v.a. grünem Gemüse). Es ist wahrscheinlich, dass nicht alleine das Chlorophyll sondern zahlreiche sekundäre Pflanzenstoffe in grünem – und sicherlich auch anderem – Gemüse sowie Obst die antikanzerogenen Effekte bewirken.

Dennoch lautet die Empfehlung, weniger rotes und vor allem kaum verarbeitetes Fleisch zu konsumieren, da viele Daten auf eine Risikoerhöhung für eine solche Ernährungsweise hinweisen (WCFR-Report). Wie mehrfach dargestellt, ist immer die gesamte Lebensmittelzusammenstellung in Kombination mit weiteren Lebensstilfaktoren entscheidend. Aktuelle Forschungen untersuchen den Zusammenhang von rotem Fleisch und gesteigerten chronisch entzündlichen Prozessen infolge eines bestimmten Glykans (Neu5Gc=N-glycolylneuraminic acid), wogegen Menschen Anti- $\alpha$ -Galactose-xenoreaktive Antikörper bilden und entzündliche Prozesse getriggert werden, wenn sie rotes Fleisch konsumieren. In Fisch und Geflügelfleisch ist das Neu5Gc kaum enthalten. Bestimmte Zusammenhänge sieht man auch zwischen Brustkrebszellen und diesen Antikörpern [15].

*Alkohol (adjustiert an andere Störfaktoren) erhöht das Darmkrebsrisiko um 21–38%.*

Bier (Hazard Ratio [HR] 1,38) erhöht das Risiko mehr als Wein (HR 1,21), dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Das höchste Risiko bestand bei einer niedrigen Folsäureaufnahme und einem Konsum von mehr als 30 g Alkohol pro Tag [16]. Ausreichend Folsäure zählt als Biomarker für einen Verzehr von ausreichend frischem Gemüse und Obst (Salate etc.; Folsäure ist hitzeempfindlich). In der Women's Health Study wurde im Zusammenhang mit der glykämischen Last ebenfalls ein signifikant erhöhtes Kolonkarzinomrisiko festgestellt. Nach Adjustierung an andere bekannte Faktoren (Obst und Gemüse, Ballaststoffe, rotes Fleisch, Fett, Folsäure, Kalzium, Vitamin D) vermutet man ein sehr hohes relatives Risiko im Vergleich zur höchsten Quantile der glykämischen Last (Relativ Risk [RR]=2,85; 95% Konfidenzintervall 1,40–5,80;  $p=0,004$ ; [17]). Metaanalysen bestätigten die Vermutungen und Zusammenhänge jedoch nicht. Man stellt fest, dass Ernährungsformen mit einer hohen glykämischen Last meist auch Defizite bei anderen Ernährungsparametern und anderen Lebensstilbereichen haben, und dass das Krebsrisiko primär von diesen abhängt (vgl. WCRF-Report; [18–19]).

*Der Verzehr ballaststoffreicher Nahrung senkt das Risiko für Darmkrebs hoch signifikant um 40% im Vergleich der höchsten zur niedrigsten Quantile.*

Mögliche Störfaktoren (Kofaktoren) wurden adjustiert, z.B. Folsäure, Konsum von rotem und verarbeitetem Fleisch, Rauchen, Alkohol, körperliche Aktivität [20–21]. Neue Forschungen stellten einen Zusammenhang der Krebs hemmenden Effekte von Ballaststoffen mit Pektinen aus Obst und Gemüse her. Der Ballaststoff Pektin bindet Eiweiße wie das Galektin 3, das bei allen Stadien der Krebsentwicklung eine Rolle spielt. Eine ähnliche Schutzwirkung wird auch den  $\beta$ -Glukanen zugeschrieben, die als lösliche Ballaststoffe in Getreide enthalten sind. Diese Ergebnisse liefern eine der Erklärungen für die Schutzeffekte der Ballaststoffe bei Magen- und Darmkrebs [22].

Ein großer Taillen-Hüftumfangs-Quotient (WHR) und eine große Körperlänge sind sowohl bei Frauen als auch bei Männern mit einem hoch signifikant erhöhten Darmkrebsrisiko verbunden.



Der Vergleich der niedrigsten zur höchsten Quantile zeigt für Männer ein um 51% und für Frauen um 52% höheres Kolonkarzinomrisiko (Männer: niedrigste WHR<0,89 zu höchster WHR=0,99; Frauen WHR<0,73 zu WHR>0,85).

Ein großer Body-Mass-Index (BMI) korreliert nur bei Männern signifikant mit einem um 55% erhöhten Dickdarmkrebsrisiko (BMI<23,6 im Vergleich zu BMI>29,4). Bei Frauen wurde zwischen den Gruppen mit höchstem und niedrigstem BMI nur eine Risikoerhöhung um maximal 6% verzeichnet.

Auch die Körperlänge korreliert bei Männern und Frauen relativ stark mit dem Risiko. Bei Frauen, die größer waren als 167,5 cm, war im Vergleich zu Frauen unter 156,0 cm das Darmkrebsrisiko um 79% erhöht. Bei den teilnehmenden Männern mit der größten Körperlänge (=180,5 cm) war das Risiko verglichen mit der kleinsten unter 168 cm um 40% höher.

Die Ergebnisse, dass der BMI bei Frauen nicht das Darmkrebsrisiko widerspiegelt, unterstützen die Hypothese, dass besonders die Bauchfettmenge für die Dickdarmkrebsentstehung entscheidend ist. Frauen haben in der Regel eine andere Körperfettverteilung als Männer. Wahrscheinlich sind mit dem Übergewicht verbundene Faktoren wie metabolisches Syndrom mit Insulinresistenz und weitere Mediatoren wie das Leptin und das Adiponektin an den Risiken beteiligt.

Die zugrunde liegenden Ergebnisse basieren auf 368.277 EPIC-Studienteilnehmern, von denen nach einer 6-jährigen Nachbeobachtungszeit 984 Teilnehmer an Dickdarm- und 586 an Mastdarmkrebs erkrankten [23–24].

## Brustkrebs

Speziell auch für Brustkrebs stellt das Übergewicht (Fettleibigkeit) und eine damit verbundene ungünstige Stoffwechsel- und Hormonlage ein signifikantes Risiko dar.

*Das Brustkrebsrisiko ist von Körperfett und Übergewicht (BMI) ebenso wie vom Konsum von tierischen Fetten abhängig [25–29]*

Wenn 35 g gesättigte Fette aus Lebensmitteln tierischer Herkunft täglich konsumiert werden, ist das Brustkrebsrisiko

doppelt so hoch verglichen mit nur 10 g oder weniger der gesättigten Fette pro Tag. Zu einer hohen glykämischen Last in der Ernährung scheint keine Korrelation vorzuliegen [27].

Das Risiko ist bei der Gewichtszunahme postmenopausaler Frauen ohne Hormonersatztherapie (HRT) signifikant um 8% pro 5 kg Gewichtszunahme erhöht. Bei einer Gewichtszunahme von 15–20 kg erhöhte sich das Risiko im Mittel sogar um 50% (RR 1,50; 95% Konfidenzintervall 1,06–2,13). Prämenopausal waren die Ergebnisse nicht signifikant.

Frauen mit HRT sind unabhängig davon mit höherem Brustkrebsrisiko belastet. Das Fettgewebe als endokrines Organ hat über das metabolische Syndrom und die Insulinresistenz per se risikosteigernde Effekte [61–66].

Bei einem bestimmten Ernährungsmuster kann das Brustkrebsrisiko bis zu 2-fach erhöht sein (HR 2,00; 95% Konfidenzintervall 1,30–3,09), und zwar unabhängig von einer Hormonersatztherapie, vom Übergewicht (BMI) oder dem Menopausestatus. Dies war dann der Fall, wenn in einer 6-Jahres-Spanne der tägliche Energieanteil der Nahrung zu mehr als 42% aus Fetten erfolgte (erhöhter Verzehr von Butter, Margarine, verarbeitetem Fleisch und Fisch sowie geringer Brot- und Fruchtsaftkonsum) [28].

Bereits mehrere in den 1980er-Jahren durchgeführte Studien und Tierversuche ließen einen Zusammenhang zwischen einer erhöhten Fettaufnahme, der Aufnahme gesättigter Fettsäuren und dem Brustkrebsrisiko vermuten.

Aus den Daten der EPIC-Studie mit 15.351 Teilnehmern in Deutschland (Potsdam) ließ sich weder ein positiver noch ein negativer Einfluss von ungesättigten oder gesättigten Fettsäuren auf das Brustkrebsrisiko erkennen und die Risikobeziehung war unabhängig vom Körpergewicht. Alleine die erhöhte Fettaufnahme schien entscheidend. Ebenso bestand kein signifikanter Zusammenhang mit dem Zeitpunkt vor oder in der Menopause oder mit einer Hormonersatztherapie. In anderen Studienpopulationen der EPIC-Studie anderer Länder bestand allerdings ein Zusammenhang zwischen dem Brustkrebsrisiko und der Gewichtszunahme sowie dem BMI, doch dies war nur bei postmenopausalen Frauen für das Risiko entscheidend. Erst nach der Menopause wurde dieser Zusammenhang deutlich und hoch signifi-

kant. Diese Daten resultierten im Verlauf von etwa sechs Jahren aus sechs bzw. neun Ländern, wo insgesamt 73.542 Frauen prämenopausal und 103.344 Frauen postmenopausal untersucht wurden [25–29].

Ob ein relevanter Risikounterschied zwischen gesättigten und ungesättigten Fettsäuren besteht, bleibt unklar und in weiteren Untersuchungen zu evaluieren. In einem nun über ca. neun Jahre erfolgten Follow-up der EPIC-Studie bei 319.826 Frauen, wovon 7.119 Brustkrebs entwickelten, zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit gesättigten Fetten (HR 1,13; 95% Konfidenzintervall 1,00–1,27; p Trend=0,038) mit einem Risikoanstieg um 20%, bei ungesättigten Fetten sah man jedoch keinen signifikanten Zusammenhang. Diese Zusammenhänge wurden mehr bei postmenopausalen Frauen gesehen, die nie Hormonersatztherapien hatten [29].

Für Brustkrebs zeigten sich bisher sowohl für Gemüse als auch Obst keine signifikanten risikosenkenden Zusammenhänge [20, 25–27].

*Bereits 10 g Alkohol pro Tag, sowohl über kurze Zeit als auch längerfristig konsumiert, erhöht die Inzidenz für Brustkrebs (allerdings nicht so ausgeprägt wie für Darmkrebs).*

Einflüsse (Kofaktoren) wie Übergewicht und Hormontherapie oder auch Folsäureversorgung wurden berücksichtigt [30].

## Lungenkrebs

Reichlicher Verzehr von Obst senkt wahrscheinlich das Risiko von Lungenkrebs, allerdings erschweren die multifaktoriellen Zusammenhänge deutlichere Ergebnisse. Für Gemüse zeigten sich keine signifikanten Korrelationen [20, 31].

Anmerkung über die EPIC-Daten hinaus: Untersuchungen zeigen, dass auch sekundäre Pflanzenstoffe, die mehr im Gemüse vorkommen (z.B. Lycopin aus Tomaten) auf Lungenkrebszellen antiproliferativ wirken und die Apoptosis dieser Zellen fördern. Beobachtungen an Menschen ließen solche Zusammenhänge immer vermuten. In einer Studie an Fretchen wurden pathogenetische Zusammenhänge über die Modulation von IGF-I/IGFBP-3 gemessen [32].

## Magenkrebs

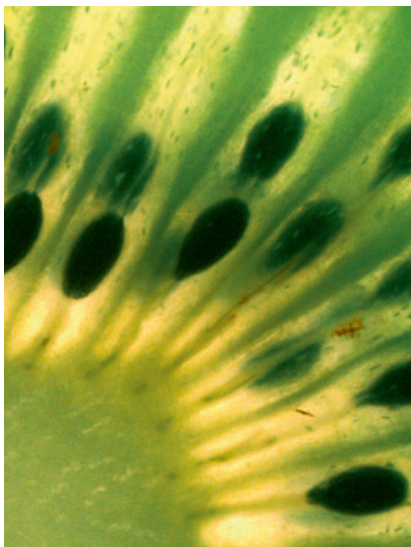
Der Konsum von Gemüse, speziell von Zwiebeln und Knoblauch, senkt wahrscheinlich das Magenkrebsrisiko. Während weder für das Gesamtgemüse noch für spezielle Gemüsesorten Korrelationen zum diffusen Magenkrebs gesehen wurden, war für den intestinalen, abgegrenzten Magenkrebs eine mögliche Risikosenkung durch die gesamte Gemüsezufuhr (pro 100 g 44% Reduktion) und durch Zwiebel und Knoblauch im Speziellen (pro 10 g 30% Reduktion) zu sehen. Für Zitrusfrüchte konnte auch ein risikomindernder Zusammenhang festgestellt werden (pro 100 g 23%), der jedoch nicht signifikant war.

Rotes Fleisch erhöht das Risiko von Magenkrebs in Verbindung mit Helicobacter pylori-Infektionen. Von 521.457 Teilnehmern entwickelten 330 innerhalb von 6,5 Jahren Magenkrebs [31, 31a].

*Die Ballaststoffaufnahme aus Getreideprodukten, jedoch nicht aus Obst und Gemüse, senkt das Magenkrebsrisiko um über 30%, für diffusen Magenkrebs sogar annähernd um 57% [33].*

## Krebs des oberen Verdauungstraktes

Der tägliche Konsum von Obst und Gemüse reduziert das Risiko für Mund-, Rachen-, Kehlkopf- oder Speiseröhrenkrebs. Bei Männern wurde eine Reduktion um 12%, bei Frauen um 4% gesehen. Der Unterschied liegt wahrscheinlich daran,



dass Frauen verglichen mit Männern bereits mehr Obst und Gemüse konsumieren und dass bei einer Verzehrmenge von 300 g ein Schwellenwert erreicht wurde, ab dem für diese Krebsarten (betont diese!) vermutlich keine weitere signifikante Risikosenkung allein durch Konsum von Obst und Gemüse zu erreichen ist. Alkohol- und Zigarettenkonsum sind die wesentlichen Risikofaktoren.

Trotz der gering scheinenden Prozentzahlen sind die damit erzielbaren Absolutzahlen von großer Bedeutung. Weltweit erkranken ca. 412.000 Menschen neu an Speiseröhrenkrebs, 390.000 an Mund- und Rachenkrebs und 160.000 an Kehlkopfkrebs (zusammen sind dies 11% aller Krebsneuerkrankungen [34]).

## Nierenkrebs

Stark übergewichtige Frauen (BMI 30) haben unabhängig von der Körperfettverteilung ein um 68% erhöhtes Nierenkrebsrisiko. Bei adipösen Männern ist das Risiko nicht in dieser Form signifikant erhöht, bei ihnen ist die Körperfettverteilung insbesondere beim Bauchumfang Risiko steigernd [35].

*Bluthochdruck erhöht das Nierenkrebsrisiko um das 2- bis 3-Fache.*

Menschen mit systolischem Blutdruck über 160 mmHg haben im Vergleich zu Menschen mit normalen oder niedrigen Blutdruckwerten ein 2,48-fach erhöhtes Nierenkrebsrisiko. Bei einem diastolischen Blutdruck von über 100 mmHg wurde ein um das 2,34-fach erhöhtes Risiko festgestellt, verglichen mit Werten von unter 80 mmHg.

Das höchste Risiko zeigten die Teilnehmer, die trotz angegebener Medikamententherapie hohe Blutdruckwerte hatten. Wenn bei diesen Patienten der diastolische Wert über 100 mmHg lag, verzeichnete man ein über 300% erhöhtes Nierenkrebsrisiko im Vergleich zu Personen mit diastolischen Werten unter 90 mmHg (ohne Behandlung). Patienten, deren Blutdruck medikamentös gut eingestellt war, hatten kein signifikant erhöhtes Erkrankungsrisiko [36].

## Ovarialkrebs

Es gibt erste Hinweise, dass der Verzehr von viel Knoblauch und Zwiebeln das Ovarialkrebsrisiko verringern kann. Die absolu-

te Aufnahme von Obst und Gemüse zeigt keine Korrelation zu einem verringerten Risiko. Wahrscheinlich benötigt es hier einer höheren Dosis-Wirkungs-Beziehung mit speziellen Gruppen von sekundären Pflanzenstoffen, die leichter über Allium-Gemüse wie Knoblauch, Zwiebeln, Lauch und Schnittlauch zu erreichen ist. In solchem Gemüse sind besonders viele bioaktive Substanzen enthalten, die über ihre organischen Schwefelverbindungen sowohl antibakterielle als auch antikanzerogene Wirkung haben.

Es ist zu vermuten, dass auch andere sekundäre Pflanzenstoffe, deren antikanzerogene Wirkungen bekannt sind, bei adäquater Dosis mehr Schutzeffekte entfalten. Dies wird ebenso auf andere Krebsarten zutreffen, bei denen in den Studien keine Zusammenhänge erkennbar waren. Hier ist der bei Weitem größte Anteil der Bevölkerung beim täglichen Konsum vermutlich viel zu weit von der täglich erforderlichen Obst- und Gemüsemenge entfernt. Es sind weitere Langzeitstudien insbesondere mit einer gezielten Intervention notwendig [37].

## Prostatakrebs

Für das Prostatakrebsrisiko konnte bisher in der EPIC-Studie keine signifikante Korrelation im Zusammenhang mit dem Konsum von Fett und rotem Fleisch oder Fisch, Gemüse oder Obst festgestellt werden [20, 38]. Es gibt jedoch zahlreiche Hinweise aus anderen Forschungsergebnissen, die zeigen, dass eine Risikosenkung insbesondere durch Karotinoide (wie Lycopin) im Gesamtkomplex der Tomate oder in Tomatenprodukten ebenso wie bei der Kalorienrestriktion auftritt [39].

Eine neue Studie zeigt, dass ein Ketosamin (FruHis), das zusammen mit Lycopin besonders in Tomaten vorkommt, die Tumorgenese hemmt. Der synergistische Effekt beider Stoffe scheint dabei entscheidend. Trotz Prostatakrebs induzierender Hormone sieht man unter Gabe konzentrierter Tomatenprodukte (Tomatenpulver oder -paste) plus FruHis jeweils eine sehr deutliche Reduktion (bis zu 82%) der Prostatakrebssterberate bei Ratten [40]. FruHis und Lycopin blocken bekanntermaßen die oxidativen DNA-Angriffe. Solche potenten Antioxidanzien entfalten immer im Verbund und im natürlichen Komplex wesentlich höhere

Effekte über das synergistische Zusammenwirken. Sie sind nicht nur antioxidativ und antikanzerogen, sondern auch antiinflammatorisch, und sie haben viele weitere schützende Wirkungen.

Isolierte einzelne Substanzen hingegen wirken oft nicht ausreichend. Dies zeigten beispielsweise Untersuchungen mit Lycopin gegen Prostatakrebs. Isoliert hemmte es die Karzinogenese mit 9% nicht signifikant, im Vergleich zu Tomatenpulver, das sie mit 26% signifikant senkte.

Neben dem Tomatenpulver führte auch die Energierestriktion mit 32% signifikant zu weniger Erkrankungen [41]. Alle Früchte enthalten hunderte bis tausende synergistisch zusammenwirkende sekundäre Pflanzenstoffe. Nach Verzehr von Tomatenprodukten akkumulieren z.B. im Prostatagewebe  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\zeta$ -Karatinoide, Phytofluene oder Phytoene [42–43]. Weitere Forschungen stellen immer weitere solche bedeutenden Bioaktivstoffe fest [44].

*Allgemeine Anmerkung: Bei allen Untersuchungen sollten immer auch die Dosis-Wirkungs-Beziehung und die Kinetik untersucht werden.*

Die Bioverfügbarkeit, z.B. in Form der Zubereitung sowie auch der Resorption durch die Darmverhältnisse, spielt eine wichtige Rolle. Ergebnisse zu mangelnden Wirkungen isolierter Substanzen gibt es zahlreich, dennoch werden immer wieder auch für einzelne Substanzen Wirkungen festgestellt. So auch im Falle des Lycopin: Wurde es isoliert, jedoch in Kombination mit Vitamin E (beide 5 mg/kg Körpergewicht) gegeben, führte dies zu einer signifikanten Senkung des Prostatakrebsrisikos um 73% (beide Stoffe alleine zeigten keinen Schutz [45–46]). Bei der Gabe isolierter höher dosierter Mikronährstoffe müssen jedoch potenzielle Risiken (quasi therapeutische Nebenwirkungen) beachtet werden, die man bei der Gabe im natürlichen Komplex der Früchte nicht beobachtet.

## Weitere Grundlagen zu den Ergebnissen der EPIC-Studie und Resümee

Die Abschätzung der Risikosenkung für Krebs durch die Ernährung ist sehr schwierig, und Forschungsergebnisse divergieren. Das liegt zum einen an der komplexen Interaktion von multiplen pathogenetischen Faktoren, zum anderen

an den vielfältigen Schutzmechanismen. Grob geschätzt ergibt sich für bestimmte Krebserkrankungen ein Potenzial von 30–45% Risikosenkung im Zusammenhang mit der Ernährung.

Laut einem Expertenbericht der WHO von 2003 lassen sich insgesamt ca. 30% der Krebserkrankungen in industrialisierten Ländern durch die Ernährung erklären. Allerdings sind bis heute nur wenige eindeutige Zusammenhänge zwischen der Ernährung und dem Risiko der Krebsentstehung bekannt. Die Vielzahl ursächlicher Faktoren und Variablen erschweren die Untersuchungen, sodass bei fehlender Korrelation eine tatsächliche Wirkung nicht ausgeschlossen werden kann.

Auch wenn es aufgrund der biologischen Gegebenheiten immer schwierig sein wird, die Reduktion der Krebserkrankungen in engen Zusammenhang mit bestimmten Ernährungsfaktoren zu bringen, so gibt es dennoch mit der Ernährung zusammenhängende Faktoren, von denen man sicher sagen kann, dass sie die Entstehung von Krebs begünstigen.

Ein hoher Alkoholkonsum sowie ein hoher Konsum von verarbeiteten Fleischprodukten, zu stark gebratenem Fleisch, auch bestimmter Formen von gesalzener und fermentiertem Fisch und mit Schimmelpilz belasteten Getreideprodukten sind eindeutig nachgewiesene Risikofaktoren. Hinzu kommt der Risikofaktor Überernährung. Schätzungen zufolge können in Europa rund 3,4% aller Krebserkrankungen bei Männern und 6,4% aller Malignome bei Frauen allein auf Übergewicht und Fettleibigkeit zurückgeführt werden [92].

*Übergewicht und Bewegungsmangel stellen sich auch für die Krebserkrankungen als hoch signifikante Risikosteigerung heraus. Zusätzlich spielt es eine Rolle, dass die zu Übergewicht führenden Ernährungsformen verschiedene Stoffwechselprozesse negativ verändern, sodass sie auf fast alle „Zivilisationserkrankungen“ negative Auswirkungen haben und somit bei der Entstehung fast aller Krebserkrankungen beteiligt sind.*

Die Zwischenauswertung der noch laufenden, jedoch bald beendeten EPIC-Studie belegt die sehr hohe Relevanz und Korrelation der Zufuhr von Lebensmit-

tel pflanzlicher Herkunft zur Reduktion von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Typ-2-Diabetes und verschiedenen anderen Zivilisationsleiden wie einigen Krebserkrankungen. Es gibt Hinweise auf eine Risikominderung für bestimmte Krebsformen hauptsächlich des Magen-Darm-Trakts sowie – verglichen damit im geringeren Ausmaß – der Atmungsorgane, Blase, Nieren und Eierstöcke durch reichlichen Konsum von Obst und Gemüse sowie Vollkorngetreide.

Bisher lieferte die EPIC-Studie keinen Nachweis für einen signifikanten Einfluss von Obst und Gemüse auf das Risiko für hormonabhängige Krebserkrankungen wie Brustkrebs und Prostatakarzinom. Zum Teil sind jedoch tendenziell risikomindernde Effekte zu erkennen. Weitere Studien zeigen auch für diese Bereiche antikanzerogene Effekte durch Bioaktivstoffe aus Lebensmitteln pflanzlicher Herkunft, und biochemische Untersuchungen belegen die Wirkungen in vitro. Um die Signifikanz beim Menschen in vivo festzustellen, braucht es komplexere Untersuchungen mit längerer Beobachtungszeit und der Berücksichtigung vieler interagierender Faktoren. Eine Wirkung beim Menschen auch für diese Bereiche liegt nahe, da sekundäre Pflanzenstoffe auf den Hormonstatus wie auf den Gesamtstoffwechsel Einflüsse haben, die synergistisch mit weiteren Maßnahmen risikomindernde Effekte entfalten (Isoflavone, Phytoöstrogene etc.; [47]). Die Wirkung ist jedoch, wie mehrfach betont, nicht auf die aus den Pflanzen isolierten einzelnen Substanzen (Phytoöstrogene etc.) zu übertragen. Zu vermuten ist, dass diverse Belastungen für viele Menschen so stark zugenommen haben und die Vermarktungswege der Lebensmittel die Qualität so beeinträchtigen (Unreife), dass wesentlich mehr Obst und Gemüse konsumiert werden müsste (neun bis zehn Portionen täglich), damit überhaupt ein signifikanter Effekt bei der Risikominderung von Krebserkrankungen entstehen kann. Diese Mengen erreicht kaum ein Studienteilnehmer. Zudem mangelt es gleichzeitig extrem an körperlicher Aktivität. Ausreichende Bewegung ist schließlich einer der effektivsten Faktoren zur Verbesserung der Kalorienbilanz und für die Vermeidung von Übergewicht (übermäßigem Körperfett). Es gibt sehr viele signifikante Hinweise, dass ausreichende körperliche Bewegung damit ein entscheidender Faktor zur Risikominderung

bei diversen Krebserkrankungen ist (besonders bei Brustkrebs). Es ist dabei festzustellen, dass die ausreichende physische Aktivität auch beim Normalgewichtigen das Risiko für bestimmte Krebserkrankungen senkt.

Das Fettgewebe lässt sich als Organ mit endokrinen Funktionen verstehen [48–50] und ausreichend Bewegung sowie die Vermeidung von zu hohem Körperfettanteil sind wichtig, den Hormonhaushalt zu steuern. Der aerobe Sport reduziert beispielsweise den IGF-I (insulin-like growth factor-I) und IGFBP-3 hoch signifikant [63].

Diese Faktoren spielen bei der Reduktion von Risiken sowie der Stärkung des Immunsystems eine sehr wichtige Rolle. Bei intensivem Sport (Leistungssport) wird das Immunsystem eher geschwächt, bei Gesundheitssport hingegen gestärkt. Wo die Schutzeffekte des Sports die Belastungen durch vermehrten oxidativen Stress infolge von Sport überwiegen, ist dosisabhängig und muss in gezielten Untersuchungen festgestellt werden [86a].

Das Vermeiden von zu hohem Körperfettanteil (der BMI sollte zwischen 21–23 liegen, gemessen an echtem Fettanteil im Verhältnis zur Muskelmasse) reduziert das Risiko (mit z.T. Geschlechterunterschieden) für Brust-, Darm-, Speiseröhren- und Nierenkrebs sowie

wahrscheinlich auch Gallenblasen-, Leber-, Pankreas- und Lungenkrebs. Übergewicht per se ist insbesondere als Risikofaktor für Brust- und Dickdarmkrebs bekannt, wenn auch eine Ernährung mit ungünstiger glykämischer Last und Hyperinsulinämie besteht [47, 61–67].

Die signifikant höhere Inzidenz für Krebserkrankungen im Zusammenhang mit dem metabolischen Syndrom und dem Typ-2-Diabetes hat ihren pathogenetischen Mechanismus in der Fettleibigkeit und der Sekretion von bestimmten Zytokinen aus dem Fettgewebe, in der permanenten postprandialen Hyperglykämie, dem Hyperinsulinismus, der Insulinresistenz, Aromataseresistenz, Produktion von Adipokinen, den Wachstumsfaktoren wie Proinsulin und dem „insulin-like growth factor-I“; ferner in dem oxidativen Stress mit vermehrtem Anfall von freien Radikalen (vermehrte DNA-Brüche), in der Angiogenese sowie in der chronischen Entzündung (oft als „silent inflammation“) speziell durch die inflammatorischen Zytokine [68–72].

Gerade der oxidative Stress ist ein starker kanzerogener Faktor, und z.B. bei Brustkrebs war der „mitogene insulin-like growth factor“ (IGF) signifikant mit einer größeren Inzidenz, einem schnelleren Tumorwachstum mit Metastasierung sowie einer schwierigeren Therapierbarkeit verbunden [73–74].

Die Defizite bei der Ernährung und bei der körperlichen Aktivität wirken hier negativ über nachteilige Stoffwechsellustände und Immunreaktionen zusammen und steigern das Krebsrisiko synergistisch. Die Forschungen belegen dies sehr vielfältig ([75–91]; hunderte weitere Studien siehe: WCRF-Report 2007).

Weniger Fleisch sollte nicht nur zur Reduktion von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, sondern auch zur Krebsrisikosenkung konsumiert werden. Es empfiehlt sich, nicht mehr als 30–90 g Fleisch pro Tag zu essen. Vor allem die Reduktion der tierischen Fette aus Fleisch und Milchprodukten ist ratsam, da diese über die Arachidonsäure inflammatorische Prozesse verstärken. Besser ist Fisch, da die Omega-3-Fettsäuren (vor allem EPA und DHA) sich positiv auswirken. Der Verzehr von Fisch senkte z.B. das Darmkrebsrisiko [12]. *fb*

#### Experten gesucht

Das Institut für transkulturelle Gesundheitswissenschaften der Viadrina Universität plant die Durchführung einer großen internationalen Studie, die verschiedenen Gesundheitsförderungsmaßnahmen durch Sport- und Ernährung-coaching vergleicht. Bei Interesse können Sie als Experte möglicherweise an dieser Studie beteiligt werden. Ich freue mich über alle Anfragen und Beiträge (drseebauer@intrag.info).

#### Quellen

**WCRF-Report:** World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research: Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC: AICR 2007, ISBN: 978-0-9722522-2-5

**EPIC-Daten:** Zahlreiche internationale Publikationen. Für Deutschland: Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIfE) und Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ); International: IARC (International Agency on Research of Cancer, Lyon, Frankreich)

**Weitere Studien und Deklarationen von Fachorganisationen**

#### Dr. med. Werner Seebauer

Institut für transkulturelle Gesundheitswissenschaften  
Leiter der Präventionsmedizin



Europauniversität  
Viadrina

drseebauer@intrag.info

## Literatur

- [1] Heidemann C, Hoffmann K, Spranger J et al. A dietary pattern protective against type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study cohort. *Diabetologia* 2005;48(6):1126-34
- [2] Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001;345:790-7
- [3] Liu S, Willett WC, Stampfer MJ et al. A prospective study of dietary glycaemic load, carbohydrate intake, and risk of coronary heart disease in US women. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1455-61
- [4] McKeown NM, Meigs JB, Liu S et al. Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes Care* 2004;27:538-46
- [5] Chiasson JL, Josse RG, Gomis R et al. STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072-7
- [6] Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403
- [7] Knowler WC, Hamman RF, Edelstein SL et al. Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes* 2005;54(4):1150-6
- [8] Schienkiewitz A, Schulze MB, Hoffmann K et al. Body mass index history and risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Am J Clin Nutr* 2006;84(2):427-33
- [9] Fisher E, Boeing H, Fritsche A et al. Whole-grain consumption and transcription factor-7-like 2 (TCF7L2) rs7903146: gene-diet interaction in modulating type 2 diabetes risk. *Br J Nutr* 2008;117:1-4
- [10] Fischer A, Fisher E, Möhlig M et al. KCNJ11 E23K affects Diabetes Risk and is associated with the Disposition Index. Results of two independent German cohorts. *Diabetes Care* 2008;31:87-89
- [11] Schulze MB, Hoffmann K, Boeing H et al. An accurate risk score based on anthropometric, dietary, and lifestyle factors to predict the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(3):510-5. Comment: *Diabetes Care* 2007;30(8):e87; author reply e88. Comment: *Diabetes Care* 2007;30(8):e89; author reply e90
- [12] Norat T, Bingham S, Ferrari P et al. Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(12):906-16. Comment: *J Natl Cancer Inst* 2005;97(23):1787-8; author reply 1788-9



- [13] Chan AT, Ma J, Tranah GJ et al. Hemochromatosis gene mutations, body iron stores, dietary iron, and risk of colorectal adenoma in women. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:917–26
- [14] de Vogel J, Jonker-Termont DS, van Lieshout EM et al. Green vegetables, red meat, and colon cancer: chlorophyll prevents the cytotoxic and hyperproliferative effects of haem in rat colon. *Carcinogenesis* 2005;26:387–93
- [15] Tangvoranuntakul P, Gagneux P, Varki A et al. Human uptake and incorporation of an immunogenic nonhuman dietary sialic acid. *PNAS* 2003;100(21):12045–50
- [16] Ferrari P, Jenab M, Norat T et al. Lifetime and baseline alcohol intake and risk of colon and rectal cancers in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2007;121(9):2065–72
- [17] Higginbotham S, Zhang ZF, Lee IM et al. Women's Health Study: Dietary glycemic load and risk of colorectal cancer in the Women's Health Study. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:229–33
- [18] George SM, Mayne ST, Leitzmann MF et al. Dietary Glycemic Index, Glycemic Load, and Risk of Cancer: A Prospective Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2009;169(4):462–72
- [19] Mulholland HG, Murray LJ, Cardwell CR et al. Glycemic index, glycemic load, and risk of digestive tract neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2009;89(2):568–76
- [20] Gonzalez CA. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Public Health Nutr* 2006;9(1A):124–6
- [21] Bingham S. The fibre-folate debate in colo-rectal cancer. *Proc Nutr Soc* 2006;65(1):19–23. Erratum in: *Proc Nutr Soc* 2006;65(2):216
- [22] Gunning AP, Bongaerts RJ, Morris VL. Recognition of galactan components of pectin by galectin-3. *FASEB J* 2009;23(2):415–24
- [23] Pischon T, Lahmann PH, Boeing H et al. Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2006;98(13):920–31. Comment in: *Gastroenterology* 2007;132(2):816–7; discussion 817–8
- [24] Larsson SC, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2007;86(3):556–65
- [25] Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2004;111(5):762–71
- [26] Lahmann PH, Schulz M, Hoffmann K et al. Long-term weight change and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Br J Cancer* 2005;93(5):582–9
- [27] Higginbotham S, Zhang ZF, Lee IM et al. Dietary glycemic load and breast cancer risk in the Women's Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:65–70
- [28] Schulz M, Hoffmann K, Weikert C et al. Identification of a dietary pattern characterized by high-fat food choices associated with increased risk of breast cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Br J Nutr* 2008;100(5):942–6. Comment in: *Br J Nutr* 2008;100(5):925–6
- [29] Sieri S, Krogh V, Ferrari P et al. Dietary fat and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2008;88(5):1304–12
- [30] Tjønneland A, Christensen J, Olsen A et al. Alcohol intake and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control* 2007;18(4):361–73
- [31] Gonzalez CA, Riboli E. Diet and cancer prevention: where we are, where we are going. *Nutr Cancer* 2006;56(2):225–31
- [31a] Gonzalez CA, Pera G, Agudo A et al. Fruit and vegetable intake and the risk of stomach and oesophagus adenocarcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *Int J Cancer* 2006;118(10):2559–66. Comment in: *Int J Cancer* 2006;119(12):2991; author reply 2992
- [32] Liu C, Lian F, Smith DE et al. Lycopene supplementation inhibits lung squamous metaplasia and induces apoptosis via up-regulating insulin-like growth factor-binding protein 3 in cigarette smoke-exposed ferrets. *Cancer Res* 2003;63:3138–44
- [33] Mendez MA, Pera G, Agudo A et al. Cereal fiber intake may reduce risk of gastric adenocarcinomas: the EPIC-EURGAST study. *Int J Cancer* 2007;121(7):1618–23
- [34] Boeing H, Dietrich T, Hoffmann K et al. Intake of fruits and vegetables and risk of cancer of the upper aero-digestive tract: the prospective EPIC-study. *Cancer Causes Control* 2006;17(7):957–69
- [35] Pischon T, Lahmann PH, Boeing H et al. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2006;118(3):728–38
- [36] Weikert S, Boeing H, Pischon T et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol* 2008;167(4):438–46
- [37] Schulz M, Lahmann PH, Boeing H et al. Fruit and vegetable consumption and risk of epithelial ovarian cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(11 Pt 1):2531–5
- [38] Crowe FL, Key TJ, Appleby PN et al. Dietary fat intake and risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2008;87(5):1405–13
- [39] Schwarz S, Obermüller-Jevic UC, Hellmis E et al. Lycopene inhibits disease progression in patients with benign prostate hyperplasia. *J Nutr* 2008;138(1):49–53
- [40] Mossine WV, Chopra P, Mahwinney TP et al. Interaction of Tomato Lycopene and Ketosamine against Rat Prostate Tumorigenesis. *Cancer Res* 2008;68:4384–91
- [41] Boileau TW, Liao Z, Kim S et al. Prostate carcinogenesis in N-methyl-N-nitrosourea (NMU)-testosterone-treated rats fed tomato powder, lycopene, or energy-restricted diets. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(21):1578–86. Comment in: *J Natl Cancer Inst* 2003;95(21):1563–5. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(7):554; author reply 554–5
- [42] Gann PH, Khachik F. Tomatoes or Lycopene Versus Prostate Cancer: Is Evolution Anti-Reductionist? *J Natl Cancer Inst* 2003;95(21):1563–65
- [43] Paetau I, Khachik F, Brown ED et al. Chronic ingestion of lycopene-rich tomato juice or lycopene supplements significantly increases plasma concentrations of lycopene and related tomato carotenoids in humans. *Am J Clin Nutr* 1998;68:1187–9
- [44] De Stefano D et al. Lycopene, quercetin and tyrosol prevent macrophage activation induced by gliadin and IFN-gamma. *Eur J Pharmacol* 2007;566(1–3):192–9
- [45] Limpens J, van Weerden WM, Krämer K et al. CORESPONDENS Re: Prostate Carcinogenesis in N-methyl-N-nitrosourea (NMU)-Testosterone-Treated Rats Fed Tomato Powder, Lycopene, or Energy-Restricted Diets. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(7):554
- [46] Limpens J, Schröder FH, de Ridder CM et al. Combined lycopene and vitamin E treatment suppresses the growth of PC-346C human prostate cancer cells in nude mice. *J Nutr* 2006;136(5):1287–93
- [47] Seebauer W. Schutz vor Krebs durch Ernährung!? *Ärztzeitschrift f Naturheilverfahren* 2006;47(1):28–41
- [48] Niebauer J et al. Attenuated progression of coronary artery disease after 6 years of multifactorial risk intervention role of physical exercise. *Circulation* 1997;96:2534–41
- [49] Kojda G, Hambrecht R. Molecular mechanisms of vascular adaptations to exercise. Physical activity as an effective antioxidant therapy? *Cardiovasc Res* 2005;67:187–197
- [50] Piepoli MF et al. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004;328:189
- [51] Santarelli RL et al. Processed meat and colorectal cancer: a review of epidemiologic and experimental evidence. *Nutr Cancer* 2008;60(2):131–44
- [52] Kuhnle GG, Bingham SA. Dietary meat, endogenous nitrosation and colorectal cancer. *Biochem Soc Trans* 2007;35(Pt 5):1355–7
- [53] Boeing H, Riboli E, Norat N. Red meat: a dietary risk factor for colorectal cancer? In: Scheppach W, Scheuren M (eds). *Exogenous Factors in Colonic Carcinogenesis*. Falk Symposium 128. Dordrecht: Kluwer Academic 2003, pp 113–119
- [54] Peters U, Sinha R et al. Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme. *Lancet* 2003;361:1491–5
- [55] Salmon CP, Knize MG et al. Effects of marinating on heterocyclic amine carcinogen formation in grilled chicken. *Food Chem Toxicol* 1997;35(5):433–41
- [56] Samejima K et al. Luteolin: a strong antitumor agent against dietary carcinogen, Trp-P-2, in Peppermint, Sage, and Thyme. *J Agric Food Chem* 1995;43:410–4
- [57] Kanazawa K et al. Specific desmutagens (antimutagens) in oregano against dietary carcinogen, Trp-P-2, are galangin and quercetin. *J Agric Food Chem* 1995;43:404–9
- [58] Wattenberg LW. Inhibition of carcinogenesis by minor dietary constituents. *Cancer Res* 1992;52(7 Suppl):2085s–2091s
- [59] Polasa K, Kumar PU. Effect of Brassica nigra on benzo[a]pyrene mutagenicity. *Food Chem Toxicol* 1994;32(8):777–81
- [60] Kataoka S, Liu W, Albricht K et al. Inhibition of benzo[a]pyrene-induced mouse forestomach neoplasia and reduction of H2O2 concentration in human polymorphonuclear leucocytes by flavour components of Japanese-style fermented soy sauce. *Food Chem Toxicol* 1997;35(5):449–57
- [61] Giovannucci E. Insulin and colon cancer. *Cancer Causes Control* 1995;6(2):164–79
- [62] Koenuma M, Yamori T et al. Insulin and insulin-like growth factor 1 stimulate proliferation of metastatic variants of colon carcinoma 26. *Jpn J Cancer Res* 1989;80(1):51–8
- [63] Irwin ML, Varma K, Alvarez-Reeves M et al. Randomized controlled trial of aerobic exercise on insulin and insulin-like growth factors in breast cancer survivors: the Yale Exercise and Survivorship study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(1):306–13
- [64] Flood A, Velie EM et al. Fruit and vegetable intakes and the risk of colorectal cancer in the Breast Cancer Detection Demonstration Project follow-up cohort. *Am J Clin Nutr* 2002;75(5):936–43
- [65] Steenland K et al. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 1995;4:807–11
- [66] Weiderpass E, Gridley G et al. Diabetes mellitus and risk of large bowel cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:143
- [67] Will JC, Galuska DA et al. Colorectal cancer: another complication of diabetes mellitus? *Am J Epidemiol* 1998;147(9):816–25
- [68] Halmos T, Suba I. Type 2 diabetes and metabolic syndrome as conditions leading to malignant tumors. *Orv Hetil* 2008;149(51):2403–11 [Article in Hungarian]
- [69] Cowey S, Hardy RW. The metabolic syndrome: A high-risk state for cancer? *Am J Pathol* 2006;169(5):1505–22
- [70] Ito S, Fukusato T, Nemoto T et al. Coexpression of glucose transporter 1 and matrix metalloproteinase-2 in human cancers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(14):1080–91
- [71] Jee SH, Ohr H, Sull JW et al. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA* 2005;293(2):194–202. Comment in: *JAMA* 2005;293(2):235–6. *JAMA* 2005;293(18):2210–1; author reply 2211
- [72] Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348(17):1625–38. Comment in: *N Engl J Med* 2003;348(17):1623–4. *N Engl J Med* 2003;349(5):502–4; author reply 502–4
- [73] Saxena NK, Taliaferro-Smith L, Knight BB et al. Bidirectional crosstalk between leptin and insulin-like growth factor-I signaling promotes invasion and migration of breast cancer cells via transactivation of epidermal growth factor receptor. *Cancer Res* 2008;68(23):9712–22
- [74] Knowlden JM, Jones HE, Barrow D et al. Insulin receptor substrate-1 involvement in epidermal growth factor receptor and insulin-like growth factor receptor signaling: implication for Gefitinib ('Iressa') response and resistance. *Breast Cancer Res Treat* 2008;111(1):79–91
- [75] Wolin KY, Lee IM, Colditz GA et al. Leisure-time physical activity patterns and risk of colon cancer in women. *Int J Cancer* 2007;121(12):2776–81
- [75a] Wolin KY, Colangelo LA, Chiu BC et al. Associations of physical activity, sedentary time, and insulin with percent breast density in Hispanic women. *J Womens Health (Larchmt)* 2007;16(7):1004–11
- [76] Kangas M, Bovbjerg DH, Montgomery GH. Cancer-related fatigue: A systematic and meta-analytic review of non-pharmacological therapies for cancer patients: Correction to Kangas, Bovbjerg, and Montgomery (2008). *Psychol Bull* 2009;135(1):172
- [77] Friedenreich C, Cust A, Lahmann PH et al. Physical



- activity and risk of endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2007;121(2):347-55
- [78] Friedenreich C, Norat T, Steindorf K et al. Physical activity and risk of colon and rectal cancers: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(12):2398-407
- [79] Steindorf K, Friedenreich C, Linseisen J et al. Physical activity and lung cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Cohort. *Int J Cancer* 2006;119(10):2389-97
- [80] Steindorf K et al. Case-control study of physical activity and breast cancer risk among premenopausal women in Germany. *Am J Epidemiol* 2003;157(2):121-30
- [81] Wolin KY, Yan Y, Colditz GA et al. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2009 Feb 10 [Epub ahead of print]
- [82] American Society. Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention; Reducing the Risk of Cancer with healthy Food Choices and Physical Activity. *CA Cancer J Clin* 2006;56(5):254-81
- [83] Pan SY, DesMeules M. Energy intake, physical activity, energy balance, and cancer: epidemiologic evidence. *Methods Mol Biol* 2009;472:191-215
- [84] Samad AK, Taylor RS, Marshall T et al. A meta-analysis of the association of physical activity with reduced risk of colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2005;7(3):204-13
- [85] Patel AV, Rodriguez C, Pavluck AL et al. Recreational physical activity and sedentary behaviour in relation to ovarian cancer risk in a large cohort of US women. *Am J Epidemiol* 2006;163(8):709-16
- [86] Patel AV, Rodriguez C, Bernstein L et al. Obesity, recreational physical activity, and risk of pancreatic cancer in a large U.S. Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(2):459-66
- [86a] Rogers CJ, Colbert LH, Greiner JW et al. Physical activity and cancer prevention: pathways and targets for intervention. *Sports Med* 2008;38(4):271-96
- [87] Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D et al. Association of dietary patterns with cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer. *JAMA* 2007;298(7):754-64
- [88] Milne HM, Gordon S, Guilfoyle A et al. Association between physical activity and quality of life among Western Australian breast cancer survivors. *Psycho-Oncology* 2007;16(12):1059-68
- [89] Harper FW, Schmidt JE, Beacham AO et al. The role of social cognitive processing theory and optimism in positive psychosocial and physical behaviour change after cancer diagnosis and treatment. *Psycho-Oncology* 2007;16(1):79-91
- [90] Michna L, Wagner GC, Lou YR et al. Inhibitory effects of voluntary running wheel exercise on UVB-induced skin carcinogenesis in SKH-1 mice. *Carcinogenesis* 2006;27(10):2108-15
- [91] Larsson SC, Rutegård J, Bergkvist L et al. Physical activity, obesity, and risk of colon and rectal cancer in a cohort of Swedish men. *Eur J Cancer* 2006;42(15):2590-7
- [92] Pischon T et al. Primärprävention maligner Tumoren durch die Ernährung: Epidemiologische Evidenz. *Aktuelle Ernährungsmedizin* 2007; 32(1):31-40