

ORIGINALARBEITEN

Wirkung von Milchbestandteilen auf den Lipidstoffwechsel

M. Wanner¹, P. Stoll¹, H. Stähelin², H. Schneeberger¹, M. Jost¹,
J. Danuser¹ und G. Ritzel³

¹⁾ Eidg. Forschungsanstalt fürviehwirtschaftliche Produktion, Posieux (Schweiz)

²⁾ Geriatrische Klinik, Kantonsspital, Basel (Schweiz)

³⁾ Abteilung für Sozial- und Präventiv-Medizin, Universität Basel (Schweiz)

Zusammenfassung

In sechs Versuchen mit wachsenden Schweinen wurden verschiedene Milchbestandteile auf ihre cholesterinsenkende Wirkung untersucht. Die Versuche werden einzeln beschrieben.

Mit Hilfe der Hauptkomponenten-Analyse wurden anschließend 44 Faktoren geprüft, ob sie den Lipidstoffwechsel beeinflussen. Dabei zeigte sich, daß nicht ein bestimmter Inhaltsstoff der Milch eine cholesterinsenkende Wirkung hat. Milch und Milchbestandteile verändern die Nährstoffzusammensetzung der Nahrung und können indirekt, z. B. über das veränderte Aminosäuremuster den Lipidgehalt des Blutes senken.

Summary

The cholesterol lowering effect of various milk constituents was examined in six trials with growing pigs. Each trial is described.

By means of main component analysis 44 factors were tested in order to see whether they influenced the lipid metabolism. We observed that there was no specific component in the milk which showed a cholesterol lowering effect. Milk and milk constituents change the nutrient composition of the food and can, e.g. by means of the changed amino acid pattern, indirectly lower the lipid content in the blood.

Schlüsselwörter: Milchbestandteile, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, Schwein

Einleitung

Für Krankheiten wie Krebs oder Rheuma werden immer wieder statistische oder gar kausale Zusammenhänge mit der Ernährung angenommen, ohne daß solche Beziehungen mehr als hypothetischen Charakter haben. Die Relation Atherosklerose – Fettkonsum jedoch gilt heute als gesichert.

Aus der sehr hohen Zahl diesbezüglicher Veröffentlichungen seien zwei Übersichtsarbeiten jüngeren Datums zitiert (40, 42).

Die Frage, ob hoher Fettkonsum zu Hypercholesterinämie und zu erhöhter Inzidenz von Atherosklerose führt, wurde auch in epidemiologischen Studien am Völkerstamm der Massai untersucht. Deren Krieger ernähren sich fast ausschließlich von Milch und Fleisch. Trotzdem haben sie niedrige Serumcholesterinspiegel und keine Anzeichen arteriosklerotischer Herzkrankheiten (22). Weitere Untersuchungen an Massai-Männern ergaben eine negative Korrelation zwischen dem Milchkonsum und dem Blutcholesterin (23). Aufgrund dieser Befunde, die bisherigen Annahmen widersprechen, postulierten Mann und Spoerry, daß in der fermentierten Milch, wie sie die Massai trinken, ein Faktor enthalten sei, der den Cholesterinspiegel des Blutes senkt.

Auch im Rahmen der sogenannten „Basler Studie III“ fand Ritzel (33), daß bei Erwachsenen die Blutlipide negativ mit dem Milchkonsum korreliert sind. Bruppacher (6) bestätigte teils diese Beziehung in der „Adoleszentenstudie Basel-Stadt“. Er vermutete den cholesterinsenkenden Effekt jedoch weniger in der Nahrung als in den Ernährungsgewohnheiten. Eine neuere, in der Schweiz im Rahmen des nationalen Forschungsprogrammes 1a durchgeführte Studie bestätigte den Befund, daß hoher Milchkonsum mit tieferen Serumlipidwerten korreliert (2). Auch zahlreiche experimentelle Studien mit Freiwilligen zeigten die mehr oder weniger stark lipidsenkende Wirkung von frischer oder fermentierter Voll- oder Magermilch (1, 11, 12, 20, 21, 35, Übersichtsarbeit 32).

Ernährungsversuche mit menschlichen Probanden sind aber äußerst schwierig, da es kaum gelingt, alle Einflußfaktoren zu standardisieren. Hier drängt sich der Tierversuch auf, wobei der Wahl der Tiere entscheidende Bedeutung zukommt. Nach Ratcliffe und Luginbühl (31) eignet sich das Hausschwein gut als Modell für Atheroskleroseuntersuchungen. Schweine haben als Omnivore einen dem Menschen ähnlichen Fettstoffwechsel und weisen eine ähnliche Verteilung der Lipidfraktionen auf (7, 16). Bei praxisüblichen Futterrationen liegen jedoch die Serumlipidkonzentrationen beim Schwein weit unter den bei in Industrieländern lebenden Menschen gemessenen Werten. Durch entsprechende Fütterung kann aber auch beim Schwein eine Hyperlipidämie erzeugt werden, die gewissen beim Menschen beobachteten und mit hohem Atheroskleroserisiko behafteten Dyslipidämien (Typ III) nahe verwandt ist (18).

Ziel unserer Untersuchungen war es, die Wirkung eines eventuellen Milchfaktors auf den Lipidstoffwechsel des Schweins zu prüfen und diesen cholesterinsenkenden Milchbestandteil näher zu charakterisieren.

Material und Methoden

Versuchstiere

Sechs Versuche wurden mit je 48 kastrierten männlichen Tieren der Rasse Edelschwein durchgeführt; einzige im ersten Versuch wurden auch weibliche Tiere eingesetzt. Die Schweine wurden nach Abstammung, Alter und Gewicht in Blöcke unterteilt, wobei in jedem Block jede Behandlung einmal vertreten war. Die Zuweisung der Schweine zu den Behandlungen erfolgte anhand der Serumcholesterinwerte während der Kontroll- bzw. in Versuch 5 während der Ferkelfutterphase.

Futter

Die Fütterung der in Einzelboxen gehaltenen Tiere erfolgte zweimal täglich. Bei der Rezeptierung der Futtermischungen galt es, einerseits den physiologischen Bedarf der Schweine abzudecken und andererseits den Fett- und Energiegehalt sowie den P/S-Quotienten (Verhältnis mehrfach ungesättigter zu gesättigten Fettsäuren) zwischen den einzelnen Behandlungen möglichst auszugleichen. Hierzu diente insbesondere Sojaöl mit seinem hohen Gehalt an ungesättigten Fettsäuren. Weitere Einzelheiten über die Zusammensetzung der mehlähnlichen Futter werden bei jedem Versuch angegeben. Die Tagesration ergab sich aus der Zuteilung an verdaulicher Energie (VES):

$$\text{VES/Tag} = 1/7 \cdot (19.42 + 4.32 \cdot \text{LG} - 0.015 \cdot \text{LG}^2) \quad \text{in MJ}$$

LG = Lebendgewicht

Blutentnahme und Analytik

Den Schweinen wurde regelmäßig Blut aus der Vena jugularis entnommen. Die Bestimmung des Gesamtcholesterins (abgekürzt: CHOL) und des HDL-Choleste-

Tab. 1. Parameterliste für die Hauptkomponenten-Analyse.

1. Blutparameter	
*Cholesterin	*Differenz Cholesterin minus HDL-C
*Cholesteroldifferenz	*Quotient Cholesterin/HDL
*HDL-Cholesterin	
2. Entwicklung der Versuchstiere	
Alter	*Fütterungsintensität
*Körpergewicht	*Proteinversorgung
*Tageszuwachs	
3. Futteranalysen	
*Verdauliche Energie	Kalzium
*Rohfett	Phosphor
4. Milchbestandteile	
*Magermilch	*Laktose
*Molke süß	*Joghurt
*Molke fermentiert	*Permeat
*Laktalbumin	*Retentat
*Kasein	
5. Andere Futterkomponenten	
*Heringsmehl	*Sojaextraktionsschrot
*Sojaöl	
6. Aminosäuremuster	
*Lysin	Serin
*Methionin	Alanin
Threonin	Leucin
Glutaminsäure	Arginin
Isoleucin	Summe basischer Aminosäuren
Histidin	Quotient Lysin/Arginin
Asparaginsäure	Quotient basische/nicht basische Aminosäuren
7. Fettsäuremuster	
Palmitinsäure	Ölsäure
Stearinsäure	Linolsäure

*) Diese Parameter dienten zur Berechnung der Hauptkomponenten.

rins (HDL-C) erfolgte wie in einer früheren Publikation beschrieben (34). Die „Cholesterindifferenz“ (C-DIFF) wurde für jedes Tier berechnet, indem von den einzelnen Werten der Versuchsphase der Mittelwert der Kontrollfutterphase subtrahiert wurde.

Mathematisch-statistische Auswertung

In den Tabellen werden die Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen angegeben. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Varianzanalyse unter Berücksichtigung der Blockbildung mit anschließendem Duncan-Test zur Sicherung der Gruppenunterschiede.

Zusätzlich wurden aus der Vielzahl der erhobenen Daten dieser sechs Versuche mit der Hauptkomponenten-Analyse (24) die Faktoren bestimmt, die im Rahmen der Versuchsanordnung für die Ergebnisse von Bedeutung sind.

Um eine möglichst differenzierte Aussage zu erhalten, wurden die Beobachtungen gruppiert. Die Parameter wurden jeweils in fünf bis acht Intervalle unterteilt, wobei die Intervallgrenzen so gewählt wurden, daß die Gruppengrößen ausgeglichen waren.

Zur Berechnung der Hauptkomponenten dienten die 25 in allen Versuchen erhobenen Parameter (Tab. 1). Die drei größten Hauptkomponenten des Cholesterins erklären 77 % der Streuung. Zusätzlich wurden 19 Parameter gruppiert, die nicht in allen Versuchen erhoben wurden, so daß insgesamt die Wirkung von 44 Parametern überprüft werden konnte (Tab. 1).

Ergebnisse der sechs Versuche

Versuch 1: Einfluß von Molke auf den Cholesterinspiegel des Schweins bei fettarmer und fettricher Fütterung

In einem vorangegangenen Versuch war eine cholesterinsenkende Wirkung von Molke bei Schweinen, die ein Futter mit einem niedrigen

Tab. 2. Zusammensetzung der Futter in Versuch 1.

Behandlung		tief		hoch	
		A	B	C	D
Butterfett	%*			10,0	10,0
Molkenpulver	%		50,0		50,0
Mais	%	16,3	17,2	30,1	
Gerste	%	62,7	10,0	36,3	12,3
Sojaextraktionsschrot	%	8,0	8,0	9,2	9,2
Sojaöl	%		0,8		1,7
Heringsmehl	%	3,0	3,0	7,0	5,0
Haferspelzen	%		8,5	2,9	9,0
Stärke	%	6,3			
Verdauliche Energie	MJ/kg	12,8	12,9	15,2	15,3
Rohfett	%	1,9	2,0	12,4	12,0
P/S-Quotient		2,3	1,7	0,27	0,31

*) Angaben bezogen auf die Frischsubstanz. Ergänzung auf 100% mit Mineralstoffen, Spurenelementen, Vitaminen und inerten Füllstoffen. Diese Bemerkungen gelten desgleichen für die Tabellen 4, 7, 9 und 11.

Tab. 3. Blutparameter der vier Versuchsgruppen aus Versuch 1.

Behandlung	CHOL ¹	C-DIFF ¹	HDL-C ¹
A Kontrolle ohne Fett	2,63b* ± 0,29	0,20b ± 0,41	1,17b ± 0,32
B Molke ohne Fett	2,52a ± 0,39	-0,03a ± 0,34	1,00a ± 0,28
C Kontrolle mit Fett	3,73d ± 0,52	1,06d ± 0,44	1,55c ± 0,36
D Molke mit Fett	3,34c ± 0,47	0,79c ± 0,41	1,45c ± 0,43

*) Kein gleicher Buchstabe in einer Kolonne bedeutet signifikante Differenz ($p < 0,05$).

Diese Bemerkung gilt ebenso für die Tabellen 5, 6, 8, 10, 12 und 13.

¹mmol/Liter

Fettgehalt (< = 6 % Rohfett) erhielten, gezeigt worden (34). Im hier beschriebenen Versuch sollte nun der Effekt von Molke bei unterschiedlichem Fettgehalt des Futters untersucht werden.

Bei Versuchsbeginn betrug das durchschnittliche Gewicht der Ferkel 21 kg. Während der zweiwöchigen Kontrollfutterphase erhielten alle Tiere Futter A (Tab. 2). Nach einer Angewöhnungsperiode von zwei Wochen wurden während sieben Wochen die Versuchsfutter verabreicht. Für die statistische Auswertung berücksichtigten wir die Blutlipidwerte der zweiten, vierten und siebten Versuchsfutterwoche.

Durch die Fettzufuhr in Behandlung C wurde das CHOL um 42 % gegenüber den Kontrolltieren A angehoben (Tab. 3). Sowohl bei fettarmer wie auch bei fettricher Fütterung bewirkte der Einbezug von Molkenpulver in die Ration eine signifikante Senkung des CHOL um 4,2 % (Vergleich A und B) bzw. 10,5 % (Vergleich C und D). In Behandlung B war auch das HDL-C im Vergleich zu A signifikant erniedrigt. Der günstige Effekt der Molke ließ sich auch bei der C-DIFF nachweisen.

Dieser Versuch bestätigt, daß das Schwein wie der Mensch auf die erhöhte Fettzufuhr mit einem Anstieg des CHOL und des HDL-C reagiert. Der cholesterinsenkende Effekt war trotz des hohen Anteils von Molkenpulver in der Ration im Vergleich zu Untersuchungen mit menschlichen Probanden (1, 12, 35) und mit Ratten (17) relativ klein.

Versuch 2: Cholesterinsenkende Wirkung verschiedener Milchbestandteile

Nachdem der cholesterinsenkende Effekt der Molke bestätigt werden konnte, sollte nun der Einfluß verschiedener Milchbestandteile auf den Lipidstoffwechsel geprüft werden. Während der vierwöchigen Kontrollperiode erhielten alle Ferkel (durchschnittliches LG 27 kg) Futter C (Tab. 4), das in seiner Zusammensetzung dem Futter der Behandlung C von Versuch 1 entspricht. Einer Adaptationswoche folgte eine erste Versuchsperiode mit den Futtern A–D. In der vier Wochen dauernden Zwischenperiode mit Futter C wurden die Tiere neu gruppiert. Darauf folgte die zweite Versuchsperiode mit den Futtern C, E, F und G. Alle Futter enthielten 10 Gewichts% Butterfett. Für die statistische Auswertung dienten die Werte der zwei Blutentnahmen, die je in den beiden letzten Wochen der Versuchsperioden entnommen wurden.

Tab. 4. Milchbestandteile, Energie- und Fettgehalt und P/S-Quotient der verschiedenen Futterrationen des Versuches 2.

Behandlung		A	B	C	D	E	F	G
Butterfett	%	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Magermilchpulver	%	50,0						
Joghurt	%		50,0					
Kasein	%				9,9			
Molke süß	%					47,8		
Molke fermentiert	%						49,9	
Laktose	%							37,8
Verdauliche Energie	MJ/kg	15,3	14,9	15,4	15,5	15,4	15,5	15,7
Rohfett	%	12,6	12,5	12,5	12,5	12,3	12,8	12,6
P/S-Quotient		0,26	0,23	0,22	0,19	0,26	0,27	0,27

In der ersten Versuchsperiode bewirkte nur die Magermilch (Fütterungsgruppe A) eine signifikante Senkung des CHOL um knapp 12 % und des HDL-C um 18 % gegenüber den Kontrolltieren (Tab. 5). Dieser Befund stimmt mit den meisten Ergebnissen experimenteller Untersuchungen beim Menschen (12, 35) und bei Ratten (17, 19, 28) überein. Einzig Hussi et al. (13) verneinten die cholesterinsenkende Wirkung der Magermilch.

Joghurt und das zugesetzte Kasein senkten das HDL-C signifikant. Kasein (Behandlung D) hatte aber keinen Einfluß auf CHOL, wie dies auch Marks und Howard (25) und Raaij et al. (30) beim Menschen feststellten. Beim Kaninchen führte eine Diät mit Kasein sogar zu Hypercholesterinämie (4), die jedoch im wesentlichen durch die Fettkomponente im Futter beeinflußt wird (5).

Mit Joghurt lagen die CHOL-Werte um 4,5 % unter denen der Kontrolltiere. Diese Differenz ist jedoch statistisch nicht gesichert. Beim Menschen (11, 21) und beim Kaninchen (39) scheint Joghurt einen deutlichen Effekt zu zeigen.

Die C-DIFF war einzig in Behandlung A negativ, d. h. die Cholesterinwerte waren während der Magermilchfütterung niedriger als während der Kontrollfutterperiode.

In der zweiten Versuchsperiode senkten alle eingesetzten Milchbestandteile das Gesamtcholesterin signifikant (Tab. 6). Süße Molke (Behandlung E) hatte den stärksten Einfluß auf die C-DIFF. Die Ergebnisse in bezug auf

Tab. 5. Blutparameter während der ersten Versuchsperiode des Versuches 2.

Behandlung	CHOL ¹		C-DIFF ¹		HDL-C ¹	
C Kontrolle	3.34a	±0.40	0.34a	±0.39	1.71a	±0.27
A Magermilch	2.95b	±0.26	-0.02b	±0.23	1.41c	±0.20
B Joghurt	3.19a	±0.35	0.15ab	±0.32	1.50bc	±0.24
D Kasein	3.38a	±0.48	0.21a	±0.38	1.58b	±0.29

¹ mmol/Liter

Tab. 6. Blutparameter während der zweiten Versuchsperiode des Versuches 2.

Behandlung	CHOL ¹		C-DIFF ¹		HDL-C ¹	
C Kontrolle	3.67a	±0.48	-0.17a	±0.40	1.70a	±0.34
E Molke süß	3.12b	±0.45	-0.73c	±0.53	1.46c	±0.28
F Molke fermentiert	3.16b	±0.39	-0.68cb	±0.38	1.50bc	±0.27
G Laktose	3.33b	±0.36	-0.48b	±0.33	1.63ab	±0.20

¹ mmol/Liter

die Molke bestätigten die Daten aus Versuch 1. Fermentierte Molke hatte keine stärkere Wirkung als Süßmolke. Für die Fermentation der Molke war übrigens der gleiche *Lactobacillus*-Stamm gebraucht worden wie für die Herstellung des Joghurts im vorhergehenden Versuchsabschnitt. Grunewald (9) erhielt bei Ratten mit fermentierter Magermilch tiefere Cholesterinwerte als mit ungesäuerter. Er wie auch andere Autoren (11, 21) vermuteten, daß der cholesterinsenkende Faktor während der Gärung entsteht, was zumindest durch unsere Resultate mit süßer Molke und Magermilch nicht bestätigt werden konnte. Helms (10) glaubte, daß Laktose der cholesterinsenkende Milchfaktor sei. Nach Marks und Howard (25) hat Laktose zwar eine senkende Wirkung, ist jedoch nicht der alleinige Faktor. Unsere Resultate zeigten ebenfalls den cholesterinsenkenden Effekt der Laktose. In zweijährigen Fütterungsstudien an Ratten und Rennmäusen hatte jedoch Laktose keine Reduktion des CHOL zur Folge (43).

Dieser Versuch 2 zeigte, daß in Übereinstimmung mit der Literatur Magermilch, Molke und wahrscheinlich auch Joghurt einen senkenden Effekt auf den Cholesterinspiegel haben. Über die Wirkung von Kasein kann noch keine sichere Aussage gemacht werden, da der Gehalt an Kasein in den Gruppen mit Magermilch und Joghurt denjenigen der Gruppe mit der Kaseinzulage übertraf.

Tab. 7. Zusammensetzung der Futter in Versuch 3.

Behandlung		A	B	C	D
Butterfett	%	10.0	10.0	10.0	10.0
Magermilchpulver	%		12.5	25.0	50.0
Mais	%	30.0	25.0	20.0	11.0
Gerste	%	25.5	23.5	20.0	11.0
Sojaextraktionsschrot	%	13.7	10.0	5.6	
Sojaöl	%		0.6	1.1	2.0
Heringsmehl	%	7.5	5.0	3.0	
Haferspelzen	%	4.3	4.9	8.2	10.7
Stärke	%	5.0	5.0	5.0	
Verdauliche Energie	MJ/kg	15.0	15.3	15.2	15.1
Rohfett	%	12.2	12.5	12.4	12.4
P/S-Quotient		0.33	0.36	0.38	0.41

Tab. 8. Blutparameter des Dosiswirkungsversuchs.

Behandlung	CHOL ¹		C-DIFF ¹		HDL-C ¹	
A Kontrolle	3.39a	±0.47	0.44a	±0.40	1.77a	±0.26
B Magermilch 12,5%	3.21b	±0.37	0.18b	±0.32	1.74ab	±0.30
C Magermilch 25,0%	3.16b	±0.34	0.19b	±0.31	1.67bc	±0.28
D Magermilch 50,0%	3.18b	±0.35	0.06b	±0.34	1.64c	±0.23

¹ mmol/Liter

Versuch 3: Dosis-Wirkungseffekt der Magermilch

In diesem Dosis-Wirkungs-Versuch sollte der optimale Anteil Magermilch in der Ration bestimmt werden, nachdem in den bisherigen Versuchen mit relativ hohen Mengen (ca. 50 Energie%) gearbeitet worden war.

Zu Versuchsbeginn wogen die Ferkel durchschnittlich 26 kg. Sie erhielten während der vierwöchigen Kontrollperiode alle das Futter A (Tab. 7). Dann folgte die Adaptationsphase von einer Woche, während der die Tiere an das jeweilige Versuchsfutter angewöhnt wurden. Die Versuchsperiode dauerte sieben Wochen mit Blutentnahmen in der dritten, fünften und siebten Woche.

Alle Magermilchgruppen hatten signifikant tiefere CHOL-Werte und niedrigere C-DIFF als die Kontrolltiere (Tab. 8). Das Ausmaß des Effektes war aber im Vergleich zu den Ergebnissen des Versuchs 2 deutlich kleiner. Eine eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung ließ sich nicht erkennen. Beim HDL-C zeigte sich ein gewisser dosisabhängiger Effekt, indem mit zunehmendem Magermilchanteil die Konzentration abnahm.

Versuch 4: Wirkung der Molke und ihrer Fraktionen Permeat und Retentat

Molke hatte in den beiden Versuchen 1 und 2 eine cholesterinsenkende Wirkung. Um das cholesterinsenkende Prinzip genauer zu lokalisieren, wurde Molke durch Ultrafiltration in Permeat und Retentat aufgetrennt. Permeat enthält als wesentlichsten Bestandteil Laktose, Retentat hauptsächlich Albumine und Globuline.

Der Versuch entsprach in seinem Aufbau Versuch 3. In der Versuchsfutterphase wurden jedoch die Blutproben in der zweiten, vierten, fünften und siebten Woche entnommen. Tabelle 9 zeigt die Zusammensetzung der Versuchsfutter. Im Unterschied zu den früheren Versuchen wurde nicht mehr Heringsmehl als Proteinquelle, sondern Maisgluten und Kasein eingesetzt, da ein möglicher Einfluß der Fettsäuren des Heringsmehl auf den Cholesterinspiegel nicht ausgeschlossen werden konnte.

Ähnlich wie in der zweiten Versuchsstufe von Versuch 2 (Tab. 6) zeigten die Kontrolltiere eine deutlich negative C-DIFF (Tab. 10). Ihre CHOL-Werte sanken also in der Versuchsstufe ab. Zwar hatten auch die Tiere mit Molke bzw. Retentat negative C-DIFF, doch die CHOL-Spiegel waren signifikant höher als in Behandlung A. Ebenfalls in der Gruppe mit Permeat war das CHOL erhöht. Unbeeinflußt blieb das HDL-C.

Das Verhalten der C-DIFF der Kontrolltiere und das erhöhte CHOL bei den Schweinen mit Molke widersprachen früheren Versuchsergebnissen.

Tab. 9. Zusammensetzung der Futter in Versuch 4 und 6.

Behandlung		A	B	C	D
Butterfett	%	10.0	10.0	10.0	10.0
Molke	%		50.0		
Retentat	%			15.5	
Permeat	%				48.8
Mais	%	30.0	4.2	30.0	
Gerste und Weizen	%	23.3		23.7	
Sojaextraktionsschrot	%	14.0	12.0		
Sojaöl	%	0.9	2.0	1.0	2.3
Maisgluten	%	0.2	3.6		5.0
Kasein	%	6.0	2.4		11.3
Haferspelzen	%	4.5	8.3	8.4	10.0
Stärke	%	6.0	3.8	6.0	9.3
Verdauliche Energie	MJ/kg	15.5	15.5	15.3	15.9
Rohfett	%	12.2	12.3	12.2	12.3
P/S-Quotient		0.36	0.35	0.36	0.35

Tab. 10. Blutparameter des Versuches 4.

Behandlung	CHOL ¹		C-DIFF ¹		HDL-C ¹	
A Kontrolle	3.08c	±0.29	-0.22c	±0.21	1.47a	±0.19
B Molke	3.25b	±0.31	-0.06	±0.33	1.47a	±0.24
C Retentat	3.25b	±0.34	-0.08b	±0.32	1.49a	±0.23
D Permeat	3.37a	±0.36	0.08	±0.34	1.48a	±0.21

¹ mmol/Liter

Es stellte sich deshalb die Frage, ob der Wechsel der Proteinquellen Ursache dieser Befunde war. Dies wurde im nächsten Versuch geprüft.

Versuch 5: Vergleich verschiedener Kontrollrationen

Einerseits ging es in diesem Versuch darum, die widersprüchlichen Resultate der Behandlungen A und B des Versuches 4 zu überprüfen. Andererseits galt es, die Wirkung der Kontrollration A des Versuchs 4 mit der der Kontrollration früherer Versuche zu vergleichen. Futter C entsprach deshalb in seiner Zusammensetzung im wesentlichen dem Kontrollfutter der Versuche 1 bis 3. Futter D enthielt an Stelle von Sojaextraktionsschrot Kasein als Proteinquelle (Tab. 11), zeigten doch neuere Arbeiten mit Kaninchen und Ratten (14, 27, 30, 36, 38), daß Sojaproteine eine cholesterinsenkende Wirkung haben.

Die Schweine der Behandlungen A, C und D erhielten bereits während der Kontrollfutterphase die Futter A, C und D, die Tiere mit Behandlung B jedoch Futter A. Erst in der eigentlichen Versuchsfutterperiode erhielten sie Futter B, während in den andern Behandlungen die entsprechenden Futter weiter verabreicht wurden. Die Versuchsfutterphase dauerte

Tab. 11. Zusammensetzung der Futter in Versuch 5.

Behandlung		A	B	C	D
Butterfett	%	10.0	10.0	10.0	10.0
Molke	%		50.0		
Mais	%	35.0	5.2	35.0	35.5
Gerste und Weizen	%	23.8		24.8	27.2
Sojaextraktionsschrot	%	14.0	12.0	13.8	
Sojaöl	%	0.8	1.9	0.5	0.9
Heringsmehl	%			7.5	
Maisgluten	%	1.8	5.6		5.4
Kasein	%	4.4	2.1		8.6
Haferspelzen	%	5.0	9.6	3.8	7.8
Stärke	%			1.2	
Verdauliche Energie	MJ/kg	15.0	15.1	15.3	14.9
Rohfett	%	12.6	12.5	12.9	12.6
P/S-Quotient		0.29	0.25	0.24	0.26

acht Wochen mit Blutentnahmen in der dritten, fünften, siebten und achten Woche.

Die Kontrollrationen A und C ergaben die gleichen CHOL-Werte und die gleiche C-DIFF (Tab. 12). Beim HDL-C waren die Werte für Behandlung C signifikant tiefer als die von A. Die Tiere mit Molke und Ration D hatten im Vergleich zu A und C nicht signifikant tiefere CHOL, aber wesentlich tiefere HDL-C. Eine cholesterinsenkende Wirkung der Sojaproteine konnte in diesem Versuch nicht gezeigt werden, hatten doch die Tiere der Behandlung C höhere CHOL und sogar signifikant erhöhte HDL-C im Vergleich zu D.

Versuch 6: Wirkung der Molke und ihrer Fraktionen Permeat und Retentat (Wiederholung des Versuches 4)

Wie in Versuch 5 gezeigt wurde, unterschied sich die Kontrollration aus Versuch 4 in bezug auf die Beeinflussung des CHOL nicht von der Kontrollration früherer Versuche. Deshalb wurden in der Wiederholung des Versuchs 4 die Futtermischungen unverändert belassen (Tab. 9). Die Kontrollphase mit Futter A dauerte jedoch nur zwei und die Versuchsfutterphase sieben Wochen. Die Blutentnahmen erfolgten in der dritten, fünften und siebten Woche.

Tab. 12. Blutparameter des Versuches 5.

Behandlung	CHOL ¹		C-DIFF ¹		HDL-C ¹	
A Kontrolle neu	3.30a	±0.45	0.66a	±0.28	1.45a	±0.22
B Molke	3.21a	±0.47	0.56a	±0.41	1.25c	±0.21
C Kontrolle alt	3.29a	±0.45	0.66a	±0.38	1.36b	±0.21
D Kontrolle ohne Soja	3.14a	±0.37	0.54a	±0.36	1.27c	±0.18

¹) mmol/Liter

Tab. 13. Blutparameter des Versuches 6.

Behandlung	CHOL ¹		C-DIFF ¹		HDL-C ¹	
A Kontrolle	3.12a	± 0.38	0.16a	± 0.24	1.20a	± 0.18
B Molke	2.96b	± 0.29	-0.05b	± 0.32	1.15a	± 0.19
C Retentat	3.24a	± 0.38	0.28a	± 0.44	1.31b	± 0.19
D Permeat	3.19a	± 0.33	0.17a	± 0.28	1.17a	± 0.22

¹ mmol/Liter

Die Tiere mit Molke zeigten ein signifikant niedrigeres CHOL und eine kleinere C-DIFF als die Kontrolle A (Tab. 13). HDL-C blieb unbeeinflußt. Gleich wie in Versuch 4 bewirkten Retentat und Permeat leicht höhere CHOL-Werte. Diese Unterschiede sind aber nicht signifikant. Die Schweine, welchen Retentat verfüttert wurde, hatten die höchsten HDL-C.

Permeat, das als wesentlichsten Bestandteil Laktose enthält, zeigte also keine cholesterinsenkende Wirkung wie die zugesetzte Laktose bei Behandlung G in der zweiten Versuchsphase von Versuch 2.

Molke wirkte cholesterinsenkend, ihre beiden Fraktionen Retentat und Permeat, die aus der gleichen Molkencharge wie das Molkenpulver für die Ration B hergestellt wurden, hatten eher einen gegenteiligen Effekt. Es ist wenig wahrscheinlich, daß bei der Ultrafiltration das cholesterinsenkende Prinzip zerstört wurde. Zutreffender mag die Vermutung sein, daß es nicht einen Milchfaktor gibt, sondern daß mehrere Komponenten zusammen eine Reduktion des CHOL bewirken.

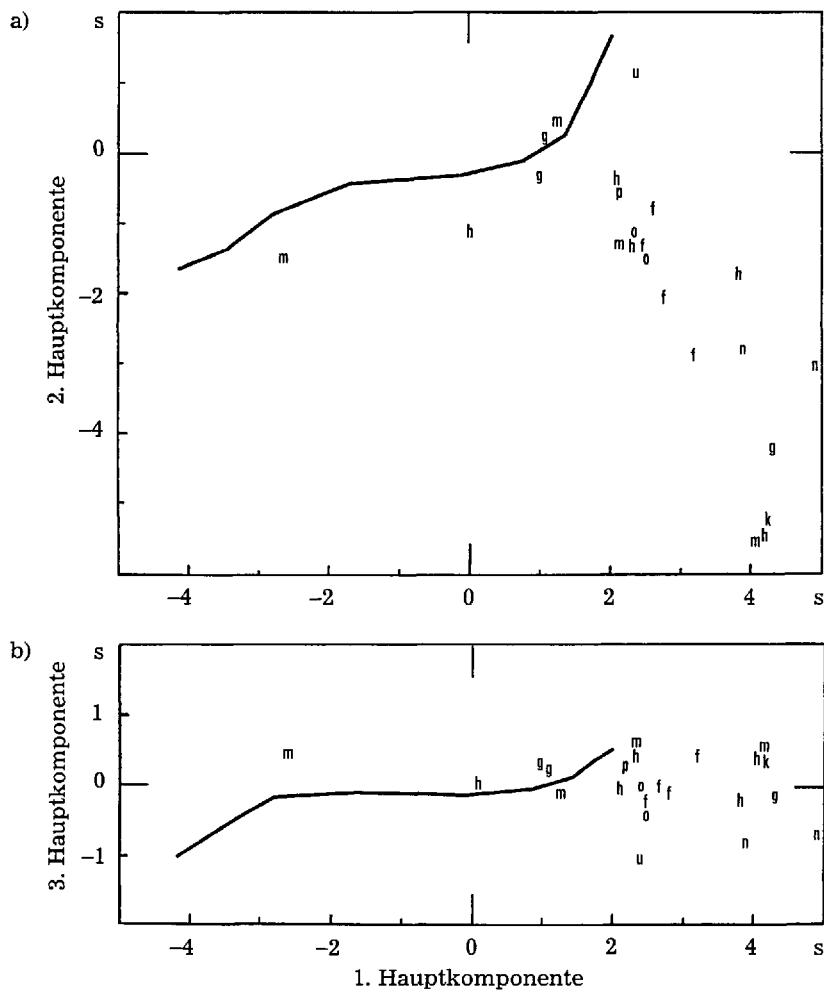
Ergebnisse und Diskussion der Hauptkomponenten-Analyse

Die Aussagekraft der Hauptkomponenten-Analyse hängt davon ab, ob die betrachtete Variable eine genügende Varianz aufweist und ob die Anzahl Beobachtungen genügend groß ist, um statistisch zuverlässig zu sein. Deshalb tritt der Rohfettgehalt des Futters, der die wichtigste Einflußgröße war, bei den Berechnungen nicht in Erscheinung, da er für die meisten Tiere konstant gehalten wurde. Aus dem gleichen Grund konnten die Energie-, Kalzium- und Phosphorgehalte des Futters und die Zufuhr gewisser Aminosäuren nicht in die Hauptkomponenten-Analyse einbezogen werden.

In den Abbildungen 1a und 1b ist die Lage der Gruppenschwerpunkte des Cholesterins, der Hauptzielgröße, abgebildet. Die größte Ausdehnung geht in Richtung der ersten Hauptkomponente, was bereits 46 % der Streuung des Cholesterins erklärt. Die zweite Hauptkomponente nimmt vor allem bei den Gruppen mit höheren Cholesterinwerten zu und erklärt weitere 20 % der Streuung. Die dritte Hauptkomponente umfaßt 11 % der Streuung.

Zwischen dem CHOL und dem HDL-C besteht eine sehr enge Korrelation, die jedoch ab der fünften CHOL-Gruppe, d. h. ab 3,25 mmol CHOL/1, bzw. der vierten HDL-C-Gruppe (1,5 mmol HDL-C/1) abnimmt. Die Gruppenschwerpunkte der C-DIFF sind nicht dargestellt, zeigten aber einen dem CHOL sehr ähnlichen Verlauf.

Zwischen Körpergewicht, Alter und Tageszuwachs und den Blutparametern bestand ebenfalls eine gute Korrelation. Einzig im Gewichtsbereich 65–95 kg LG sind die Gruppenschwerpunkte dieser Variablen weit von den Blutwerten entfernt. Dies läßt vermuten, daß in diesem Lebengewichtsbereich der Einfluß des Gewichts, des Alters und des Zuwachses auf das Cholesterin deutlich geringer wird.



—	Cholesterin	n	Permeat
f	Laktalbumin	o	Retentat
g	Kasein	p	Schotte
h	Laktose	u	Schotte fermentiert
k	Joghurt	s	Standardabweichung
m	Magermilch		

Abb. 1a und 1b. Hauptkomponenten-Analyse: Cholesterin im Serum und Milchbestandteile im Futter

Wie aus den Abbildungen 1a und 1b weiter zu erkennen ist, haben die Milchbestandteile in den ersten drei Hauptkomponenten keinen sichtbaren Zusammenhang mit den Blutparametern. So zeigt z. B. der Verlauf der „Magermilchkurve“, daß sich mit zunehmendem Anteil Magermilch die Gruppenschwerpunkte von der Kurve des CHOL entfernen. Dieses Ergebnis widerspricht einigen positiven Versuchsergebnaten, ist aber

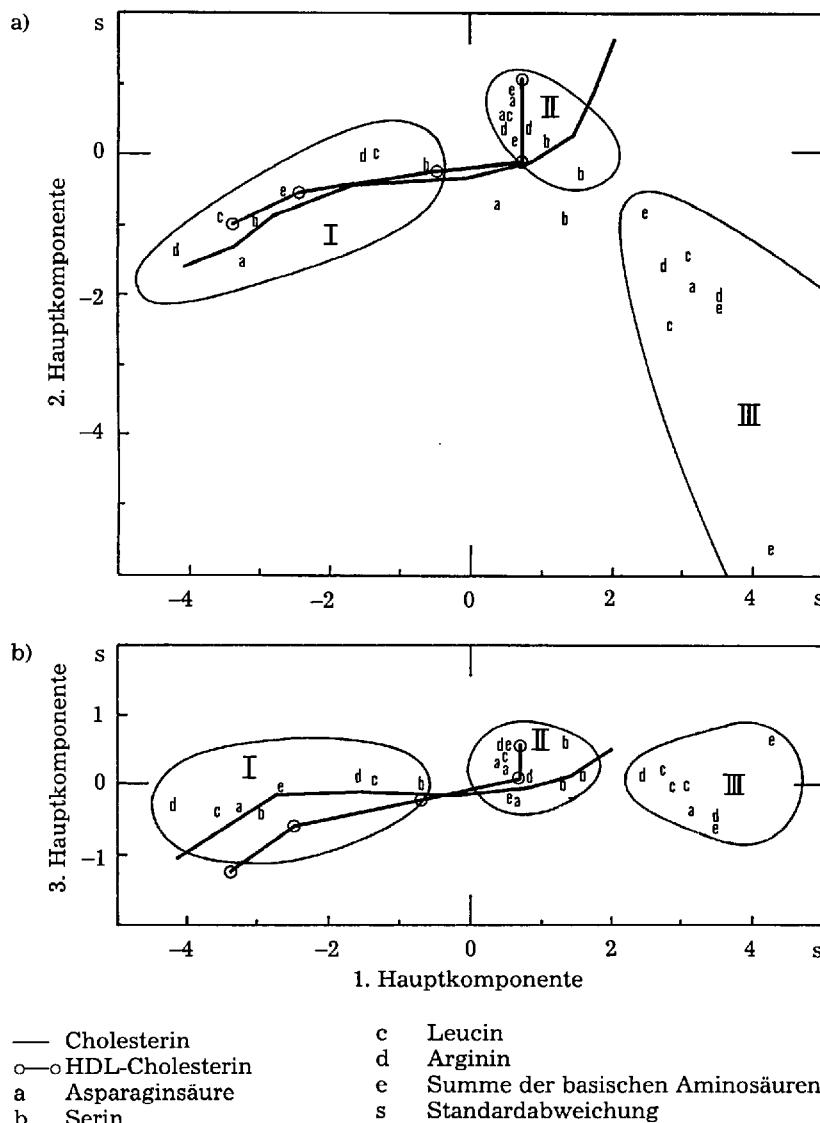


Abb. 2a und 2b. Cholesterin bzw. HDL-Cholesterin im Blutserum und Aminosäuregehalt des Futters

dadurch zu erklären, daß andere Variablen wie Körpermengen, Tageszuwachs und Alter der Tiere sowie der Fettgehalt der Ration einen größeren Einfluß auf das CHOL hatten als die Milchbestandteile selbst.

Die günstige Wirkung verschiedener Milchbestandteile auf den Lipidstoffwechsel, wie sie in der Literatur mehrfach beschrieben und z. T. auch in unseren Versuchen beobachtet wurde, scheint eher die Folge einer veränderten Zusammensetzung der nicht kontrollierten Inhaltsstoffe der Nahrung zu sein. So konnte bei unseren Untersuchungen nicht nur die Milchkomponente der Futter geändert werden. Damit der Energie-, Protein- und Rohfettgehalt sowie der P/S-Quotient der verschiedenen Futterrationen ausgeglichen waren (Ausnahme: Versuch 1), mußten ebenfalls andere Futtermittel variiert werden. Auch galt es bei der Herstellung der Futter darauf zu achten, eine ernährungsphysiologisch ausgewogene, dem Wachstum und der Gesundheit der Schweine förderliche Zusammensetzung zu haben. Die vergleichbaren Tageszunahmen in den verschiedenen Gruppen und der gute Gesundheitszustand der Tiere zeigen, daß dies gelungen war.

Seit längerer Zeit ist bekannt, daß der Proteingehalt und die Zusammensetzung der Nahrungsproteine die Serumlipide beeinflussen (41). Beim Menschen stieß die Beobachtung, daß durch die Zugabe von Sojaprotein die Serumlipide bei gewissen Hyperlipidämieformen deutlich gesenkt werden können, auf großes Interesse (29, 37). Diese Befunde ließen sich nicht durchwegs bestätigen. Insbesondere gelang es nicht, beim Tier eine eindeutige Erklärung für diesen Mechanismus zu finden (17, 29, 37). Offenbar spielt das Alter der Versuchstiere eine Rolle. Beim adulten Tier konnte ein Effekt von Sojaprotein gefunden werden (41), während beim wachsenden Tier dieser Nachweis nicht möglich war (3, 15), was durch die Ergebnisse des Versuches 5 bestätigt wird.

Die Abbildungen 2a und 2b zeigen die Gruppenschwerpunkte für einige Aminosäuren, die einen Einfluß auf den CHOL-Spiegel unserer Versuchstiere hatten (die andern in Tabelle 1 aufgeführten Aminosäuren blieben ohne Effekt). Die im Bereich I zusammengefaßten Aminosäuregruppen standen in engem Zusammenhang mit einem tiefen Cholesterinspiegel. Charakteristisch für diesen Bereich I war ein Gehalt in der Futterration von 1,3–1,4 % Asparaginsäure, 0,6–0,84 % Serin, 1,2–1,5 % Leucin, 0,95–1,2 % Arginin und 2,5–2,7 % basischen Aminosäuren.

Die im Bereich II zusammengefaßten Aminosäuregruppen (1,4–1,5 % und 1,6–1,7 % Asparaginsäure, 1,5–1,6 % Leucin, 0,8–0,95 % Arginin und 2,2–2,5 % basische Aminosäuren) waren eng mit hohen Cholesterinwerten und insbesondere mit hohem HDL-C korreliert.

Im Bereich III finden sich die Aminosäuregruppen, die in keiner Beziehung zu den geprüften Blutparametern standen.

In einer neueren Arbeit zeigte Gibney (8), daß der Lysin- und Arginingehalt beim Kaninchen die Cholesterinkonzentration beeinflußt, und Untersuchungen bei Ratten weisen auf die Bedeutung der basischen Aminosäuren hin (26, 41).

Die vier in die Hauptkomponenten-Analyse einbezogenen Fettsäuren (Tab. 13) zeigten keinen Einfluß auf den Lipidstoffwechsel der Schweine.

Die Auswertung unserer Versuche mit der Hauptkomponenten-Analyse läßt keinen spezifischen Milchinhaltsstoff mit cholesterinsenkender Wirkung erkennen.

Schlußfolgerungen

Die Resultate der Hauptkomponenten-Analyse sowie die nähere Betrachtung der verschiedenen einzelnen Versuche ergaben, daß die bei epidemiologischen Studien beobachtete Assoziation von niedrigen Cholesterinspiegeln mit hohem Milchkonsum durch eine definierbare, in der Milch befindliche Substanz nicht erklärt werden kann. Vielmehr dürfte es sich um das Zusammenwirken verschiedener Faktoren handeln, die den Cholesterinspiegel beeinflussen. Milch und Milchbestandteile verändern die Zusammensetzung der Nahrung und können indirekt, z. B. über ein verändertes Aminosäuremuster den Lipidgehalt des Blutes senken.

Zweifelsohne muß die Milch als Nahrungsmittel bezüglich ihrer Auswirkungen auf die Serumlipide günstiger beurteilt werden als die Komponente Milchfett isoliert.

Literatur

1. Antila M, Ali-Yrkkö S, Antila V, Antila P, Rönnemaa T, Järveläinen H, Viikari J (1980) Is fat globule membrane essential for cholesterol-lowering effect of milk? Lancet 602
2. Autorengruppe Nationales Forschungsprogramm 1 (1982) Prophylaxe von Herz-Kreislauf-Krankheiten in der Schweiz. Haupt, Bern/Stuttgart
3. Barth CA, Pfeuffer M, Hahn G (1984) Influence of dietary casein or soy protein on serum lipids and lipoproteins of monkeys. Ann Nutr Metab 28:137-143
4. Beynen AC, Scholz KE, Zutphen van LFM, West CE (1983) Correlation between the colesterolemia responses produced by dietary cholesterol and casein in rabbits. J Nutr 113:1204-1211
5. Beynen AC, West CE (1981) The distribution of cholesterol between lipoprotein fractions of serum from rabbits fed semipurified diets containing casein and either coconut oil or corn oil. Z Tierphysiol, Tierernährung u. Futtermittelkde 46:233-239
6. Bruppacher R (1977) Zur Ernährungslage der Adoleszenten. In: Brubacher G, Ritzel G (Hrsg), Zur Ernährungssituation der schweizerischen Bevölkerung. Huber, Bern/Stuttgart/Wien
7. Chapman MJ, Goldstein S (1976) Comparison of the serum low density lipoprotein and of its apoprotein in the pig, rhesus monkey and baboon with the man. Atherosclerosis 25:267-291
8. Gibney MJ (1983) The effect of dietary lysine to arginine ratio on cholesterol kinetics in rabbits. Atherosclerosis 47:263-270
9. Grunewald KK (1982) Serum cholesterol levels in rats fed skim milk fermented by *Lactobacillus acidophilus*. J Food Sci 47:2078-2079
10. Helms P (1977) Hypocholesterolaemic effect of milk. Lancet: 556
11. Hepner G, Fried R, St. Jeor S, Fusetti L, Morin R (1979) Hypocholesterolemic effect of yogurt and milk. Am J Clin Nutr 32:19-24
12. Howard AN, Marks J (1977) Hypocholesterolaemic effect of milk. Lancet: 255-256
13. Hussi E, Miettinen TA, Ollus A, Kostiainen E, Ehnholm C, Haglund B, Huttunen JK, Manninen V (1981) Lack of serum cholesterol-lowering effect of skimmed milk and butter milk under controlled conditions. Atherosclerosis 39:267-272

14. Kim DN, Lee KT, Reiner JM, Thomas WA (1980) Increased steroid excretion in swine fed high fat, high cholesterol diet with soy protein. *Exp Mol Path* 33:25–35
15. Kim DN, Lee KT, Reiner JM, Thomas WA (1982) Hypolipidemic action of soy protein in swine. In: Noseda G, Fragiocomo C, Fumagalli R, Paoletti R (Eds), lipoproteins and coronary atherosclerosis. Elsevier Biomedical Press
16. Knipping GMJ, Kostner GM, Holasek A (1975) Studies on the composition of pig serum lipoproteins, isolation and characterization of different apoproteins. *Biochim Biophys Acta* 393:88–99
17. Kritchevsky D, Tepper SA, Morrissey RB, Czarnecki SK, Klurfeld DM (1979) Influence of whole or skim milk on cholesterol metabolism in rats. *Am J Clin Nutr* 32:597–600
18. Mahley RW, Weisgraber KH, Innerarity T, Brewer HB, Assmann G (1975) Swine lipoproteins and atherosclerosis. Changes in the plasma lipoproteins and apoproteins induced by cholesterol feeding. *Biochemistry* 14:2817–2823
19. Malinow MR, McLaughlin P (1975) The effect of skim milk on plasma cholesterol in rats. *Experientia* 31:1012–1013
20. Mann GV (1977) Hypocholesterolaemic effect of milk. *Lancet*: 556
21. Mann GV (1977) A factor in yogurt which lowers cholesterol in man. *Atherosclerosis* 26:335–340
22. Mann GV, Shaffer RD, Anderson RS, Sandstead HH (1964) Cardiovascular disease in the Massai. *J. Atheroscler Res* 4:289–312
23. Mann GV, Spoerry A (1974) Studies of a surfactant and cholesterolemia in the Massai. *Am J Clin Nutr* 27:464–469
24. Mardia KV, Kent JT, Bibby JM (1979) Multivariate analysis. Academic Press, London/New York, pp 213–237
25. Marks J, Howard AN (1977) Hypocholesterolaemic effect of milk. *Lancet*: 763
26. Nagata Y, Imaizumi K, Sugano M (1980) Effects of soya-bean protein and casein on serum cholesterol levels in rats. *Br J Nutr* 44:113–121
27. Nagata Y, Tanaka K, Sugano M (1981) Further studies on the hypocholesterolaemic effect of soya-bean protein in rats. *Br J Nutr* 45:233–241
28. Nair CR, Mann GV (1977) A factor in milk which influences cholesterolemia in rats. *Atherosclerosis* 26:363–367
29. Noseda G, Fragiocomo C (1980) Effects of soybean protein diet in serum lipids, plasma glucagon and insulin. In: Noseda G, Leweis B, Paoletti R (Eds) Diet and drugs on atherosclerosis. Raven Press, New York, pp 61–65
30. Raaij van JMA, Katan MB, Hautvast JGA (1979) Casein, soya protein, serum-cholesterol. *Lancet*: 958
31. Ratcliffe HL, Luginbühl H (1971) The domestic pig: a model for experimental atherosclerosis. *Atherosclerosis* 13:133–136
32. Richardson T (1978) The hypocholesteremic effect of milk – a review. *J Food Protection* 41:226–235
33. Ritzel G (1975) Evaluation von Ernährungserhebungen im Rahmen der Basler Studie III. In: Brubacher G, Ritzel G (Hrsg) Zur Ernährungssituation der schweizerischen Bevölkerung. Huber, Bern/Stuttgart/Wien, S 57–82
34. Ritzel G, Stähelin HB, Schneeberger H, Wanner M, Jost M (1979) Serum lipids in swine fed large quantities of whey. *Int J Vit Nutr Res* 49:419–427
35. Rossouw JE, Burger EM, Vyver van der P, Ferreira JJ (1981) The effect of skim milk, yogurt and full cream milk on human serum lipids. *Am J Clin Nutr* 34:351–356
36. Sautier C, Dieng K, Flament C, Doucet C, Suquet JP, Lemonnier D (1983) Effects of whey protein, casein, soya-bean and sunflower proteins on the serum, tissue and faecal steroids in rats. *Br J Nutr* 49:313–319
37. Sirtori CR, Agradi E, Conti F, Mantero O, Gatti E (1977) Soyabean protein diet in the treatment of type II hyperlipoproteinemia. *Lancet*: 275–277

38. Terpestra AHM, Tintelen van G, West CE (1982) The effect of semipurified diets containing different proportions of either casein or soybean protein on the concentration of cholesterol in whole serum, serum lipoproteins and liver in male and female rats. *Atherosclerosis* 42:85-95
39. Thakur CP, Jha AN (1981) Influence of milk, yogurt and calcium on cholesterol-induced atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis* 39:211-215
40. The pooling project research group (1978) Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: final report of the pooling project. *J Chron Dis* 31:301
41. West CE, Deuring K, Schutte JB, Terpestra AHM (1982) The effect of age on the development of hypercholesterolemia in rabbits fed semipurified diets containing casein. *J Nutr* 112:1287-1295
42. Wissler RW (1980) Principles of the pathogenesis of atherosclerosis in 'heart disease'. In: Braunwald E (Ed) Saunders Philadelphia p 1221
43. Wostmann BS, Bruckner-Kardoss E (1980) The effect of long-term feeding of 10 % dietary lactose on serum, liver and aortic cholesterol of the rat and the gerbil. *J Nutr* 110:82-89

Eingegangen 20. Mai 1985

Für die Verfasser:

Prof. Dr. G. Ritzel, Abteilung für Sozial- und Präventiv-Medizin, Universität Basel, CH-4052 Basel, St.-Alban-Vorstadt 19