

Die Verminderung des Schlaganfall-, Herzinfarkt- und Sterblichkeitsrisikos durch gesunde Ernährung und körperliche Aktivität

The reduction of stroke risk, risk of myocardial infarction and death by healthy diet and physical activity

Droste D.W.¹, Keipes M.²

¹Department of Neurology, Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL),
4 rue Barblé, L-1210 Luxembourg, Luxemburg

²Institute for Health Promotion, ZithaGesondheetsZentrum (ZGZ),
36 rue Zithe, L-2763 Luxembourg, Luxemburg

Correspondance: Prof. Dr Dirk W. Droste, Service de Neurologie,
Centre Hospitalier de Luxembourg, 4 rue Barblé, L-1210 Luxembourg,
Luxemburg

Telephone: +35244116627

Fax: +35244114020

E-mail: droste.dirk@chl.lu

Abstract

There is no doubt that a healthy diet and regular physical activity improve risk factors for cerebro-cardio-vascular disease and death. However, there is less evidence from prospective randomised controlled trials that they also reduce the actual risk of stroke, myocardial infarction and death. The only evidence from randomised controlled trials is, that a mediterranean diet with nuts and/or native olive oil considerably reduces stroke risk by 47% respectively 31%, however not the risk of myocardial infarction and death. A low-fat diet, a low-salt diet, and the addition of omega-3 fatty acids have no influence. In case of severe obesity with a BMI of >34-38 kg/m², weight reduction is the priority, if necessary by means of bariatric surgery. In longitudinal studies mortality (-29%), stroke (-34%), and myocardial infarction (-29%) could thus be reduced. Regular physical activity, whether endurance or more intense activity, leads to weight loss and improved vascular risk factors. An independent impact on stroke, myocardial infarction and mortality has not yet been demonstrated in prospective studies (double-blinding being impossible). Nevertheless, several epidemiological meta-analyses with observation durations of 4 to 28 years using data of up to 880 000 persons, indicate that there is a 2-3 fold risk reduction of cerebro-cardio-vascular death and global mortality in people with regular physical activity versus sedentary behaviour.

Key Words: nutrition, physical activity, cerebrovascular disease, stroke, myocardial infarction, mortality

Einführung

Unsere Risikofaktoren (Gewicht, Cholesterin, Blutzucker, Blutdruck) für einen Schlaganfall oder einen Herzinfarkt werden durch die Menge und die Zusammensetzung unserer Nahrung und durch unsere körperliche Aktivität maßgeblich beeinflusst¹⁻⁴. Das Körpergewicht, die Körperzusammensetzung, aber auch spezifische Lebensmittel haben einen Einfluss auf Gefäßrisikofaktoren. Die höchste allgemeine Lebenserwartung und das niedrigste Schlaganfall- und Herzinfarktrisiko haben Personen mit einem Body-Maß-Index (Gewicht in kg geteilt durch die Körpergröße in m zum Quadrat) etwa zwischen 20 und 27,5 kg/m²⁵. Zur Prophylaxe eines Schlaganfalls oder Herzinfarktes kommt einer Vermeidung von Übergewicht deshalb eine hohe Bedeutung zu. Es gibt 3 Hauptursachen für Übergewicht: 1. Wir essen zuviel, 2. wir essen nicht das Richtige und 3. wir bewegen uns nicht genug. Dies liegt auch daran, dass wir evolutionär gesehen nicht an eine sitzende Tätigkeit im Büro mit übermäßigem Angebot an Nahrung, sondern an körperliche Arbeit im Freien angepasst sind. Eine Arbeit im International Journal of Obesity untersuchte die Größe der Mahlzeiten in bildlichen Darstellungen des Abendmahls im Verhältnis zur Kopfgröße der Jünger Jesu und fand eine Zunahme der Portionsgrößen über die Jahrhunderte⁶. Neben einem Einfluss auf das Gewicht haben die o.g. 3 Faktoren aber auch Einfluss auf die Körperzusammensetzung und Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Diabetes und Cholesterin.

Neben dem bloßem Körpergewicht, dass vorwiegend über das Gleichgewicht von Energiezufuhr (Essen/Trinken) und Energieverbrauch (Wärmebildung, körperliche Aktivität, zur Verstoffwechslung der Nahrung benötigte Energie) beeinflusst wird⁷, spielt die Art der Nahrung eine große Rolle. Ein großes Problem in der Ernährungsmedizin ist, dass es vorwiegend Beobachtungsstudien und Kohortenstudien gibt und verhältnismäßig wenige prospektive interventionelle Studien. Dies macht es schwierig, einzelne Nahrungsmittel zu identifizieren, die gesund sind⁸. Eine dänische Studie untersuchte das Kaufverhalten anhand von 3,5 Millionen Transaktionen in Supermärkten und fand heraus, dass mit einem Kauf von Wein auch häufiger der Kauf von Oliven, Obst, Gemüse, Geflügel, fettarmem Käse, Milch und Fleisch verbunden war. Bierkäufer hingegen bevorzugten Fertiggerichte, Zucker, Chips, Schweinefleisch, Butter, Margarine, Wurst, Lamm und zuckerhaltige Getränke⁹. Damit wird klar dass womöglich der Effekt des „French Paradox“ nicht allein auf den regelmäßigen Weinkonsum zu reduzieren ist. Es gibt sogar Korrelationen zwischen dem Ernährungsstil, körperlicher Bewegung und dem Rauchen¹⁰. Aufgrund dieses Ernährungsstils können nur prospektive randomisierte Studien mit Austausch weniger Inhaltsstoffe/

Verhaltensmuster weiterhelfen. Hinzu kommt, dass häufig nur der Effekt auf Risikofaktoren wie z. B. Cholesterin untersucht wurde und nicht der Effekt auf das wirkliche Schlaganfall- und Herzinfarkttrisiko oder die Sterblichkeit ^{11, 12}. Medikamente oder auch Nahrungsmittel haben häufig mehrere gegenläufige Wirkungen. So ging z. B. eine deutliche medikamentöse Verbesserung der Verhältnisse von HDL- und LDL-Cholesterin sowie eine Verbesserung der Zuckerwerte mit dem Medikament Torcetrapib nicht mit einem verminderten Schlaganfall- und Herzinfarkttrisiko einher, sondern dieses Medikament erhöhte sogar die Sterblichkeit um 58%, z. T. wahrscheinlich über eine Erhöhung des Blutdrucks ^{13, 14}. Die Notwendigkeit einer salzarmen Diät wird z. Zt. ebenfalls eher ablehnend gesehen, da sie zwar zu einer geringen Blutdrucksenkung führt, jedoch Cholesterin und Triglyceride sowie Stresshormone im Blut erhöht werden und es zu keiner Beeinflussung von Schlaganfall- und Herzinfarkttrisiko sowie der Sterblichkeit kommt ^{15, 16}. Ein weiteres großes Problem aktueller Studien zum Lebensstil ist, dass bei optimaler medikamentöser Einstellung der Risikofaktoren, v. a. mit Statinen und Antihypertensiva immer weniger Raum für einen Effekt durch Lebensstiländerungen verbleibt ¹⁷. Wir wollen im Folgenden die Faktoren herausarbeiten, von denen wirklich durch aktuelle prospektive randomisierte Studien gezeigt wurde, dass sie eine Gewichtszunahme verhindern und das Risiko für Schlaganfall und Herzinfarkt vermindern und das Leben verlängern.

Gewicht, Gleichgewicht zwischen Gesamtenergiezufuhr und -verbrauch

Die Gesamtenergiezufuhr sollte natürlich dem Verbrauch angepasst sein; letzterer hängt von genetischen Faktoren, der Körpergröße und der körperlichen Aktivität ab. Es konnte bisher nicht in prospektiven randomisierten Studien gezeigt werden, dass durch eine Gewichtsreduktion mittels hypokalorischer Diät und Sport das Risiko für harte klinische Endpunkte gesenkt wird. In der Women's Health Initiative wurde die Hälfte von 48835 postmenopausalen Frauen intensiv bez. der Ernährung beraten ¹⁸. Die Interventionsgruppe nahm durchschnittlich 114 kcal weniger täglich zu sich und reduzierte insbesondere die Aufnahme von Fett und nahm durchschnittlich etwa eine Portion Obst/Gemüse täglich mehr zu sich als die Kontrollgruppe. Nach 3 Jahren waren die Teilnehmerinnen der Interventionsgruppe 1,3 kg leichter, LDL- und HDL-Cholesterin hatten etwa im gleichen Verhältnis abgenommen und es ergab sich kein Unterschied bez. des Schlaganfall und Herzinfarkttrisikos. Eine Metaanalyse randomisierter Studien ergab, dass eine mediterrane Diät zu einem höheren Gewichtsverlust, zu besseren Blutdruck-, Cholesterin-, Zucker- und Entzündungsparametern führt als eine fettarme Diät ¹⁹. Ein Einfluss auf die Sterblichkeit, das Schlaganfall- oder Herzinfarkttrisiko konnte nicht nachgewiesen werden ¹⁹. Es gibt jedoch sehr gute Daten aus einer schwedischen Kohortenstudie, wo 2010 Patienten mit einer Magenoperation zur Gewichtsreduktion mit 2037 Kontrollpatienten

Lebensmittelwerbung überbewertet. Es ist jedoch nicht unbedingt so, dass alle Kalorien gleichwertig zu einer Zunahme des Körpergewichtes führen. In einer prospektiven randomisierten Studie wurden zwei isokalorische Diäten verglichen, die sich nur durch gesalzene Pistazien und gesalzene Brezel unterschieden. Der BMI verminderte sich stärker in der Gruppe, die gesalzene Pistazien erhalten hatte³⁸. Nüsse, Pistazien und Erdnüsse (keine Nuss i. engeren Sinne, sondern eine Hülsenfrucht) sowie Olivenöl in geringen Mengen scheinen trotz des hohen Anteils an Fett weniger zu einer Gewichtszunahme zu führen, da sie zu einer langanhaltenden Sättigung führen, da die Energieaufnahme für den Körper erschwert ist und da sie zu einer vermehrten Thermogenese führen^{39, 40}. Bis vor kurzem gab es keine prospektive randomisierte Studie, die zeigen konnte, dass sich durch Diät das zerebro-kardio-vaskuläre und das Sterblichkeitsrisiko vermindern lassen konnte¹. Der kürzlich veröffentlichten PREDIMED-Studie an 7447 Patienten mit erhöhtem zerebro-kardio-vaskulärem Risiko (Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet) kommt eine herausragende Bedeutung zu. In dieser Studie führte eine um 180kcal täglich höhere Energiezufuhr durch Fette in der Patientengruppe mit mediterraner Diät und Nüssen und eine um 141kcal täglich höhere Energiezufuhr durch Fette in der Patientengruppe mit mediterraner Diät und nativem Olivenöl nicht zu einer Gewichtszunahme im Vergleich zu einer Kontrollgruppe^{41, 42}. Trotz der höheren Kalorienzufuhr kam es zu einer 47%igen Schlaganfallreduktion in der Patientengruppe mit mediterraner Diät und Nüssen und zu einer 31%igen Schlaganfallreduktion in der Patientengruppe mit mediterraner Diät und nativem Olivenöl⁴². Der Effekt der nussreichen Diät war stärker als der der olivenölreichen Diät. Das Herzinfarkt- und Sterblichkeitsrisiko wurde in dieser Studie nicht beeinflusst. Der Effekt auf das Schlaganfallrisiko liegt in der Größenordnung des Effektes einer Statinbehandlung^{43, 44}. Dieser Studie ist auch deshalb wichtig, da im Gegensatz zu älteren Studien etwa 40% der Teilnehmer Statine und weit mehr als die Hälfte blutdrucksenkende Medikamente erhielt. Es ist interessant, im Detail zu sehen, was die Studienteilnehmer in den 3 Armen der Studie wirklich gegessen hatten, denn auch die Kontrollgruppe ernährte sich relativ „gesund“: Beide Gruppen mit mediterraner Ernährung und Nüssen nahmen mehr Nüsse (auch die Olivenölgruppe), mehr natives Olivenöl („extra vergine“, auch die Nussgruppe), Hülsenfrüchte und mehr Fisch zu sich. Im übrigen unterschieden sich die 3 Gruppen kaum (auch was Obst und Vollkornprodukte angeht). In dieser Studie wurde ein Nussgemisch aus 15g Walnüssen, 7,5g Mandeln und 7,5g Haselnüssen in der Nussgruppe empfohlen und auch erreicht. Ein Patient aus der Olivenölgruppe nahm täglich etwa 50g natives Olivenöl zu sich⁴². Die mediterrane Diät bestand aus frischem Obst ≥ 3 Mal pro Tag, Gemüse ≥ 2 Mal pro Tag, Fisch/Meeresfrüchte ≥ 3 Mal pro Woche, Hülsenfrüchte ≥ 3 Mal pro Woche, Sofrito (aus Tomaten, Zwiebeln, Knoblauch und Kräutern) ≥ 2 Mal pro Woche, weißem statt rotem Fleisch und optional ≥ 7 Mal pro Woche Wein mit

den Mahlzeiten 42. Von Softdrinks, Gebäck, Süßigkeiten, Streichfett und rotem oder verarbeitetem Fleisch wurde abgeraten ⁴².

Körperliche Aktivität

Obwohles evidenterscheint, sich mehr zu bewegen, ist die Literaturlage hinsichtlich des Schlaganfall-, Herzinfarkt- und Sterblichkeitsrisikos in prospektiven Studien sehr dünn ^{2, 45, 46}. Prospektive Studien mit Bewegung sind schon durch die Unmöglichkeit von doppelblind Placebo-kontrollierten Versuchsserien gekennzeichnet. Des Weiteren beruht die Erfassung der körperlichen Aktivität in Beruf und Freizeit meistens auf Fragebogen oder Selbstauskünften.

Eine ältere, 2004 erschienene Metaanalyse von Koronarpatienten ergab eine Reduktion der Sterblichkeit, nicht aber des Herzinfarkttrisikos durch eine Schulung, die auf körperlicher Betätigung basierte ⁴. Eine Metaanalyse von 2013 ergab jedoch keinen Einfluss eines Schulungsprogramms bei Koronarpatienten auf die Morbidität und Mortalität ⁴⁷. Dies kann daran liegen, dass heutzutage die Risikofaktoren, v. a. Blutdruck und Cholesterin viel besser medikamentös behandelt werden. Körperliche Aktivität in einer randomisierten Studie bei 606 Typ II-Diabetespatienten führte zu einer Verbesserung des HbA1c, des BMI und des HDL-Cholesterins, nicht jedoch zu weniger harten klinischen Endpunkten ⁴⁸. In einer Metaanalyse von Patienten mit Bluthochdruck führte körperliche Aktivität zu einer Senkung des Blutdruckes, jedoch nicht zu einer Senkung von Schlaganfall-, Herzinfarkt- und Sterblichkeitsrisiko ⁴⁹. Ausdauer-, Widerstandstraining und eine Kombination beider sind in der Bekämpfung der Risikofaktoren ebenbürtig ^{26, 50}. Enttäuschend war ebenso die Look AHEAD-Studie, in der 5145 übergewichtige Patienten mit Typ II-Diabetes entweder intensiv oder standardmäßig bezüglich einer kalorienreduzierten Diät und körperlicher Aktivität (Ziel mäßige körperliche Aktivität ≥ 175 Minuten pro Woche) beraten wurden ⁵¹. Es ergab sich nach einer medianen Beobachtungszeit von 9,6 Jahren kein Unterschied bezüglich Herzinfarkt, Schlaganfall oder Krankenhausaufenthalt wegen Angina pectoris. Dies lag möglicherweise daran, dass der Gewichtsverlust nur gering war (6.0% vs. 3.5% am Studienende) und daran, dass zwar auf die Menge der Kalorienzufuhr, nicht jedoch auf die Art der Ernährung Wert gelegt wurde. Körperliche Aktivität führt zu einem Gewichtsverlust, etwa in der Größenordnung von 1-3kg, und hilft dabei, diesen Gewichtsverlust aufrecht zu erhalten, wenn sie konsequent langfristig weitergeführt wird ^{26, 52}.

Allerdings sind mehrere epidemiologische, retrospektive Metaanalysen mit großen (4 bis 20 Jahren) Observationsdauern und sehr großen Fallzahlen vorhanden ⁵³⁻⁵⁵. In den allermeisten Publikationen sind sowohl zerebro-kardiovaskuläre Mortalität als auch Gesamtsterblichkeit niedriger bei Personen mit guter kardio-respiratorischer Fitness gegenüber inaktiven Personen. Dieser Effekt fällt stärker aus wenn Selbsteinschätzungen oder Fragebogen den Fitnessgrad der

Probanden beschreiben als wenn objektivere Mittel (Laufband oder Ergometer Test) angewandt werden, die Resultate bleiben aber hoch signifikant positiv, sodass der Nutzen von regelmäßiger körperlicher Aktivität unumstritten ist ⁵⁶.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend ist es erwiesen, dass eine mediterrane Diät mit Nüssen und/oder Olivenöl signifikant das Schlaganfallrisiko (um etwa 47% respektive 31%), nicht jedoch das Herzinfarkt- und Mortalitätsrisiko vermindert ^{41, 42}. Eine fettarme Diät ¹⁸, eine salzarme Diät ^{15, 16} und eine Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren ³⁴⁻³⁷ führen zu keiner Risikoreduktion. Bei Obesität mit einem BMI von >34-38 muss die Gewichtsreduktion im Vordergrund stehen, falls nötig mit Hilfe der bariatrischen Chirurgie. Dadurch kann sehr wahrscheinlich eine Verminderung der Sterblichkeit (-29%), des Herzinfarkt-(-29%) und des Schlaganfallrisikos (-34%) erreicht werden ²⁰. Regelmäßige körperliche Aktivität, sei es Ausdauer- oder Widerstandstraining, führt zu Gewichtsverlust und einer Verbesserung der Gefäß-Risikofaktoren ^{26, 50}, ein eigenständiger Einfluss auf harte Endpunkte bei sonst guter Behandlung der Risikofaktoren steht jedoch in prospektiven Studien aus (wobei doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studien sowieso nicht möglich sind).

Mehrere epidemiologische Studien und Meta-Analysen mit Observationsdauern von 4 bis 20 Jahren und Populationen bis zu 880 000 Personen errechneten eine 2-3 fache Risikoreduktion für kardiovaskuläre Mortalität und für Gesamtsterblichkeit für Personen mit regelmäßiger körperlicher Aktivität versus sedentärem Lebensstil ⁵³⁻⁵⁵.

Literatur

1. Rees K, Dyakova M, Ward K, Thorogood M, Brunner E. Dietary advice for reducing cardiovascular risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;3:CD002128.
2. Khan KM, Thompson AM, Blair SN et al. Sport and exercise as contributors to the health of nations. *Lancet* 2012;380(9836):59-64.
3. Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2013;97(3):505-516.
4. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116(10):682-692.
5. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of

- 57 prospective studies. *Lancet* 2009;373(9669):1083-1096.
6. Wansink B, Wansink CS. The largest Last Supper: depictions of food portions and plate size increased over the millennium. *Int J Obes (Lond)* 2010;34(5):943-944.
 7. Jequier E. Pathways to obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26 Suppl 2:S12-S17.
 8. Hankey GJ. Nutrition and the risk of stroke. *Lancet Neurol* 2012;11(1):66-81.
 9. Johansen D, Friis K, Skovenborg E, Gronbaek M. Food buying habits of people who buy wine or beer: cross sectional study. *BMJ* 2006;332(7540): 519-522.
 10. Barefoot JC, Gronbaek M, Feaganes JR, McPherson RS, Williams RB, Siegler IC. Alcoholic beverage preference, diet, and health habits in the UNC Alumni Heart Study. *Am J Clin Nutr* 2002;76(2):466-472.
 11. The U.S.Department of Agriculture (USDA) and the U.S.Department of Health and Human Services (HHS). Dietary Guidelines for Americans. 14-3-2012. <http://www.cnpp.usda.gov/DGAs2010-PolicyDocument.htm>. 8-3-2013.
 12. Ministère de la Santé. Recommandations alimentation saine et activité physique. <http://www.sante.public.lu/publications/rester-bonne-sante/alimentation/plan-national-alimentation-saine-activite-physique/plan-national-alimentation-saine-activite-physique.pdf>. 2007. Luxembourg. 16-2-2012.
 13. Barter PJ, Rye KA, Tardif JC et al. Effect of torcetrapib on glucose, insulin, and hemoglobin A1c in subjects in the Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events (ILLUMINATE) trial. *Circulation* 2011;124(5):555-562.
 14. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007;357(21):2109-2122.
 15. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(11):CD004022.
 16. Graudal N, Jurgens G. The (political) science of salt revisited. *BMJ* 2013;346:f2741.
 17. Chen Q, Cheng LQ, Xiao TH et al. Effects of omega-3 fatty acid for sudden cardiac death prevention in patients with cardiovascular disease: a contemporary meta-analysis of randomized, controlled trials. *Cardiovasc*

Drugs Ther 2011;25(3):259-265.

18. Howard BV, Van HL, Hsia J et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;295(6):655-666.
19. Nordmann AJ, Suter-Zimmermann K, Bucher HC et al. Meta-analysis comparing Mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors. *Am J Med* 2011;124(9):841-851.
20. Sjostrom L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med* 2013;273(3):219-234.
21. Jakubowicz D, Froy O, Wainstein J, Boaz M. Meal timing and composition influence ghrelin levels, appetite scores and weight loss maintenance in overweight and obese adults. *Steroids* 2012;77(4):323-331.
22. Jakubowicz D, Barnea M, Wainstein J, Froy O. High Caloric intake at breakfast vs. dinner differentially influences weight loss of overweight and obese women. *Obesity (Silver Spring)* 2013.
23. Larsen TM, Dalskov SM, van BM et al. Diets with high or low protein content and glycemic index for weight-loss maintenance. *N Engl J Med* 2010;363(22):2102-2113.
24. Muckelbauer R, Libuda L, Clausen K, Reinehr T, Kersting M. A simple dietary intervention in the school setting decreased incidence of overweight in children. *Obes Facts* 2009;2(5):282-285.
25. Muckelbauer R, Sarganas G, Gruneis A, Muller-Nordhorn J. Association between water consumption and body weight outcomes: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2013;98(2):282-299.
26. Jakicic JM, Marcus BH, Lang W, Janney C. Effect of exercise on 24-month weight loss maintenance in overweight women. *Arch Intern Med* 2008;168(14):1550-1559.
27. Wycherley TP, Noakes M, Clifton PM, Cleanthous X, Keogh JB, Brinkworth GD. A high-protein diet with resistance exercise training improves weight loss and body composition in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33(5):969-976.
28. Lepe M, Bacardi GM, Jimenez CA. Long-term efficacy of high-protein diets: a systematic review. *Nutr Hosp* 2011;26(6):1256-1259.
29. Westerterp-Plantenga MS, Lemmens SG, Westerterp KR. Dietary protein - its role in satiety, energetics, weight loss and health. *Br J Nutr* 2012; 108 Suppl 2:S105-S112.

30. Keller U. Dietary proteins in obesity and in diabetes. *Int J Vitam Nutr Res* 2011;81(2-3):125-133.
31. Bendtsen LQ, Lorenzen JK, Bendtsen NT, Rasmussen C, Astrup A. Effect of dairy proteins on appetite, energy expenditure, body weight, and composition: a review of the evidence from controlled clinical trials. *Adv Nutr* 2013;4(4):418-438.
32. Hetherington MM, Cunningham K, Dye L et al. Potential benefits of satiety to the consumer: scientific considerations. *Nutr Res Rev* 2013;26(1):22-38.
33. Cook NR, Obarzanek E, Cutler JA et al. Joint effects of sodium and potassium intake on subsequent cardiovascular disease: the Trials of Hypertension Prevention follow-up study. *Arch Intern Med* 2009;169(1):32-40.
34. The Risk and Prevention Study Collaborative Group. n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 2013;368:1800-1808.
35. Kwak SM, Myung SK, Lee YJ, Seo HG. Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172(9):686-694.
36. Kromhout D. Omega-3 fatty acids and coronary heart disease. The final verdict? *Curr Opin Lipidol* 2012;23(6):554-559.
37. Chowdhury R, Stevens S, Gorman D et al. Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e6698.
38. Li Z, Song R, Nguyen C et al. Pistachio nuts reduce triglycerides and body weight by comparison to refined carbohydrate snack in obese subjects on a 12-week weight loss program. *J Am Coll Nutr* 2010;29(3):198-203.
39. Casas-Agustench P, Lopez-Uriarte P, Bullo M, Ros E, Gomez-Flores A, Salas-Salvado J. Acute effects of three high-fat meals with different fat saturations on energy expenditure, substrate oxidation and satiety. *Clin Nutr* 2009;28(1):39-45.
40. Mattes RD, Dreher ML. Nuts and healthy body weight maintenance mechanisms. *Asia Pac J Clin Nutr* 2010;19(1):137-141.
41. Munn L, Yates L. PREDIMED A five year Mediterranean and mixed nuts diet study from Spain. <http://hazelnuts.org.au/static/wp-content/uploads/2013/05/Nuts-PREDIMED-brochure-FINAL-2012-09-14.pdf>, 2013.

42. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* 2013.
43. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, III et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355(6):549-559.
44. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359(21):2195-2207.
45. West RR, Jones DA, Henderson AH. Rehabilitation after myocardial infarction trial (RAMIT): multi-centre randomised controlled trial of comprehensive cardiac rehabilitation in patients following acute myocardial infarction. *Heart* 2012;98(8):637-644.
46. Lennon O, Galvin R, Smith K, Doody C, Blake C. Lifestyle interventions for secondary disease prevention in stroke and transient ischaemic attack: a systematic review. *Eur J Prev Cardiol* 2013.
47. Brown JP, Clark AM, Dalal H, Welch K, Taylor RS. Effect of patient education in the management of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2013;20(4):701-714.
48. Balducci S, Zanuso S, Cardelli P et al. Changes in physical fitness predict improvements in modifiable cardiovascular risk factors independently of body weight loss in subjects with type 2 diabetes participating in the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). *Diabetes Care* 2012;35(6):1347-1354.
49. Semlitsch T, Jeitler K, Hemkens LG et al. Increasing Physical Activity for the Treatment of Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med* 2013.
50. Stensvold D, Tjonna AE, Skaug EA et al. Strength training versus aerobic interval training to modify risk factors of metabolic syndrome. *J Appl Physiol* 2010;108(4):804-810.
51. Wing RR, Bolin P, Brancati FL et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369(2):145-154.
52. Jakicic JM. Physical activity and weight loss. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2012;73:21-36.
53. Kodama S, Saito K, Tanaka S et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA* 2009;301(19):2024-2035.
54. Peterson PN, Magid DJ, Ross C et al. Association of exercise capacity on treadmill with future cardiac events in patients referred for exercise testing.

Arch Intern Med 2008;168(2):174-179.

55. Nocon M, Hiemann T, Muller-Riemenschneider F, Thala F, Roll S, Willich SN. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2008;15(3):239-246.
56. Lollgen H, Leyk D. [Prevention by physical activity. The relevance of physical fitness]. Internist (Berl) 2012;53(6):663-670.