



NUCIS e.V.
Deutschland

Nüsse in der Ernährung

PD Dr. med. Achim Bub und
M.Sc. Berenike A. Stracke

Aktualisiert und überarbeitet
(2000 - 2009)



Nüsse in der Ernährung

Vorbemerkung

„Nüsse als Dickmacher?“ – dieses negative Image, das Nüssen z.T. heute noch anhaftet, muss definitiv als überholt betrachtet werden. Wegen ihres hohen Fettgehaltes galten Nüsse lange Zeit als pure Energielieferanten und wurden ernährungsphysiologisch schlecht bewertet. In den vergangenen Jahren wurden Nüsse und ihre Bedeutung für die menschliche Gesundheit intensiv erforscht. Inzwischen sind Nüsse zusammen mit Obst, Gemüse, Hülsenfrüchten und Vollkornprodukten integraler Bestandteil einer gesunden Ernährung. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (www.dge.de), die „5 am Tag“-Kampagne (www.5amTag.de) und die Amerikanische Herzgesellschaft (American Heart Association; Krauss et al. 2001) haben Nüsse in ihre Ernährungsempfehlungen aufgenommen. Auch in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zur *„Risikoadjustierten Prävention von Herz- und Kreislauferkrankungen“* werden Nüsse im Zusammenhang mit dem *„... gesicherten ... günstigen Effekt einer gesunden Ernährung ...“* erwähnt (www.leitlinien.dgk.org). Als Teil einer pflanzlich betonten Ernährungsweise haben Nüsse heute das Potential, der steigenden Zahl ernährungsmitbedingter Erkrankungen entgegenzuwirken.

Im Jahre 2001 erschien in der Reihe Berichte der Bundesforschungsanstalt für Ernährung eine Literaturstudie mit dem Titel „Nüsse in der Ernährung“ von J. F. Diehl (BFE-R-01-01). Darin zusammengefasst und bewertet wurden die bis 2000 erschienenen Untersuchungen überwiegend zum Einfluss von Nüssen auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen und den Fettstoffwechsel. In der vorliegenden Arbeit werden diese Themen bis zum Jahre 2009 fortgeführt und durch aktuelle Veröffentlichungen zu den Themen Adipositas¹, Metabolisches Syndrom², Typ-2-Diabetes³ und Krebs ergänzt.

¹ Adipositas: Übergewicht/Fettsucht, charakterisiert durch einen BMI (body mass index) von $> 30 \text{ kg/m}^2$. Der BMI beschreibt das Verhältnis von Körpermasse in kg pro Quadrat der Körperhöhe (m^2).

² Das Metabolische Syndrom beschreibt einen Symptomkomplex von bauchbetontem Übergewicht, Insulinresistenz, Hyperlipidämie (Fettstoffwechselstörung) und Hypertonie (Bluthochdruck). Aktuelle Definition des Metabolischen Syndroms nachzulesen bei IDF (International Diabetes Federation; http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome-definition.pdf) vom 4. Oktober 2005.

³ Typ-2-Diabetes: nicht insulinabhängiger Diabetes.

Nüsse und Körpergewicht

„Nüsse machen nicht dick!“. So einfach wie prägnant könnte der Zusammenhang zwischen Nussverzehr und Körpergewicht umschrieben werden. Natürlich gelten auch beim Verzehr von Nüssen der Energieerhaltungssatz und die Tatsache, dass bei positiver Energiebilanz das Körpergewicht ansteigt. Doch weder epidemiologische⁴ noch Interventionsstudien⁵ geben Anlass zur Sorge, dass regelmäßiger Nussverzehr das Körpergewicht steigen ließe (Garcia-Lorda et al. 2003, Mattes et al. 2008, Sabaté 2003, St-Onge 2005).

Seit langem ist bekannt, dass Personen, deren Ernährungsverhalten regelmäßigen Nussverzehr beinhaltet, einen niedrigeren *body mass index* (BMI) haben. Dies konnte z.B. in der *Adventist Health Study*, einer Kalifornischen Studie mit 31200 Teilnehmern (Fraser et al. 1992) sowie in der *Nurses Health Study* an 86000 Frauen (Hu et al. 1998) gezeigt werden. Aktuelle Daten aus der gleichen Studie an Frauen bestätigen, dass die Gewichtsentwicklung in keinem Zusammenhang mit dem Verzehr von Nüssen steht (Jiang et al. 2002). Auch bei 21400 Männern aus der *Physicians's Health Study* ist das Ergebnis vergleichbar: die Höhe des Nussverzehrs hat keinen Einfluss auf den BMI (Albert et al. 2002). Dies konnte auch in der *Nurses Health Study II* an 51188 Frauen über einen Zeitraum von 8 Jahren weiter bestätigt werden. Die Höhe des Nussverzehrs hat keinen Einfluss auf den BMI (Bes-Rastrollo et al. 2009).

Auch kontrollierte Interventionsstudien zum Nussverzehr liefern, bis auf eine Studie, keine Hinweise auf Zunahme des Körpergewichtes. Der Verzehr von täglich 100 g Mandeln zusätzlich zur üblichen Ernährung über 4 Wochen erhöhte bei gesunden Männern das Körpergewicht um 0,9 kg, bei Frauen um 0,3 kg (Lovejoy et al. 2002). Allerdings gab

⁴ *Epidemiologische Studien* sind Untersuchungen, die an großen Bevölkerungsgruppen und meist über einen langen Zeitraum (Jahre) durchgeführt werden. Sie haben den Vorteil, dass sehr große Studienkollektive repräsentativ für die Gesamtbevölkerung untersucht werden können und liefern im Idealfall Hinweise auf Zusammenhänge zwischen Ernährungsfaktoren und der Entstehung bestimmter Erkrankungen.

⁵ Bei *Interventionsstudien* oder Klinischen Studien erhalten die Teilnehmer über einen bestimmten Zeitraum eine definierte Diät, um z.B. im Blut zu untersuchen wie sich diese Ernährungsweise auf Körperfunktionen oder Risikofaktoren auswirkt. Klinische Studien können unter kontrollierten, genau definierten Bedingungen meist aber nur bei relativ wenigen Teilnehmern durchgeführt werden.

es in dieser Studie keine Kontrollgruppe, die einen Zeiteffekt berücksichtigen würde und schränkt damit die Beurteilbarkeit der Ergebnisse ein. Eine zusammenfassende Darstellung zu Interventionsstudien mit Nüssen findet sich bei Garcia-Lorda et al. (2003). Darüber hinaus konnten Australische Forscher in einer randomisierten *Crossover*-Studie zeigen, dass der Austausch von gesättigten Fetten durch einfach ungesättigte Fette aus Nüssen sogar zur Reduktion des Körpergewichtes führt (Piers et al. 2003). Auch der Verzehr von Walnüssen oder Mandeln zeigt unter kontrollierten Studienbedingungen keinen signifikanten Anstieg des Körpergewichtes (Fraser et al. 2002, Hollis & Mattes 2007, Sabaté et al. 2005). Lediglich bei den Personen mit den geringsten BMI-Werten wurde eine leichte Gewichtszunahme nach Verzehr von täglich ca. 60 g Mandeln über 6 Monate beobachtet (Fraser et al. 2002). Die vorgestellten Daten können wie folgt zusammengefasst werden:

Moderater bis hoher Nussverzehr hat keinen Einfluss auf das Körpergewicht, unabhängig davon ob Nüsse im Austausch für andere Lebensmittel oder zusätzlich zur üblichen Ernährung verzehrt werden.

Bei den genannten kontrollierten Interventionsstudien am Menschen wurde z.T. eine Energiebilanz erstellt. Erwartungsgemäß ergab sich rein rechnerisch eine positive Energiebilanz, die mit einer Zunahme des Körpergewichtes hätte einhergehen müssen. Bis auf die eine zitierte Studie wurde aber keine Gewichtszunahme beobachtet. Mehrere Gründe werden hierfür diskutiert: die unvollständige Absorption der Nüsse, der Sättigungseffekt, ein möglicher Einfluss auf den Energiestoffwechsel durch eine erhöhte postprandiale Thermogenese, höhere Fettoxidation, geringere Fettakkumulation, erhöhte Fettausscheidung oder auch einen Anstieg des Ruheenergieumsatzes (Brennan et al. 2009, Garcia-Lorda et al. 2003, Hughes et al. 2008, Sabaté 2003, Traoret et al. 2008). Darüber hinaus gibt es Hinweise aus einer randomisierten, kontrollierten *Crossover*-Studie, dass Walnussverzehr vor der Hauptmahlzeit einen Einfluss auf die Lebensmittelauswahl hin zu einer höheren Ballaststoffaufnahme hat (Burton-Freeman 2005).

Sind Nüsse integraler Bestandteil einer Ernährungsweise, wie z.B. bei Vegetariern oder der mediterranen Ernährung, wird eher ein geringerer BMI beobachtet als beispielsweise bei einer typischen fettbetonten „westlichen“ Ernährungsweise. Die klassische mediterrane Ernährungsweise zeichnet sich neben dem hohen Anteil an Obst, Gemüse

und hochwertigen Pflanzenölen auch durch den erheblichen Anteil an Nüssen aus. Je ausgeprägter die mediterrane Ernährungsweise ist, desto niedriger ist der BMI und der Anteil der Übergewichtigen, zeigt eine epidemiologische Studie an über 3100 Personen in Spanien (Schröder et al. 2004) und eine longitudinale Untersuchung an 6300 Teilnehmern über 28 Monate (Sanchez-Villegas et al. 2006). Auch unter randomisierten kontrollierten Studienbedingungen sehen die Befunde ähnlich aus. Eine mediterrane Ernährung war nach 18 Monaten erfolgreicher in Bezug auf die Gewichtsreduktion als die Vergleichsgruppe mit einer fettreduzierten Ernährung (McManus et al. 2001).

Diese Befunde wurden gezielt in ein Programm zur Gewichtsreduktion integriert (Wien et al. 2003). In einer randomisierten prospektiven Studie an 65 Übergewichtigen wurde der Einfluss verschiedener Formula-Basisdiäten mit Ergänzungen auf die Gewichtsentwicklung über einen Zeitraum von 24 Wochen untersucht. Die Kombination aus Formuladiät mit Mandeln war in Bezug auf die Gewichtsreduktion effektiver als eine kohlenhydratangereicherte Formuladiät. Zusätzlich verbesserte die Abnahme des Körpergewichtes in der Mandel-Gruppe auch solche Parameter, die mit dem Metabolischen Syndrom assoziiert sind: Insulinresistenz (HOMA-IR), Triglyceride und Blutdruck.

Metabolisches Syndrom und Typ-2-Diabetes

Beim **Metabolischen Syndrom**, das durch abdominelle Adipositas, Insulinresistenz, Dyslipidämie und Hypertonie charakterisiert ist, können Ernährungsinterventionen mit Nüssen die metabolische Situation positiv beeinflussen.

In einer randomisierten prospektiven Studie an 65 übergewichtigen und adipösen Erwachsenen wurde der Einfluss von Mandeln (84 g/d für 24 Wochen) in Kombination mit einer kalorienreduzierten Formuladiät auf Parameter des metabolischen Syndroms untersucht (Wien et al. 2003). Im Beobachtungszeitraum kam es neben der Reduktion der abdominellen Adipositas auch zur Verbesserung von Insulinresistenz, Dyslipidämie und Hypertonie. Eine Verbesserung der Insulinresistenz unter kontrollierten Studienbedingungen durch den Verzehr von Mandeln konnte in zwei weiteren Studien belegt werden (Jenkins et al. 2006, 2008).

Im Rahmen der PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) Studie wurde an 1224 Teilnehmern mit Metabolischem Syndrom und Diabetes der Einfluss einer „mediterranen Ernährungsweise“ in Kombination mit Olivenöl (1 L pro Woche) oder Nüssen (30 g/Tag) auf Faktoren des Metabolischen Syndroms untersucht (Beobachtungszeitraum 1 Jahr). Im Vergleich zur Kontrollgruppe kam es in der „Nussgruppe“, neben der Reduktion der abdominellen Adipositas auch zur Verbesserung der Dyslipidämie und Hypertonie (Salas-Salvado et al. 2008).

In einer randomisierten kontrollierten Parallel-Studie (8 Wochen) bei 64 Studienteilnehmern mit Metabolischem Syndrom hatte der Verzehr von Walnüssen und Cashewkernen (20 % der Energieaufnahme) keinen positiven Einfluss auf die untersuchten Faktoren des Metabolischen Syndroms (Mukuddem-Petersen et al. 2007). Im Rahmen dieser Studie wurde noch der antioxidative Status der 64 Studienteilnehmer untersucht. Der achtwöchige Verzehr von Cashewkernen und Walnüssen verbesserte nicht den antioxidativen Status der Probanden (Davis et al. 2007).

In einer weiteren randomisierten kontrollierten Parallel-Studie bei 68 Patienten mit Metabolischem Syndrom wurde untersucht, ob der Verzehr von Walnüssen oder Cashewkernen einen Einfluss auf hämostatische Marker hat. Nach 8 Wochen hatten weder Walnüsse noch Cashewkerne einen signifikanten Effekt auf Fibrinolyse oder Koagulation (Pieters et al. 2005). Im Vergleich zu der Untersuchung von Wien (2003) war der Interventionszeitraum in dieser Studie mit 8 Wochen relativ kurz. Die fehlende Gewichtsabnahme bei den Patienten könnte zumindest teilweise erklären, warum kein Interventionseffekt beobachtet wurde.

Mit insgesamt zwei Jahren war der Interventionszeitraum in der Studie von Esposito und Kollegen (2004) vergleichsweise lang. Sie untersuchten an 180 Patienten mit Metabolischem Syndrom den Einfluss einer „mediterranen Ernährungsweise“ auf Endothelfunktion und inflammatorische Marker. Im Vergleich zur Kontrollgruppe verzehrten die Patienten mit mediterraner Kost täglich durchschnittlich 274 g mehr Obst, Gemüse und Nüsse. Auch hier wurden die Faktoren des Metabolischen Syndroms positiv beeinflusst: Rückgang der abdominellen Adipositas sowie Verbesserung von Insulinresistenz, Dyslipidämie und Hypertonie. Darüber hinaus kam es zur Verbesserung der Endothelfunktion und von inflammatorischen Markern. In dieser Studie wurde die Ernährungsinterven-

tion durch Empfehlungen zur Änderung des Ernährungsverhaltens erreicht, die auch eine Steigerung des Nusskonsums beinhaltet. Eine kontrollierte Studie mit definierter Nussaufnahme liegt hier nicht vor. Insofern können die beobachteten Effekte nicht allein auf den Verzehr von Nüssen zurückgeführt werden.

Ernährung, regelmäßige körperliche Aktivität, moderater Alkoholkonsum und Verzicht auf Rauchen sind die entscheidenden Faktoren in der Prävention des **Typ-2-Diabetes** (Parillo & Riccardi 2004, Schulze & Hu 2005). Ein präventiver Ernährungsstil ist u.a. gekennzeichnet durch moderaten Verzehr von Fett und tierischen Produkten bei gleichzeitig hohem Konsum pflanzlicher Lebensmittel, einschließlich Nüsse. Durch ihre Inhaltsstoffe, wie einfach und mehrfach ungesättigte Fettsäuren, Ballaststoffe, Vitamine, Mineralstoffe und sekundäre Pflanzenstoffe können Nüsse zur Diabetesprävention beitragen (Jenkins et al. 2003, Ros et al. 2003, Lovejoy et al. 2005).

Der Einfluss von Nüssen auf das Risiko an Typ-2-Diabetes zu erkranken wurde an 83818 amerikanischen Frauen der „*Nurses' Health Study*“ untersucht. In dieser epidemiologischen Studie ist ein hoher Nussverzehr ($\geq 5 \times 28$ g Nüsse pro Woche) mit einem um 27% verminderten Risiko assoziiert an Typ-2-Diabetes zu erkranken (Jiang et al. 2002). Die Autoren diskutieren, dass das Fettsäuremuster der Nüsse, die reich an einfach und mehrfach ungesättigten Fetten sind, hier ursächlich eine Rolle spielt. Eine hohe Nussaufnahme geht auch mit einer höheren Ballaststoff- und Magnesiumaufnahme einher, die ebenfalls das Risiko für Typ-2-Diabetes senken können (Schulze & Hu 2005, Jenkins et al. 2008). Eine hohe Magnesiumaufnahme, z.B. durch Vollkornprodukte, Nüsse und grünes Blattgemüse, senkt das Diabetesrisiko bei Männern um 34% und bei Frauen um 33% (Lopez-Ridaura et al. 2004).

Ob jedoch ein hoher Nussverzehr Faktoren des Metabolischen Syndroms oder gar die Stoffwechsellage bei manifestem Diabetes beeinflusst, kann nur durch klinische Studien mit kontrollierter Intervention untersucht werden. Solche Daten liegen bisher kaum vor. In einer randomisierten kontrollierten Studie untersuchten Tapsell und Kollegen (2004) den Einfluss von täglich 30 g Walnüssen auf Parameter des Fett- und Glukosestoffwechsels. Nach 6 Monaten Walnussverzehr blieb der Blutzucker-Langzeitmarker HbA1c unverändert. Auch das Körpergewicht der Diabetiker blieb konstant. Es wurde jedoch eine Verbesserung der Lipidparameter beobachtet. Die LDL-Spiegel im Serum

waren um 10% niedriger, gleichzeitig stieg die HDL-Konzentration im Serum an. Tapsell und Kollegen veröffentlichten 2009 weitere Ergebnisse der oben beschriebenen Studie. Der Walnussverzehr führte nach drei Monaten zu einer stärkeren Reduktion der Nüchtern-Insulinspiegel in der Interventionsgruppe als bei der Kontrollgruppe. Der Verzehr von 100 g Mandeln für 4 Wochen, kombiniert mit einer fettreichen oder fettarmen Ernährung, hatte keinen Einfluss auf den Glukosestoffwechsel von Diabetikern (Lovejoy et al. 2002). Nach Verzehr von Mandeln, zusammen mit einer fettreichen Ernährung, ist der Cholesterinspiegel verglichen mit den anderen Studiengruppen am niedrigsten. Zwar konnte bei einer Studie der Nüchtern-Insulinspiegel durch Walnüsse gesenkt, aber in den beiden anderen Studien weder mit Walnüssen noch mit Mandeln der Glukosestoffwechsel beeinflusst werden. Dennoch zeigen diese Studien, dass Nüsse den Cholesterinspiegel auch bei Diabetikern senken können. Diabetiker haben ein mehrfach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Vor diesem Hintergrund können Diabetiker bzgl. des kardiovaskulären Risikos vom Verzehr von Nüssen profitieren; Risiko-steigernde Effekte wurden nicht beobachtet. Im Übersichtsartikel von Jenkins und Kollegen (2007) sind die aktuellsten Forschungsergebnisse möglicher protektiver Wirkungen von Nüssen bei Diabetes Typ 2 zusammengefasst.

Die vorliegenden Daten zeigen, dass bei Patienten mit Metabolischem Syndrom der Verzehr von Nüssen zur Verbesserung des Glukosestoffwechsels beitragen kann, nicht jedoch bei Patienten mit manifestem Diabetes. Die bisher publizierten Studien zeigen weiterhin, dass eine nussreiche Ernährung sowohl das Risiko für Typ-2-Diabetes als auch die Risikofaktoren diabetischer Sekundärkomplikationen senken kann, insbesondere von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Ein erhöhter Verzehr von Nüssen senkt das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Diese zunächst aus epidemiologischen Studien gewonnenen Ergebnisse wurden in der Folge durch klinische Studien verifiziert. Hierbei stehen vor allem arteriosklerotische Veränderungen der Blutgefäße und damit die koronare Herzerkrankung und der Schlaganfall im Vordergrund. Regelmäßiger Nussverzehr senkt Gesamt- und LDL-Cholesterin im Blut und wirkt sich somit positiv auf einen Hauptrisikofaktor im pathophysiologischen Geschehen kardiovaskulärer Erkrankungen aus. Noch konnten nicht eindeutig der oder die Inhaltsstoffe in Nüssen identifiziert werden, die für die Senkung des Cholesterins verantwortlich sind. Es spricht allerdings vieles dafür, dass vor allem das günstige Fettsäureprofil der Nüsse eine wesentliche Rolle spielt. Nüsse besitzen einen relativ hohen Gehalt an einfach ungesättigten Fettsäuren und kaum gesättigte Fette, die in die Cholesterinsynthese eingreifen. Welche anderen Inhaltsstoffe das Potential zur Senkung des Risikos für Herz-Kreislauf-Erkrankungen haben, ist Gegenstand der nachfolgenden Ausführungen.

Die bis ins Jahr 2000 veröffentlichten **epidemiologischen Studien**, welche überwiegend in den USA und einige wenige in Europa oder China durchgeführt wurden, lassen sich wie folgt zusammenfassen: Es konnte gezeigt werden, dass sich bei Männern und Frauen mit zunehmendem Nussverzehr das Risiko, einen Herzinfarkt oder einen plötzlichen Herztod zu erleiden, verringert. Die bisher einzige epidemiologische Studie, die in Europa durchgeführt wurde, konnte zeigen, dass ein hoher Walnussverzehr das HDL-Cholesterin und das Apolipoprotein A1 positiv beeinflussen kann (Diehl-Bericht 2000).

Die nach 2000 veröffentlichten epidemiologischen Studien untersuchten überwiegend die Aufnahme der reichlich in Nüssen vorkommenden Ballaststoffe. Sie sollten zur Klärung beitragen, welchen Zusammenhang es zwischen Ballaststoffen und dem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen gibt. In einer französischen Studie wurde bei 2532 Männern und 3429 Frauen mit einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen die Aufnahme von Ballaststoffen ermittelt. Teilnehmer mit der höchsten Ballaststoffzufuhr hatten niedrigere Blutfettwerte und einen niedrigeren Blutdruck im Vergleich zu Studienteilnehmern, die weniger aufnahmen. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass unverdauliche Ballaststoffe in Bezug auf diese Effekte wirkungsvoller waren als verdauliche Ballaststoffe. Darüber hinaus war die hohe Aufnahme von Ballaststoffen

aus Nüssen mit einem niedrigeren BMI und geringeren Apolipoprotein-B-Konzentrationen assoziiert (Lairon et al. 2005). Im Rahmen der *CARDIA*-Studie konnten Forscher zeigen, dass bei 4304 Teilnehmern im Alter von 18 bis 30 Jahren pflanzliche Lebensmittel einschließlich Nüsse ebenfalls den Blutdruck senkten (Steffen et al. 2005). In einer weiteren epidemiologischen Studie untersuchten Forscher, welchen Einfluss die Aufnahme von Arginin⁸ auf das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen hat. Beim „*Third National Health Nutrition and Examination Survey*“ wurde in den Jahren 1988 bis 1994 die Argininaufnahme anhand von 24-Stunden-Ernährungsprotokollen ermittelt. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass sich durch eine erhöhte Aufnahme von argininhaltigen Lebensmitteln (z.B. Nüsse und Fisch) das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen reduziert (Wells et al. 2005). Dabei kann natürlich nicht ausgeschlossen werden, dass andere Inhaltsstoffe, die ebenfalls in Arginin-haltigen Lebensmitteln vorkommen, wie z.B. ungesättigte Fette oder andere, sich ebenfalls Risiko-mindernd auswirken.

Die bis 2000 veröffentlichten **klinischen Studien**, die mit Mandeln, Macadamia-, Hasel- und Walnüssen durchgeführt worden waren, beschrieben sehr einheitliche Ergebnisse in Bezug auf den Fettstoffwechsel. Untersucht wurden sowohl Gesunde (Männer und Frauen) als auch Personen mit Fettstoffwechselstörungen, zumeist Hyperlipidämien. Das Gesamtcholesterin wurde durch den Verzehr von Nüssen bei allen Studien signifikant gesenkt. Bei einigen der durchgeführten klinischen Studien kam es zusätzlich zu einer Abnahme des LDL-Cholesterins und der Triglyceride, bei gleichzeitiger Zunahme von HDL. Bei einigen Studien wurde auch eine Abnahme des HDL beschrieben (Diehl-Bericht 2000).

Die in den folgenden Jahren veröffentlichten klinischen Studien (bis 2009) konnten die Ergebnisse aus den vorausgegangenen Publikationen weiter bestätigen. Die Ergebnisse von Mandel- (Hyson et al. 2002; Jenkins et al. 2003; Jones et al. 2005; Lamarche et al. 2004; Sabaté et al. 2003; Spiller et al. 2003), Walnuss- (Almario et al. 2001; Morgan et al. 2002; Munoz et al. 2001; Ros et al. 2004), Pecannuss- (Rajaram et al., 2001), Haselnuss- (Mercanligil et al. 2007), Pistazien- (Kocyigit et al. 2006; Sheridan et al. 2007) und Macadamianussstudien (Garg et al. 2003, 2007; Hiraoka-Yamamoto et al. 2004)

⁸ Arginin ist eine Aminosäure (Eiweißbaustein), die im Körper auch als Vorstufe für die Bildung einer Blutgefäß-regulierenden Substanz (Stickstoffmonoxid) benutzt wird.

zeigen alle, trotz gewisser Unterschiede in der Versuchsplanung, eine Abnahme des Gesamtcholesterins zwischen 1 und 7%, des LDL-Cholesterins zwischen 3 und 29% und der Triglyceride zwischen 1 und 15%, verglichen mit Studienteilnehmern, die eine Kontrolldiät erhielten. Der erhöhte Nussverzehr führte zu einer Zunahme des HDL-Cholesterins zwischen 0,5 und 8% (Almario et al. 2001; Garg et al. 2003; Morgan et al. 2002; Rajaram et al. 2001; Sabaté et al. 2003). Andere Studien dagegen konnten keinen Effekt des Nusskonsums auf das HDL-Cholesterin und die Triglyceride zeigen (Jenkins et al. 2003; Munoz et al. 2001; Spiller et al. 2003). Eine Übersichtsarbeit zum Einfluss von Walnüssen auf Blutlipide und anderen kardiovaskulären Risikofaktoren wurde kürzlich von Banel & Hu veröffentlicht (2009). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Kurzzeitintervention mit Walnüssen Gesamt- und LDL-Cholesterin nachweislich senken kann, dass aber größere und langfristige Studien erforderlich seien, um mögliche Effekte auf das kardiovaskuläre Risiko beurteilen zu können.

Neben dem gut untersuchten Einfluss auf den Lipidstoffwechsel gibt es neuere Untersuchungen, ob Nüsse auch den Blutdruck senken können. In der *Physician's Health Study* (Djoussé et al. 2009) wurde ein inverser Zusammenhang zwischen Nussverzehr und Blutdruck beobachtet. In der spanischen *SUN Prospective Cohort* gab es allerdings keinen Zusammenhang zwischen Nussverzehr und Blutdruck, was die Autoren auf das altersbedingte geringe Hypertonierisiko der Teilnehmer zurückführten – sie untersuchten Studienabgänger (Martinez-Lapiscina et al. 2009).

Orientierten sich die bis ca. 2000 veröffentlichten Arbeiten überwiegend an der Untersuchung von Blutlipiden, so wurden in den letzten Jahren noch weitere Parameter des Fettstoffwechsels, wie Apolipoproteine oder auch oxidierte LDL-Partikel, untersucht. Ein erhöhter Nussverzehr (Walnuss, Mandel, Pecannuss, Pistazien) reduziert sowohl die Apolipoprotein-B-Konzentrationen zwischen 2% und 12% als auch die Lipoprotein-a-Konzentrationen (Gebauer et al. 2008; Lapointe et al. 2004; Munoz et al. 2001; Rajaram et al. 2001; Sabaté et al. 2003). Eine andere Studie konnte keine Änderungen bei den Apolipoprotein-a-Konzentrationen feststellen (Jenkins et al. 2003). Ein vermehrter Konsum von Pecannüssen und Mandeln erhöhte die Konzentration an Apolipoprotein A1 im Blut der Studienteilnehmer (Jenkins et al. 2003; Rajaram et al. 2001). Erhöhte Konzentrationen von Apolipoprotein B, Lipoprotein a oder vermindertes Apolipoprotein A1 sind mit einem höheren Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen assoziiert.

Neben oxidierten LDL-Partikeln, die vermutlich eine Schlüsselrolle in der Entstehung von Arteriosklerose spielen, konnte in den vergangenen 20 Jahren gezeigt werden, dass sogenannte „*small dense*“-LDL-Partikel ein entscheidender Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen darstellen. In zwei Studien wurde der Effekt von ungesättigten Fettsäuren auf die unterschiedlichen Fraktionen der LDL-Partikel untersucht (Kratz et al. 2001; Lamarche et al. 2004). Die Fraktion der „*small dense*“-LDL-Partikel wurde in diesen Studien nicht beeinflusst. Recht gut untersucht ist inzwischen die Rolle von Nüssen als Oxidationsschutz. Im Zusammenhang mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen steht dabei der protektive Effekt bzgl. der LDL-Oxidation im Vordergrund (Canales et al. 2007; Chen et al. 2007; Haddad et al. 2006; Jenkins et al. 2008; Kocyigit et al. 2006; Lapointe et al. 2003; Nus et al. 2007; Sari et al. 2009; Torabian et al. 2009). Oxidativer Schutz und DNA-protektive Wirkungen sind auch nach Verzehr von Mandeln beschrieben (Jia et al. 2006, Li et al. 2007). In der aktuellen Übersichtsarbeit von López-Uriarte und Kollegen (2009) werden die Humanstudien zum Thema Nüsse und Oxidation durch die Darstellung tierexperimenteller Studien und In-vitro-Untersuchungen erweitert und die Bedeutung von Nüssen als potentielle Antioxidantien hervorgehoben.

Neben den klassischen Risikofaktoren aus dem Bereich des Fettstoffwechsels wird auch Homocystein als Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen diskutiert. Epidemiologische Studien deuten auf einen Zusammenhang zwischen Homocysteinkonzentration im Blut und dem Herz-Kreislauf-Risiko. Niedrige Homocysteingehalte im Blut gehen mit einem geringeren Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen einher. Ein hoher Nusskonsum konnte jedoch nur in einer von 5 Studien den Homocysteingehalt im Blut der Studienteilnehmer senken (Garg et al. 2003; Jenkins et al. 2003; Mercanligil et al. 2007; Morgan et al. 2002; Ros et al. 2004).

Studien zum Einfluss von Nüssen oder deren Inhaltsstoffen auf die Blutgerinnung als weiteren wichtigen Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen gibt es nur wenige. Der Verzehr von Cashewnüssen hatte bei Patienten mit Metabolischem Syndrom keinen Effekt auf hämostatische Parameter (Pieters et al. 2005). Demgegenüber senkte mit Walnusspaste angereichertes Fleisch bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko thrombogene Faktoren (Canales et al. 2009).

Inflammatorische Mechanismen spielen in der Pathogenese kardiovaskulärer Erkran-

kungen eine zentrale Rolle. Der Einfluss von Nüssen auf Entzündungsmarker ist bisher nur unzureichend untersucht. Frühe Studien beschrieben eine Abnahme der CRP-Konzentration im Blut (Eposito et al. 2004; Ros et al. 2004). In aktuellen Übersichtsarbeiten wird der Effekt auf CRP uneinheitlich dargestellt (Banel & Hu 2009; Kris-Etherton et al. 2008; Ros et al. 2009). Demgegenüber scheint der regelmäßige Verzehr von Nüssen andere Inflammationsmarker wie z.B. lösliche Adhäsionsmoleküle (VCAM, ICAM) und Cytokine im Sinne einer Anti-Inflammation zu beeinflussen (Mena et al. 2009; Salas-Salvadó et al. 2008; Sari et al. 2009). Auch die durch Glukose oder Lipide induzierte post-prandiale Inflammationsreaktion wird durch Nüsse reduziert (Cortés et al. 2006; Jiménez-Gómez et al. 2009; O'Keefe et al. 2008) und könnte somit den akuten vaskulären Stress senken. Solche anti-inflammatorischen Effekte sind z.B. für Walnuss-extrakte und der darin enthaltenen Ellagsäure in vitro beschrieben (Karlsson et al. 2009; Papoutsis et al. 2008; Yu et al. 2007). Die systemischen anti-inflammatorischen Effekte sind möglicherweise auf den Gehalt an einfach und mehrfach ungesättigten Fettsäuren zurückzuführen.

Dennoch ist bis heute weitgehend ungeklärt, welcher Zusammenhang zwischen den **Inhaltsstoffen von Nüssen** und den positiven Wirkungen auf die Blutfettwerte und andere Risikofaktoren besteht. Meist wird der relativ hohe Gehalt an einfach ungesättigten Fettsäuren betont. Dabei muss beachtet werden, dass die Fettsäurezusammensetzung verschiedener Nussarten sehr variiert: einfach ungesättigte Fettsäuren ca. 17 g/100 g in Walnüssen und 60 g/100 g in Macadamianüssen. Der Gehalt an mehrfach ungesättigten Fettsäuren schwankt zwischen 3 g/100 g in Macadamianüssen und 40 g/100 g in Walnüssen (Dreher et al., 1996). Die Ergebnisse der klinischen Studien bei einem erhöhten Verzehr von verschiedenen Nussarten sind dennoch sehr ähnlich. Möglicherweise spielt nicht nur das günstige Fettsäureprofil der Nüsse eine Rolle. Es könnten auch andere Inhaltsstoffe der Nüsse wie Vitamine (Vitamin E, Folsäure, Vitamin B6, Niacin), Mineralstoffe, Spurenelemente (Magnesium, Zink, Selen, Kupfer, Kalium) und sekundäre Pflanzenstoffe (Polyphenole, Phenolsäuren) eine Rolle spielen.

Polyphenole gehören zur Gruppe der sekundären Pflanzenstoffe. Epidemiologische Studien sowie In-vivo- und In-vitro-Untersuchungen legen nahe, dass Polyphenole aus Lebensmitteln dazu beitragen können, das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu senken. Zwei Studien untersuchten die Wirkung von Polyphenolen aus Walnüssen und

Mandeln. Die Polyphenole der Mandelhaut wurden isoliert und in einem Tierexperiment an Hamstern verfüttert. Bei den Tieren, die die Mandelpolyphenole erhielten, wurde ein erhöhter Schutz der LDL-Partikel vor Oxidation nachgewiesen, die oxidierten LDL-Partikel waren reduziert (Chen et al. 2005). Eine Forschergruppe aus Kalifornien bestätigte die Oxidations-schützenden Eigenschaften von Polyphenolen aus Walnüssen in LDL-Partikeln. Dies deutet darauf hin, dass auch Polyphenole aus Nüssen antioxidative Eigenschaften entfalten können und damit zum Schutz vor Herz-Kreislauf-Erkrankungen beitragen können (Anderson et al., 2001, Blomhoff et al. 2006). Weitere Untersuchungen zu den antioxidativen Eigenschaften von Nüssen deuten auf Polyphenole als protektive Substanzgruppe (Chen et al. 2007; Gentile et al. 2007; Monagas et al. 2007). Durch den Nachweis der Bioverfügbarkeit von Polyphenolen aus Nüssen (Urpi-Sarda et al. 2009) wird deren mögliche gesundheitliche Relevanz für den Menschen unterstrichen. Die Aufnahme von antioxidativ wirksamem Vitamin E aus Nüssen könnte die Wirkung der Polyphenole noch unterstützen. Bei regelmäßigem Verzehr von Mandeln für 2 Wochen nimmt die Vitamin-E-Konzentration im Blut zu (Jambazian et al. 2005). Ebenso scheint die Aufnahme von Walnüssen bei Ratten den Antioxidantienstatus zu verbessern (Reiter et al. 2005). Die Autoren führen die antioxidative Wirkung auf das in den Walnüssen vorkommende Melatonin zurück.

Wie bereits beschrieben spielt möglicherweise nicht nur das günstige Fettsäureprofil der Nüsse eine Rolle bei der Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, sondern auch andere Inhaltsstoffe der Nüsse. Paranüsse weisen einen hohen Gehalt an Selen auf.

Selen zählt zu den essentiellen Spurenelementen und ist Bestandteil von verschiedenen Enzymen. Selen spielt eine wichtige Rolle beim Schutz der Zellmembranen vor oxidativen Schädigungen, da es in Form von Selenocystein im aktiven Zentrum des Enzyms Glutathionperoxidase enthalten ist. Marginaler Selenstatus kann u.a. das Risiko gegenüber Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und entzündlichen Beschwerden erhöhen.

In einer randomisierten kontrollierten Studie untersuchten Thomson und Kollegen (2008) den Einfluss von täglich 2 Paranüssen auf die Selenkonzentrationen und die Glutathionperoxidase-Aktivität im Plasma von 59 Studienteilnehmern. Nach 12 Wochen

Intervention stieg die Selenkonzentration im Blut um 64% in der Paranussgruppe an. Bei der Kontrollgruppe kam es lediglich zu einem Anstieg von 8%. Darüber hinaus stieg die Glutathionperoxidase-Aktivität im Plasma sowie im Vollblut in der Paranussgruppe statistisch signifikant an. In einer weiteren Studie mit Paranüssen konnte der Verzehr von 45 g pro Tag (15 Tage) ebenfalls den Selenstatus deutlich verbessern. Darüber hinaus wurden in dieser Studie die Auswirkungen auf die Blutfette untersucht. Allerdings kam es zu keiner Verbesserung der untersuchten Blutfettwerte (Strunz et al. 2008). Dies könnte auf den relativ kurzen Studienzeitraum zurückgeführt werden. Diese beiden Studien zeigen, dass durch die tägliche Aufnahme von Paranüssen der Selenstatus im Körper deutlich verbessert werden kann.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der regelmäßige Verzehr von 50 - 100 g Nüssen pro Tag zu einer Abnahme des Cholesterinspiegels führen kann. Dies gilt für Personen mit erhöhten oder auch normalen Blutfettwerten. Darüber hinaus werden verschiedene weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie z.B. auch chronisch-inflammatorische Mechanismen, durch Nussverzehr positiv beeinflusst. Nüsse sind Bestandteil einer kardioprotektiven Ernährung – dies ist das Ergebnis zahlreicher aktueller Übersichtsarbeiten zum Thema Nüsse in der Ernährung und Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Hu 2009; Kris-Etherton et al. 2007; Mente et al. 2009, Nash & Nash 2008, Rentelny et al. 2008).

Krebs

Ernährungsfaktoren spielen auch bei der Entstehung von Krebserkrankungen eine bedeutende Rolle. Zwar ist die Evidenz für die protektive Wirkung von Ernährung für die verschiedenen Krebsarten nicht so überzeugend wie bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Typ-2-Diabetes, doch wird z.B. das Risiko für Dickdarmkrebs durch Ernährungsfaktoren erheblich reduziert.

In einer europäischen Studie zu Ernährung und Krebsrisiko nehmen zurzeit über eine halbe Million Personen teil. Diese *European Prospective Investigation into Cancer* (EPIC) untersuchte auch den Einfluss eines hohen Nusskonsums auf das Risiko an Dickdarmkrebs zu erkranken (Jenab et al. 2004). Bei insgesamt 855 der 478.040 Teilnehmer dieser Studie wurde Dickdarmkrebs diagnostiziert. Ein hoher Nussverzehr, mehr als durchschnittlich 6,2 g pro Tag, reduzierte das Krebsrisiko nicht. Wurde jedoch das Krebsrisiko für Männer und Frauen getrennt analysiert, so zeigte sich, dass ein hoher Nussverzehr (>6,2 g/d) bei Frauen das Risiko um 31% senken kann. Nusskonsum hat in dieser Studie bei Männern keinen Einfluss auf das Dickdarmkrebsrisiko. Ob hormonelle Faktoren, die größere Anzahl der weiblichen Studienteilnehmer oder ein unterschiedliches Verzehrsmuster für Nüsse zwischen Männern und Frauen dafür verantwortlich sind, konnte in der EPIC-Studie nicht geklärt werden.

In einer Fall-Kontrollstudie verglichen Petridou et al. (2002) 84 Patientinnen mit Endometriumkarzinom und führten 84 Kontrollen hinsichtlich Lebensmittel- und Nährstoffaufnahme durch. Nuss-, Hülsenfrüchte- und Saatenverzehr wurden für die Auswertung zusammengefasst. Es zeigte sich eine inverse Beziehung zwischen dem Verzehr von Nüssen, Hülsenfrüchten und Saaten und dem Risiko ein Endometriumkarzinom zu entwickeln. Die Rolle von Nüssen, insbesondere von verschiedenen Nussarten für das Krebsrisiko, kann wegen der zusammengefassten Ernährungserhebung von Nüssen, Hülsenfrüchten und Saaten aus dieser Studie nicht beurteilt werden. Es kann lediglich die Vermutung abgeleitet werden, dass Nüsse zusammen mit bestimmten anderen Lebensmitteln protektive Effekte in Bezug auf die Entstehung von Endometriumkrebs haben können.

Nüsse als Teil einer pflanzlich betonten Ernährungsweise, wie z.B. bei Vegetariern der 34.192 Teilnehmer der *California Seventh-day Adventist Study*, reduzieren nicht nur das

Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, sondern auch das Krebsrisiko (Fraser 1999). Nichtvegetarier haben für Dickdarmkrebs ein um 88% bzw. für Prostatakrebs ein um 54% erhöhtes Risiko im Vergleich zu Vegetariern. Die Vegetarier dieser Studie verzehrten nahezu doppelt so viele Nüsse wie die Nichtvegetarier und haben dadurch ein deutlich niedrigeres Krebsrisiko.

Es gibt zahlreiche *in-vitro*-Untersuchungen und tierexperimentelle Studien zu anti-karzinogenen Eigenschaften isolierter Nussinhaltsstoffe, wie z.B. Polyphenole, Resveratrol, Lignane, Tokopherole, Inositolphosphate u.a., die auf mögliche zugrunde liegende Mechanismen hinweisen und eine Kausalität vermuten lassen. Auf eine Darstellung dieser Arbeiten wird hier verzichtet und auf Übersichtsarbeiten in der Fachliteratur verwiesen.

Eine *in-vivo-Studie* von Spaccarotella und Kollegen (2008) untersuchte den Einfluss von täglich 75 g Walnüssen, welche reich an Tokopherolen sind, in einer achtwöchigen Interventionsstudie an 21 Teilnehmern. Durch den Walnussverzehr verbesserten sich die Tokopherolgehalte im Serum der Studienteilnehmer signifikant. Darüber hinaus wurden Biomarker des Prostatakrebses untersucht. Diese Parameter wurden durch den Nussverzehr nicht positiv beeinflusst.

In einer Pilotstudie wurde der Effekt eines Mandelkonsums auf DNA-Schädigungen und Auswirkungen auf den oxidativen Status in 30 Rauchern untersucht. Die Probanden wurden in 3 Gruppen eingeteilt: eine Kontrollgruppe (keine Mandeln) und zwei Interventionsgruppen, die entweder täglich 84 g Mandeln oder 168 g Mandeln erhielten (Beobachtungszeitraum 4 Wochen). Als Biomarker der DNA-Schädigung wurden 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosin (8-OH-dG) und die DNA-Einzelstrangbrüche in den Lymphozyten untersucht. Als Marker für den oxidativen Stress wurden im Plasma Malondialdehyd, Glutathionperoxidase und Superoxiddismutase bestimmt. Durch den Verzehr von Mandeln (beide Gruppen) reduzierte sich der Gehalt an 8-OH-dG und es traten weniger Einzelstrangbrüche der DNA auf. Darüber hinaus kam es zu einer Verminderung der Malondialdehyd-Konzentrationen der Raucher im Vergleich zur Kontrollgruppe. Der Verzehr von Mandeln hatte keinen Einfluss auf die Aktivität der Glutathionperoxidase und Superoxiddismutase. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass der Verzehr von Mandeln präventive Effekte auf den oxidativen Status und eine DNA-Schädigung bei Rauchern aufweist (Jia et al. 2006).

Die o.g. Humanstudien belegen für einen hohen Nussverzehr einen protektiven Effekt bei einigen Krebsarten. Eine abschließende Bewertung zum Einfluss von Nüssen auf das Krebsrisiko ist aufgrund der unvollständigen Datenlage zurzeit jedoch nicht möglich.

Neben den beschriebenen Studien zum Einfluss von Nüssen auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Adipositas, Metabolisches Syndrom, Diabetes Typ 2 und Krebs sind in den letzten Jahren *In-vivo-Studien* publiziert worden, die **weitere** mögliche **gesundheitsfördernde Effekte** von Nüssen untersuchten. Erwähnt seien an dieser Stelle erste Untersuchungen zum Einfluss von Nüssen auf den Knochenstoffwechsel (Bullo et al. 2009; Griel et al. 2007; Papoutsi et al. 2008). Bullo und Kollegen (2009) untersuchten den Einfluss einer mediterranen Ernährungsweise in Kombination mit Nüssen auf Parameter des Knochenstoffwechsels in 238 älteren Männern und Frauen (60-80 Jahren). Durch den Verzehr von Nüssen konnten die untersuchten Biomarker nicht positiv beeinflusst werden. Eine Ausnahme stellt das Parathormon dar. Die Gruppe, die Nüsse verzehrte, hatte einen höheren Gehalt an Parathormon im Vergleich zu der Gruppe, die keine Nüsse verzehrte. Um allerdings eine Bewertung bezüglich des Einflusses von Nüssen auf den Knochenstoffwechsel vornehmen zu können, müssen Ergebnisse weiterer Studien abgewartet werden.

Der Einfluss von Nüssen u.a. auf das Risiko an Divertikulitis zu erkranken, wurde an 47228 Männern der *Health Professional Follow-up Study* untersucht. In dieser Studie ist ein Verzehr von Nüssen (mind. 2-mal pro Woche) mit einem verminderten Risiko an Divertikulitis zu erkranken assoziiert (Strate et al. 2008). An dieser Stelle soll auf zwei Übersichtsarbeiten verwiesen werden, die eine zusammenfassende Darstellung zu epidemiologischen, In-vitro- sowie In-vivo-Studien mit Nüssen und deren Auswirkungen auf den antioxidativen Status, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes, Körpergewicht und Krebs darstellen (Sabate et al. 2009; Lopez-Uriarte et al. 2009).

Zusammenfassung

Moderater bis hoher Nussverzehr hat keinen Einfluss auf das Körpergewicht, unabhängig davon ob Nüsse im Austausch für andere Lebensmittel oder zusätzlich zur üblichen Ernährung verzehrt werden. Er kann jedoch zur Verbesserung des Glukosestoffwechsels bei Patienten mit Metabolischem Syndrom beitragen. Die bisher publizierten Studien zeigen weiterhin, dass eine Nuss-reiche Ernährung sowohl das Risiko für Typ-2-Diabetes als auch die Risikofaktoren diabetischer Sekundärkomplikationen senken kann. Nüsse senken das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Diese zunächst aus epidemiologischen Studien gewonnenen Ergebnisse wurden durch klinische Studien verifiziert. Regelmäßiger Nussverzehr senkt den kardiovaskulären Risikofaktor Cholesterin im Blut. Es spricht vieles dafür, dass vor allem das günstige Fettsäureprofil der Nüsse mit einem relativ hohen Gehalt an einfach ungesättigten Fettsäuren hierbei eine wesentliche Rolle spielt. Welche anderen Inhaltsstoffe das Potential zur Senkung des Risikos für Herz-Kreislauf-Erkrankungen haben, ist Gegenstand der Forschung. Ferner gibt es Hinweise, dass ein erhöhter Nusskonsum z.B. auch chronisch-inflammatorische Mechanismen beeinflussen kann. Auch die Entstehung einiger Krebsarten kann durch den Verzehr von Nüssen reduziert werden. Eine abschließende Bewertung hierzu ist aufgrund der unvollständigen Datenlage zur Zeit jedoch nicht möglich.

Literaturverzeichnis

- Albert CM, Gaziano JM, Willett WC et al. Nut consumption and decreased risk of sudden cardiac death in the Physicians' Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162:1382-1387.
- Almario RU, Vonghavaravat V, Wong R et al. Effects of walnut consumption on plasma fatty acids and lipoproteins in combined hyperlipidemia. *Am J Clin Nutr* 2001;74:72-79.
- Anderson KJ, Teuber SS, Gobeille A et al. Walnut polyphenolics inhibit in vitro human plasma and LDL oxidation. *J Nutr* 2001;131:2837-2842.
- Banel DK, Hu FB. Effects of walnut consumption on blood lipids and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis and systematic review. *Am J Clin Nutr* 2009; 90:56-63.
- Bes-Rastrollo M, Wedick NM, Martinez-Gonzalez MA et al. Prospective study of nut consumption, long-term weight change, and obesity risk in women. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1913-1919.
- Blomhoff R, Carlsen MH, Andersen LF et al. Health benefits of nuts: potential role of antioxidants. *Br J Nutr* 2006;96 Suppl 2:52-60.
- Brennan AM, Sweeney LL, Liu X et al. Walnut consumption increases satiation but has no effect on insulin resistance or the metabolic profile over a 4-day period. *Obesity. (Silver. Spring)* 2009.
- Bullo M, Migo-Correig P, Marquez-Sandoval F et al. Mediterranean diet and high dietary acid load associated with mixed nuts: effect on bone metabolism in elderly subjects. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1789-1798.
- Burton-Freeman B. Sex and cognitive dietary restraint influence cholecystokinin release and satiety in response to preloads varying in fatty acid composition and content. *J Nutr* 2005;135:1407-1414.

- Canales A, Benedi J, Nus M et al. Effect of walnut-enriched restructured meat in the antioxidant status of overweight/obese senior subjects with at least one extra CHD-risk factor. *J Am Coll Nutr* 2007;26:225-232.
- Canales A, Bastida S, Librelotto J et al. Platelet aggregation, eicosanoid production and thrombogenic ratio in individuals at high cardiovascular risk consuming meat enriched in walnut paste. A crossover, placebo-controlled study. *Br J Nutr* 2009;102:134-141.
- Chen HL, Huang YC. Fiber intake and food selection of the elderly in Taiwan. *Nutrition* 2003;19:332-336.
- Chen CY, Milbury PE, Lapsley K et al. Flavonoids from almond skins are bioavailable and act synergistically with vitamins C and E to enhance hamster and human LDL resistance to oxidation. *J Nutr* 2005;135:1366-1373.
- Chen CY, Lapsley K, Blumberg J. A nutrition and health perspective on almonds. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 2006;86:2245-2250.
- Chen CY, Milbury PE, Chung SK et al. Effect of almond skin polyphenolics and quercetin on human LDL and apolipoprotein B-100 oxidation and conformation. *J Nutr Biochem* 2007;18:785-794.
- Cortes B, Nunez I, Cofan M et al. Acute effects of high-fat meals enriched with walnuts or olive oil on postprandial endothelial function. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1666-1671.
- Davis L, Stonehouse W, Loots DT et al. The effects of high walnut and cashew nut diets on the antioxidant status of subjects with metabolic syndrome. *Eur J Nutr* 2007;46:155-164.
- Diehl JF. Nüsse in der Ernährung. Berichte der Bundesforschungsanstalt für Ernährung und Lebensmittel, Karlsruhe, 2001. BFE-R-01-01.

- Djoussé L, Rudich T, Gaziano JM. Nut consumption and risk of heart failure in the Physicians' Health Study I. *Am J Clin Nutr*. 2008 ;88:930-3.
- Djoussé L, Rudich T, Gaziano JM. Nut consumption and risk of hypertension in US male physicians. *Clin Nutr* 2009;28:10-14.
- Dreher ML, Maher CV, Kearney P. The traditional and emerging role of nuts in healthful diets. *Nutr Rev* 1996;54:241-245.
- Esposito K, Marfella R, Ciotola M et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004;292:1440-1446.
- Fraser GE, Sabate J, Beeson WL, Strahan M. A possible effect of nut consumption on the risk of coronary heart disease. *Arch Int Med* 1992;152:1416-1424.
- Fraser GE. Associations between diet and cancer, ischemic heart disease, and all-cause mortality in non-Hispanic with California Seventh-day Adventists. *Am J Clin Nutr* 1999;70 Suppl.:532S-538S.
- Fraser GE, Bennett HW, Jaceldo KB, Sabate J. Effect on body weight of a free 76 Kilojoule (320 calorie) daily supplement of almonds for six months. *J Am Coll Nutr* 2002;21:275-283.
- Garcia-Lorda P, Megias R, I, Salas-Salvado J. Nut consumption, body weight and insulin resistance. *Eur J Clin Nutr* 2003;57 Suppl 1:S8-11.
- Garg ML, Blake RJ, Wills RB. Macadamia nut consumption lowers plasma total and LDL cholesterol levels in hypercholesterolemic men. *J Nutr* 2003;133:1060-1063.
- Garg ML, Blake RJ, Wills RB, Clayton EH. Macadamia nut consumption modulates favourably risk factors for coronary artery disease in hypercholesterolemic subjects. *Lipids* 2007;42:583-587.

- Gebauer SK, West SG, Kay CD et al. Effects of pistachios on cardiovascular disease risk factors and potential mechanisms of action: a dose-response study. *Am J Clin Nutr* 2008;88:651-659.
- Gentile C, Tesoriere L, Butera D et al. Antioxidant activity of Sicilian pistachio (*Pistacia vera* L. var. Bronte) nut extract and its bioactive components. *J Agric Food Chem* 2007;55:643-648.
- Griel AE, Kris-Etherton PM, Hilpert KF et al. An increase in dietary n-3 fatty acids decreases a marker of bone resorption in humans. *Nutr J* 2007;6:2.
- Haddad E, Jambazian P, Karunia M et al. A pecan-enriched diet increases gamma-tocopherol/cholesterol and decreases thiobarbituric acid reactive substances in plasma of adults. *Nutrition Research* 2006;26:397-402.
- Hiraoka-Yamamoto J, Ikeda K, Negishi H et al. Serum lipid effects of a monounsaturated (palmitoleic) Fatty Acid-rich diet based on macadamia nuts in healthy, young Japanese women. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2004;31 Suppl 2:S37-8.:S37-S38.
- Ho SY, Wang MP. The role of weight status in the association between nut consumption and hypertension. *Clin Nutr* 2009;28:10-14.
- Hollis J, Mattes R. Effect of chronic consumption of almonds on body weight in healthy humans. *Br J Nutr* 2007;98:651-656.
- Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE et al. Frequent nut consumption and risk of coronary heart disease in woman: prospective cohort study. *BMJ* 1998;317:1341-1345.
- Hu FB. Diet and lifestyle influences on risk of coronary heart disease. *Curr. Atheroscler. Rep* 2009; 11:257-263.
- Hughes GM, Boyland EJ, Williams NJ et al. The effect of Korean pine nut oil (PinnoThin) on food intake, feeding behaviour and appetite: a double-blind placebo-controlled trial. *Lipids Health Dis* 2008;7:6.

Hyson DA, Schneeman BO, Davis PA. Almonds and almond oil have similar effects on plasma lipids and LDL oxidation in healthy men and women. *J Nutr* 2002; 132:703-7.

Jambazian PR, Haddad E, Rajaram S, Tanzman J, Sabate J. Almonds in the diet simultaneously improve plasma alpha-tocopherol concentrations and reduce plasma lipids. *J Am Diet Assoc* 2005;105:449-454.

Jenab M, Ferrari P, Slimani N et al. Association of nut and seed intake with colorectal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:1595-1603.

Jenkins DJ, Kendall CW, Popovich DG et al. Effect of a very-high-fiber vegetable, fruit, and nut diet on serum lipids and colonic function. *Metabolism* 2001;50:494-503.

Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, et al. Dose response of almonds on coronary heart disease risk factors: blood lipids, oxidized low-density lipoproteins, lipoprotein(a), homocysteine, and pulmonary nitric oxide: a randomized, controlled, crossover trial. *Circulation* 2002;106:1327-1332.

Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, et al. Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods vs lovastatin on serum lipids and C-reactive protein. *JAMA* 2003;290:502-510.

Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, et al. The Garden of Eden-plant based diets, the genetic drive to conserve cholesterol and its implications for heart disease in the 21st century. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2003;136:141-151.

Jenkins DJ, Kendall CW, Josse AR, et al. Almonds decrease postprandial glycemia, insulinemia, and oxidative damage in healthy individuals. *J Nutr* 2006;136:2987-2992.

Jenkins DJ, Hu FB, Tapsell LC, Josse AR, Kendall CW. Possible benefit of nuts in type 2 diabetes. *J Nutr* 2008;138:1752-1756.

- Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, Josse AR, et al. Effect of almonds on insulin secretion and insulin resistance in nondiabetic hyperlipidemic subjects: a randomized controlled crossover trial. *Metabolism* 2008;57:882-887.
- Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, et al. Almonds reduce biomarkers of lipid peroxidation in older hyperlipidemic subjects. *J Nutr* 2008;138:908-913.
- Jia X, Li N, Zhang W, et al. A pilot study on the effects of almond consumption on DNA damage and oxidative stress in smokers. *Nutr Cancer* 2006;54:179-183.
- Jiang R, Manson JE, Stampfer MJ, Liu S, et al. Nut and peanut butter consumption and risk of type 2 diabetes in women. *JAMA* 2002;288:2554-2560.
- Jiménez-Gomez Y, Lopez-Miranda J, Blanco-Colio LM et al. Olive oil and walnut breakfasts reduce the postprandial inflammatory response in mononuclear cells compared with a butter breakfast in healthy men. *Atherosclerosis* 2009;204:70-76.
- Jones PJ, Raeini-Sarjaz M, Jenkins DJ et al. Effects of a diet high in plant sterols, vegetable proteins, and viscous fibers (dietary portfolio) on circulating sterol levels and red cell fragility in hypercholesterolemic subjects. *Lipids* 2005;40:169-174.
- Karlsson S, Nanberg E, Fjaeraa C et al. Ellagic acid inhibits lipopolysaccharide-induced expression of enzymes involved in the synthesis of prostaglandin E2 in human monocytes. *Br J Nutr* 2009, Dec 1, 1-8, epub.
- Kocyigit A, Koylu AA, Keles H. Effects of pistachio nuts consumption on plasma lipid profile and oxidative status in healthy volunteers. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16:202-209.
- Kratz M, Gulbahce E, von Eckardstein A et al. Dietary mono- and polyunsaturated fatty acids similarly affect LDL size in healthy men and women. *J Nutr* 2002; 132:715-718.

- Krauss RM, Eckel RH, Howard B et al. AHA Dietary Guidelines. Revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *J Nutr* 2001;131:132-146.
- Kris-Etherton PM, Hu FB, Ros E, Sabaté J. The role of tree nuts and peanuts in the prevention of coronary heart disease: multiple potential mechanisms. *J Nutr*. 2008;138:1746S-1751S.
- Lairon D, Arnault N, Bertrais S et al. Dietary fiber intake and risk factors for cardiovascular disease in French adults. *Am J Clin Nutr* 2005;82:1185-1194.
- Lamarche B, Desroches S, Jenkins DJ et al. Combined effects of a dietary portfolio of plant sterols, vegetable protein, viscous fibre and almonds on LDL particle size. *Br J Nutr* 2004;92:657-663.
- Lopez-Ridaura R, Willett WC, Rimm EB et al. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women. *Diabetes Care* 2004;27:134-140.
- Lopez-Urriarte P, Bullo M, Casas-Agustench P et al. Nuts and oxidation: a systematic review. *Nutr Rev* 2009;67:497-508.
- Lapointe A, Goulet J, Couillard C et al. A nutritional intervention promoting the Mediterranean food pattern is associated with a decrease in circulating oxidized LDL particles in healthy women from the Quebec City metropolitan area. *Journal of Nutrition* 2005;135:410-415.
- Li N, Jia X, Chen CY et al. Almond consumption reduces oxidative DNA damage and lipid peroxidation in male smokers. *J Nutr* 2007;137:2717-2722.
- Lovejoy JC, Most MM, Lefevre M et al. Effect of diets enriched in almonds on insulin action and serum lipids in adults with normal glucose tolerance or type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2002;76:1000-1006.

- Lovejoy JC. The impact of nuts on diabetes and diabetes risk. *Curr Diab Rep* 2005; 5:379-384.
- Mattes RD, Kris-Etherton PM, Foster GD. Impact of peanuts and tree nuts on body weight and healthy weight loss in adults. *J Nutr* 2008;138:1741-1745.
- Martinez-Lapiscina EH, Pimenta AM, Beunza JJ et al. Nut consumption and incidence of hypertension: The SUN prospective cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009, epub Aug 14.
- McManus K, Antinoro L, Sacks F. A randomized controlled trial of a moderate-fat, low-energy diet compared with a low fat, low-energy diet for weight loss in overweight adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1503-1511.
- Mena MP, Sacanella E, Vazquez-Agell M et al. Inhibition of circulating immune cell activation: a molecular antiinflammatory effect of the Mediterranean diet. *Am J Clin Nutr* 2009;89:248-256.
- Mente A, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009;169:659-669.
- Mercanligil SM, Arslan P, Alasalvar C et al. Effects of hazelnut-enriched diet on plasma cholesterol and lipoprotein profiles in hypercholesterolemic adult men. *Eur J Clin Nutr*; 2007;61:212-220.
- Monagas M, Garrido I, Lebron-Aguilar R et al. Almond (*Prunus dulcis* (Mill.) D.A. Webb) skins as a potential source of bioactive polyphenols. *J Agric Food Chem* 2007;55:8498-8507.
- Morgan JM, Horton K, Reese D et al. Effects of walnut consumption as part of a low-fat, low-cholesterol diet on serum cardiovascular risk factors. *Int J Vitam Nutr Res* 2002;72:341-347.

- Mukuddem-Petersen J, Stonehouse OW, Jerling JC et al. Effects of a high walnut and high cashew nut diet on selected markers of the metabolic syndrome: a controlled feeding trial. *Br J Nutr* 2007;97:1144-1153.
- Munoz S, Merlos M, Zambon D et al. Walnut-enriched diet increases the association of LDL from hypercholesterolemic men with human HepG2 cells. *J Lipid Res* 2001;42:2069-2076.
- Nash SD, Nash DT. Nuts as part of a healthy cardiovascular diet. *Curr Atheroscler Rep* 2008;10:529-535.
- Nus M, Frances F, Librelotto J et al. Arylesterase activity and antioxidant status depend on PON1-Q192R and PON1-L55M polymorphisms in subjects with increased risk of cardiovascular disease consuming walnut-enriched meat. *J Nutr* 2007;137:1783-1788.
- O'Keefe JH, Gheewala NM, O'Keefe JO. Dietary strategies for improving post-prandial glucose, lipids, inflammation, and cardiovascular health. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:249-255.
- Papoutsis Z, Kassi E, Chinou I et al. Walnut extract (*Juglans regia* L.) and its component ellagic acid exhibit anti-inflammatory activity in human aorta endothelial cells and osteoblastic activity in the cell line KS483. *Br J Nutr* 2008;99:715-722.
- Parillo M, Riccardi G. Diet composition and the risk of type 2 diabetes: epidemiological and clinical evidence. *Br J Nutr* 2004; 92:7-19.
- Petridou E, Kedikoglou S, Koukoulomatis P et al. Diet in relation to endometrial cancer risk: a case-control study in Greece. *Nutr Cancer* 2002;44:16-22.
- Piers LS, Walker KZ, Stoney RM et al. Substitution of saturated with monounsaturated fat in a 4-week diet affects body weight and composition of overweight and obese men. *Br J Nutr* 2003;90:717-727.

- Pieters M, Oosthuizen W, Jerling JC et al. Clustering of haemostatic variables and the effect of high cashew and walnut diets on these variables in metabolic syndrome patients. *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 2005;16:429-437.
- Rajaram S, Burke K, Connell B et al. A monounsaturated fatty acid-rich pecan-enriched diet favorably alters the serum lipid profile of healthy men and women. *J Nutr* 2001;131:2275-2279.
- Razquin C, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA et al. 3 years follow-up of a mediterranean diet rich in virgin olive oil is associated with high plasma antioxidant capacity and reduced body weight gain. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:1387-1393.
- Reiter RJ, Manchester LC, Tan DX. Melatonin in walnuts: Influence on levels of melatonin and total antioxidant capacity of blood. *Nutrition* 2005;21:920-924.
- Retelny VS, Neuendorf A, Roth JL. Nutrition protocols for the prevention of cardiovascular disease. *Nutr Clin Pract* 2008;23:468-476.
- Ros E, Nunez I, Perez-Heras A et al. A walnut diet improves endothelial function in hypercholesterolemic subjects: a randomized crossover trial. *Circulation* 2004;109:1609-1614.
- Ros E. Dietary cis-monounsaturated fatty acids and metabolic control in type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2003;78:617S-25S.
- Ros, E. Nuts and novel biomarkers of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1649S-1656S.
- Sabaté J. Nut consumption and body weight. *Am J Clin Nutr* 2003;78:647S-50S.
- Sabaté J, Cordero-Macintyre Z, Siapco G et al. Does regular walnut consumption lead to weight gain? *Br J Nutr* 2005;94:859-864.

- Sabaté J, Ang Y. Nuts and health outcomes: new epidemiologic evidence. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009;89:1643S-1648S.
- Salas-Salvadó J, Fernández-Ballart J, Ros E et al. PREDIMED Study Investigators. Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. *Arch Intern Med.* 2008;168:2449-2458.
- Salas-Salvadó J, Garcia-Arellano A, Estruch R et al. Components of the Mediterranean-type food pattern and serum inflammatory markers among patients at high risk for cardiovascular disease. *Eur J Clin Nutr* 2008;62:651-9.
- Sanchez-Villegas A, Bes-Rastrollo M, Martinez-Gonzalez MA et al. Adherence to a Mediterranean dietary pattern and weight gain in a follow-up study: the SUN cohort. *Int J Obes (Lond)* 2006;30:350-358.
- Sari I, Baltaci Y, Bagci C et al. Effect of pistachio diet on lipid parameters, endothelial function, inflammation, and oxidative status: A prospective study. *Nutrition* 2009, Juli 30 epub.
- Schröder H, Marrugat J, Vila J et al. Adherence to the traditional mediterranean diet is inversely associated with body mass index and obesity in a spanish population. *J Nutr* 2004;134:3355-3361.
- Schulze MB, Hu FB. Primary prevention of diabetes: what can be done and how much can be prevented? *Annu Rev Public Health* 2005;26:445-467.
- Sheridan MJ, Cooper JN, Erario M et al. Pistachio nut consumption and serum lipid levels. *J Am Coll Nutr* 2007;26:141-148.
- Spaccarotella KJ, Kris-Etherton PM, Stone WL et al. The effect of walnut intake on factors related to prostate and vascular health in older men. *Nutr J* 2008;7:13.

- Spiller GA, Miller A, Olivera K et al. Effects of plant-based diets high in raw or roasted almonds, or roasted almond butter on serum lipoproteins in humans. *J Am Coll Nutr* 2003;22:195-200.
- St Onge MP. Dietary fats, teas, dairy, and nuts: potential functional foods for weight control? *Am J Clin Nutr* 2005;81:7-15.
- Steffen LM, Kroenke CH, Yu X et al. Associations of plant food, dairy product, and meat intakes with 15-y incidence of elevated blood pressure in young black and white adults: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Clin Nutr* 2005;82:1169-1177.
- Strate LL, Liu YL, Syngal S et al. Nut, corn, and popcorn consumption and the incidence of diverticular disease. *JAMA*. 2008;300:907-914.
- Strunz CC, Oliveira TV, Vinagre JC et al. Brazil nut ingestion increased plasma selenium but had minimal effects on lipids, apolipoproteins, and high-density lipoprotein function in human subjects. *Nutr Res* 2008;28:151-155.
- Tapsell L, Gillen L, Patch CS et al. Dietary advice inclusive of walnut supplementation assures adequate intakes of n-3 polyunsaturated fats in the dietary management of type 2 diabetes mellitus. *Asia Pac J Clin Nutr* 2004;13:S128.
- Tapsell LC, Batterham MJ, Teuss G et al. Long-term effects of increased dietary polyunsaturated fat from walnuts on metabolic parameters in type II diabetes. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:1008-1015.
- Thomson CD, Chisholm A, McLachlan SK et al. Brazil nuts: an effective way to improve selenium status. *Am J Clin Nutr* 2008;87:379-384.
- Torabian S, Haddad E, Rajaram S et al. Acute effect of nut consumption on plasma total polyphenols, antioxidant capacity and lipid peroxidation. *J Hum Nutr Diet* 2009;22:64-71.

Traoret CJ, Lokko P, Cruz AC et al. Peanut digestion and energy balance. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:322-328.

Urpi-Sarda M, Garrido I, Monagas M et al. Profile of plasma and urine metabolites after the intake of almond [*Prunus dulcis* (Mill.) D.A. Webb] polyphenols in humans. *J Agric Food Chem* 2009; 57:10134-10142.

Wells BJ, Mainous AG, Everett CJ. Association between dietary arginine and C-reactive protein. *Nutrition* 2005;21:125-130.

Wien MA, Sabate JM, Ikle DN et al. Almonds vs complex carbohydrates in a weight reduction program. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:1365-1372.

Yu YM, Wang ZH, Liu CH et al. Ellagic acid inhibits IL-1beta-induced cell adhesion molecule expression in human umbilical vein endothelial cells. *Br J Nutr* 2007; 97:692-698.

