

Originalbeiträge

Diätetische Einflüsse bei der Entstehung und Prävention von Cholesteringallensteinen*

E.A. Trautwein

Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde der Universität Kiel

Dietary impact on formation and prevention of cholesterol gallstones

Zusammenfassung: Die Frage, ob diätetische Einflüsse die Entstehung von Cholesteringallensteinen beeinflussen, wird seit längerem diskutiert. Zahlreiche klinische und epidemiologische Studien, die den Einfluß möglicher diätetischer Faktoren, wie überhöhte Energiezufuhr, Cholesterin, Fett (insbesondere ungesättigten Fettsäuren), Kohlenhydrate und Ballaststoffe, untersuchten, ergaben jedoch keine einheitlichen Ergebnisse. Die deutliche Zunahme des Gallensteinleidens in den westlichen Industriestaaten nach dem 2. Weltkrieg unterstreicht allerdings die Annahme, daß die geänderten Lebens- und Ernährungsgewohnheiten zur Entstehung von Cholesteringallensteinen beitragen. In der folgenden Übersicht werden die bisherigen Kenntnisse über die diätetischen Risikofaktoren dargestellt und ihre Rolle bei der Entstehung und Prävention von Cholesteringallensteinen erläutert.

Summary: Dietary factors have long been considered to influence the formation of cholesterol gallstones. A number of clinical and epidemiological studies have demonstrated, although with inconsistent results, the possible impact of dietary factors such as high energy intake, high intake of cholesterol and fat (especially polyunsaturated fatty acids), high intake of refined carbohydrates, and low intake of dietary fiber. However, the obvious increase in the prevalence of gallstones in Western countries after the second world war is thought to underline a role of lifestyle and dietary factors. The following review summarizes current information concerning dietary risk factors and their impact on gallstone formation and prevention.

Schlüsselwörter: Cholesteringallensteine – Risikofaktoren – Ernährungseinfluß – Übergewicht

Key words: Gallstones – risk factors – nutrition – dietary impact – obesity

Einleitung

Das Gallensteinleiden gehört zusammen mit den Herz-Kreislauf-Erkrankungen und dem Diabetes mellitus zu den häufigsten Zivilisationskrankheiten in den westlichen Industrieländern. Cholesteringallensteine (Cholelithiasis) treten bei 10 % der männlichen und 20 % der weiblichen Bevölkerung auf (37). In der Bundesrepublik Deutschland schätzt man die Zahl der Gallensteinträger auf 7–9 Millionen. Die Zahl der Personen, bei denen ein Vorstufenstadium, nämlich eine Cholesterinübersättigung der Gal-

* Nach einem Vortrag zur Hochschultagung 1992 der Agrarwissenschaftlichen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität Kiel

lenflüssigkeit, vorliegt, dürfte noch deutlich höher liegen. Das Gallensteinleiden verläuft in den meisten Fällen asymptomatisch, bleibt daher häufig unerkannt („schlummernde Gallensteine“) und führt nur in äußerst seltenen Fällen zum Tode. Bei etwa 20 % der Betroffenen treten allerdings Beschwerden auf, die häufig eine operative Entfernung der Gallenblase (Cholezystektomie) zur Folge haben. Die Cholezystektomie zählt heute zu den häufig durchgeführten chirurgischen Eingriffen mit etwa 80 000 pro Jahr. Bei den Gallensteinen unterscheidet man zwischen den Cholesterinstenen, die zu mehr als 75 % aus Cholesterin bestehen und den sogenannten Pigmentsteinen, die hauptsächlich aus schwarzen Pigmenten (Calcium- und Magnesiumsalze des Bilirubins), Muzinen (Schleimstoffe) und Proteinen bestehen.

Entstehung von Cholesteringallensteinen

Gallensteine entstehen, wenn sich in der Gallenflüssigkeit das molare Verhältnis der einzelnen Gallenlipide zueinander ändert. Unter dem Begriff Gallenlipide werden Gallensäuren, Phospholipide (in der Gallenflüssigkeit in erster Linie Lecithin) und freies Cholesterin zusammengefaßt. Der relative Anteil der einzelnen Gallenlipide bei gesunden Personen sowie beim Auftreten von Gallensteinen ist in der Abbildung 1 gegenübergestellt. Zur Cholesterinsättigung bzw. -übersättigung der Gallenflüssigkeit kommt es entweder durch eine Hyposekretion von Gallensäuren (z.B. bei erhöhtem gastrointestinalem Verlust) oder durch eine erhöhte Sekretion von Cholesterin. Eine Cholesterinhypersekretion kann durch eine erhöhte Cholesterinsynthese in der Leber, eine vermehrte Cholesterinzufuhr mit der Nahrung und einen gesteigerten Einstrom von Plasmalipoproteinen in die Leber verursacht werden (5). Wird die Cholesterinsättigungsgrenze überschritten, kommt es zur Ausfällung von Cholesterinkristallen, was die Entstehung von Cholesterinstenen begünstigt. Ernährungsfaktoren sind insbesondere an der Cholesterinübersättigung der Gallenflüssigkeit beteiligt, wogegen Ernährungseinflüsse bei der Kristallisation (sogenannter Nukleationsvorgang) und beim weiteren Kristallwachstum vermutlich keine Rolle spielen.

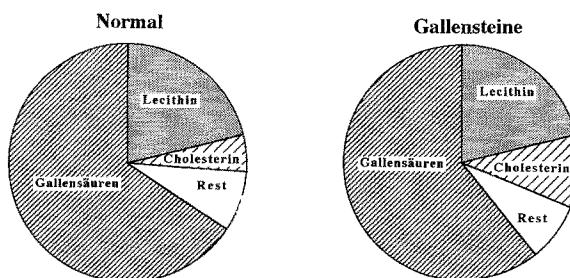


Abb. 1. Die Kreisdiagramme zeigen den relativen Anteil der drei Gallenlipide in normaler Galle und bei Gallensteinpatienten (nach Carey, 1989 (5)).

Generelle Risikofaktoren für Cholesteringallensteine

Als Risikofaktoren für das Auftreten und die Häufigkeit von Cholesteringallensteinen sind in erster Linie geographische und ethnische Einflußfaktoren sowie geschlechtsspezifische Einflüsse wie eine Prävalenz bei Frauen zu nennen (3) (Tab. 1). Das Gallensteinvorkommen ist bei Frauen etwa 2 bis 5 mal höher als bei Männern. Dieser geschlechtsspezifische Einfluß manifestiert sich vermutlich mit der Pubertät und nimmt nach der Menopause wieder ab. Die Anzahl der Geburten, sowie Östrogene in Form von Ovulationshemmern und Östrogenpräparaten, die in der Postmenopause eingenommen werden, sollen ebenfalls die Cholesterinsättigung der Gallenflüssigkeit erhöhen und damit das Gallensteinrisiko steigern (32). Östrogene bewirken vermutlich eine Verminderung der Gallensäuresekretion und erhöhen die Sekretion von hepatischem Cholesterin in die Gallenflüssigkeit. Auch während der Schwangerschaft besteht ein erhöhtes Gallensteinrisiko, das wahrscheinlich auf der Umstellung des Hormonhaushalts sowie auf einer verminderten Kontraktionsfähigkeit der Gallenblase aufgrund des Wachstums des Ungeborenen beruht.

Tab. 1. Generelle Risikofaktoren für Cholesteringallensteine

-
- * Demographische Merkmale:
Vorkommen hoch: Nord- und Südamerika, Nordeuropa
Vorkommen gering: Asien, Afrika
 - * Genetische und ethnische Faktoren:
Hohe Prävalenz bei bestimmten Indianerstämmen in den USA (Pima-Indianer in Arizona) und in Chile
 - * Geschlechtsunterschiede:
Frauen 2–5 mal häufiger als Männer
Östrogene, Ovulationshemmer, Schwangerschaft
SF-Theorie; fat, female, forty, fair, fecund
 - * Übergewicht
 - * Alter:
Häufigkeit nimmt im Alter zu
 - * Stoffwechselerkrankungen:
z.B. Diabetes
 - * Gastrointestinale Erkrankungen:
Erkrankungen des Ileums und Kolons, zystische Fibrose,
Gallensäurenmalabsorption
-

Beim Auftreten von Gallensteinen sind außerdem genetische und ethnische Einflüsse zu erkennen. Cholesteringallensteine treten besonders häufig bei nordamerikanischen Indianerstämmen (z.B. Pima-Indianer in Arizona) sowie in Südamerika (Chile) auf. Das höchste Gallensteinrisiko mit über 70 % haben Frauen des Stammes der Pima-Indianer, insbesondere mit zunehmendem Alter. Dagegen sind Cholesteringallensteine bei der schwarzen Bevölkerung der USA wie auch im afrikanischen und asiatischen Lebensraum eher selten. Die hohe Prävalenz von Cholesteringallensteinen ganz bestimmter Bevölkerungsgruppen (wie der Pima-Indianer) wird auf einen genetischen Einfluß zurückgeführt. Genetische Marker, die dieses Konzept unterstützen, konnten jedoch noch nicht identifiziert werden.

Einfluß der Ernährungsweise

Hinweise auf die Bedeutung bestimmter Ernährungsfaktoren für die Entstehung von Cholesteringallensteinen ergeben sich vor allem aus epidemiologischen Studien, die den Zusammenhang zwischen Lebensgewohnheiten bzw. Ernährungsverhalten und dem Auftreten von Gallensteinen untersuchten. Darüber hinaus haben sich Fall-Kontrollstudien (Case-Control Studien), die die Ernährungsgewohnheiten von Gallensteinpatienten mit denen von Gesunden vergleichen, sowie Untersuchungen, die gezielt den Einfluß bestimmter Nährstoffe auf die Cholesterinsättigung der Gallenflüssigkeit und das Gallensteinvorkommen untersuchen, mit der Frage befaßt, in wieweit eine Beziehung zwischen Ernährung und Gallensteinvorkommen besteht. Die wichtigsten ernährungsbedingten Risikofaktoren sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Insbesondere der erhöhten Energiezufuhr, sowie der Fett- und Cholesterinzufuhr kommt eine Bedeutung als Risikofaktor zu.

Tab. 2. Diätetische Risikofaktoren für Cholesteringallensteine

begünstigen das Gallensteinrisiko	vermindern das Gallensteinrisiko
überhöhte Energiezufuhr	Ballaststoffe
Kalorienreduktion, Dieting	Alkohol
Cholesterin	pflanzliches Protein
Fett, tierisches Fett	
mehrfach ungesättigte	
Fettsäuren	
Kohlenhydrate, Saccharose	

Epidemiologische Daten

Während Cholesteringallensteine überwiegend in Europa, Nord- und Südamerika sowie Australien auftreten (Länder mit hohem Lebensstandard und westlicher Ernährungsweise), sind im asiatischen und afrikanischen Lebensraum (niedriger Lebensstandard, teilweise Mangel- und Unterernährung) Cholesteringallensteine weitgehend unbekannt. In diesen Regionen treten dagegen vermehrt Pigmentgallensteine auf. Diese geographische Variation in der Gallensteinhäufigkeit wird als ein deutlicher Hinweis angesehen, daß Lebensgewohnheiten, insbesondere Ernährungsgewohnheiten, eine wichtige Rolle spielen. Die deutliche Zunahme des Gallensteinleidens in den westlichen Industriestaaten in den letzten Jahrzehnten bekräftigt weiterhin die Rolle geänderter Ernährungsgewohnheiten als Krankheitsursache. Zum Beispiel betrug in Innsbruck die altersstandardisierte Gallensteinrate bei Frauen im Zeitraum 1930–1939 12,3 %, während im Zeitraum 1955–1964 die Rate auf 17,2 % angestiegen war (28). Ein weiteres eindrucksvolles Beispiel des Anstiegs an Cholesteringallensteinen stellt Japan dar. In Japan dominierten in den 50er Jahren Pigmentgallensteine, während Cholesteringallensteine eher selten waren. Seit den 70er Jahren hat die Inzidenz von Cholesteringallensteinen stark zugenommen und die Häufigkeit von Pigmentsteinen um 50 % übertroffen (24). Die Änderung im Gallensteintyp und die deutliche Zunahme von Cholesterinsteinen wird auf die Übernahme westlicher, insbesondere amerikanischer Ernährungsgewohnheiten, zurückgeführt. In Japan stieg nach dem 2. Weltkrieg der Konsum von Fett, tierischem Eiweiß, Cholesterin und einfachen Kohlenhydraten stark an, während u.a. der Verzehr von Gemüse deutlich abnahm.

Case-Control Studien (Fall-Kontrollstudien)

Die Bedeutung dieser Studien liegt darin, daß Ernährungsgewohnheiten von Gallensteinpatienten mit denen eines gesunden Kontrollkollektivs verglichen werden, um somit diätetische Einflüsse auf die Gallensteinentstehung aufzeigen zu können. Etwa 15 Studien wurden bislang veröffentlicht, wobei die meisten dieser Studien nur eine relativ kleine Fallzahl oder keine geeignete Kontrollgruppe (meist nur Krankenhauspatienten mit anderen Erkrankungen) aufweisen. Auch sollte bei diesen Studien beachtet werden, daß Gallensteinpatienten nach Bekanntwerden ihrer Erkrankung häufig die Ernährungsgewohnheiten umstellen und somit bereits ein anderes Ernährungsverhalten vorliegen kann, als noch vor Krankheitsbeginn.

Eine australische Fall-Kontrollstudie, die „Adelaide Studie“, verglich das Ernährungsverhalten von 267 Gallensteinpatienten mit erst kürzlich diagnostizierten Gallensteinen mit den Ernährungsgewohnheiten einer Gruppe von Krankenhauspatienten und einer Gruppe von Gesunden aus der Allgemeinbevölkerung (31). Dabei wurde festgestellt, daß eine erhöhte Zufuhr an Energie, Fett und raffinierten Kohlenhydraten (Einfachzucker) Risikofaktoren für Gallensteine sowohl bei Männern als auch bei Frauen darstellten. Die Aufnahme von Ballaststoffen dagegen korrelierte negativ mit dem Auftreten von Gallensteinen. Übergewicht war nur bei jungen Frauen mit einem erhöhten Risiko für Gallensteine verbunden. Durch die Einnahme von Ovulationshemmern dagegen wurde bei jungen Frauen ein gesteigertes Gallensteinrisiko festgestellt (32). Eine erhöhte Insulinkonzentration im Plasma und eine erhöhte Konzentration an Plasmatriglyceriden korrelierten positiv mit dem Gallensteinrisiko, während eine hohe Konzentration an HDL-Cholesterin mit einem geringeren Risiko verbunden war (33).

Studien, die gezielt den Einfluß eines Nährstoffes untersuchten

In zahlreichen Studien mit menschlichen Probanden (Gallensteinkranken und Gesunde) oder am Tiermodell (insbesondere am Syrischen Hamster) wurde der Effekt bestimmter Nahrungskomponenten auf die Gallenlipide und Cholesterinsättigung der Gallenflüssigkeit evaluiert. Dabei wurden insbesondere der Einfluß der Gesamtenergiezufuhr, die Höhe der Fettzufuhr sowie die Fettsäurenzusammensetzung (insbesondere mehrfach ungesättigter Fettsäuren), die Cholesterinzufuhr und die Ballaststoffaufnahme untersucht. Bei diesen Untersuchungen muß allerdings beachtet werden, daß zwischen bestimmten Nährstoffen Interaktionen bestehen, die es schwierig machen, den erzielten Effekt einem bestimmten Nährstoff allein zuzuschreiben. Zum Beispiel ist die Aufnahme eines Nährstoffes eng mit der Aufnahme eines anderen Nährstoffes gekoppelt; eine hohe Aufnahme an Einfachzuckern bedeutet meist eine geringe Zufuhr von komplexen Kohlenhydraten und Ballaststoffen; ein Verzehr tierischer Fette ist gleichzeitig mit der Zufuhr von tierischem Protein verbunden; der Konsum tierischer Fette bedeutet gleichzeitig eine Aufnahme von Cholesterin.

Adipositas, erhöhte Energiezufuhr

Zahlreiche Studien belegen hinreichend die Bedeutung von Übergewicht als Risikofaktor für die Gallensteinhäufigkeit (12, 20, 31, 35). Übergewichtige haben 3–4 mal häufiger Cholesteringallensteine als Normalgewichtige. Den Zusammenhang zwischen Übergewicht und Gallensteinen macht die erste große epidemiologische Untersuchung an Frauen („Nurses Health Studie“) deutlich, bei der mehr als 88 000 Frauen im Alter von 34 bis 59 Jahren 4 Jahre lang über ihr Ernährungsverhalten befragt wurden (20). In

der „Nurses Health Studie“ wurde zwischen dem Körpergewicht und dem Gallensteinrisiko eine weitgehend lineare Beziehung festgestellt. Frauen mit einem Body Mass Index (BMI) über 32 hatten ein 6fach erhöhtes Risiko für Gallensteine im Vergleich zu Frauen mit einem BMI kleiner als 22. Bereits bei einem geringen Übergewicht mit einem BMI von 25–27 war eine Verdreifachung der Inzidenz von Gallensteinen beobachtet worden (20). Sowohl einer Gewichtszunahme im Erwachsenenalter, als auch bereits erworbene Übergewicht im Alter von 18 Jahren, erhöhten das Gallensteinrisiko. Auch eine Studie mit italienischen Frauen machte deutlich, daß das Gallensteinrisiko von der Höhe des BMI abhängig ist. Als Ursache für ein häufigeres Auftreten von Cholesteringallensteinen bei Übergewicht wird die gesteigerte hepatische Cholesterinsynthese und der erhöhte Einstrom von Plasmacholesterin in die Leber, und die dadurch bedingte Hypersekretion von Cholesterin in die Gallenflüssigkeit, angesehen. Darüber hinaus weisen Übergewichtige auch häufig eine Hyperinsulinämie auf, was ebenfalls die Cholesterineigensynthese steigert.

Da Übergewicht per se schon einen wesentlichen Risikofaktor für Gallensteine darstellt, ist es eher schwierig, zwischen den Einflüssen des Übergewichts und denen einer hyperkalorischen Ernährungsweise, die häufig mit Übergewicht einhergeht, zu unterscheiden. Eine positive Beziehung zwischen der Höhe der Kalorienzufuhr und der Cholesterinkonzentration der Gallenflüssigkeit wurde bei Gallensteinpatienten jedoch nicht bei der untersuchten Kontrollgruppe festgestellt (29, 30). Keinen Einfluß auf die Konzentration an Gallencholesterin durch eine kurzzeitige hochkalorische Ernährungsweise bei gesunden, nicht übergewichtigen Personen stellten andere Untersuchungen fest (3). In der schon erwähnten „Nurses Health Studie“ wurde festgestellt, daß mit hoher Energieaufnahme ein signifikant höheres Gallensteinrisiko bestand. Bei normalgewichtigen Frauen nahm bei einer hochkalorischen Ernährungsweise ($> 8\,200$ Joule/Tag) das Gallensteinrisiko im Vergleich zu einer niedrigen Energiezufuhr ($< 4\,730$ Joule/Tag) deutlich zu (20). Die Beziehung zwischen Übergewicht und Gallensteinen ist bei Frauen deutlich feststellbar, jedoch bei Männern weniger ausgeprägt (31).

Gewichtsreduktion, „Dieting“

Eine Gewichtsreduktion bei Übergewicht schützt nicht unbedingt vor dem Auftreten von Cholesteringallensteinen. Bei Übergewichtigen, die mit energiereduzierten Diäten versuchten Gewicht zu verlieren, wurde in einigen Studien ein erhöhtes Vorkommen von Cholesteringallensteinen festgestellt (16, 34, 42). Während der Phase der Gewichtsreduktion kommt es meist zu einer gesteigerten Sekretion von Cholesterin in die Gallenflüssigkeit und damit zu einer Cholesterinübersättigung. Üblicherweise normalisiert sich die Cholesterinsekretion wieder nach Erreichen des Normalgewichts (3). Diese vorübergehende Hypersekretion an Cholesterin ist zum einen durch die Mobilisierung von Cholesterin, in erster Linie HDL-Cholesterin, aus dem schrumpfenden Fettgewebe und somit durch den vermehrten Cholesterineinstrom in die Leber bedingt. Zum anderen ist beim Fasten und häufigem „Dieting“ die Gallensäurensynthese und damit der Gallensäurenpool vermindert. Cholesterin wird daher vermehrt in Form von Vesikeln und weniger in Form von Mizellen in der Gallenflüssigkeit transportiert, was sich nachteilig auf die Cholesterinsättigung auswirkt. Zu einer unter physiologischen Bedingungen auftretenden Cholesterinsättigung der Gallenflüssigkeit kommt es auch bei längeren Fastenperioden (> 8 Stunden) und auch während der Nachtruhe (34). Bedingt durch das Fasten werden vermehrt Vesikel, die reich an Lecithin und Cholesterin, aber arm an Gallensäuren sind, gebildet. Während des Tages dagegen normalisiert sich die

Cholesterinsättigung, da durch die Nahrungsaufnahme die Kontraktion der Gallenblase und damit die Gallensäureausschüttung stimuliert werden. Dadurch entstehen vermehrt Mizellen, die das Cholesterin besser in Lösung halten als Vesikel.

Eine Gewichtsreduktion mit einer durchschnittlichen Abnahme von 16,5 kg verursachte Gallensteine bei 25 % der beteiligten Übergewichtigen (Frauen und Männer), die 8 Wochen lang eine energiereduzierte Diät (500 kcal pro Tag) durchführten (16). In den meisten Fällen verschwanden diese asymptomatischen Gallensteine wieder und die Cholesterinsättigung der Gallenflüssigkeit normalisierte sich wieder nach Erreichen des Normalgewichts. Allerdings manifestiert sich in etwa 20 % der Fälle das Gallensteinleiden (16). Eine weitere Studie, die das Gallensteinrisiko von Übergewichtigen während der Gewichtsreduktion untersuchte (42), ergab, daß neben der Dauer der energiereduzierten Diät, das Ausmaß des Übergewichts und des Gewichtsverlusts sowie die Plasmatrityglyceridkonzentration das Risiko der Gallensteinbildung erhöhten (Tab. 3). Eine niederländische Fall-Kontrollstudie stellte dagegen fest, daß die Beziehung zwischen Gewichtsreduktion und Gallensteinrisiko offenbar viel geringer zu bewerten ist als die Beziehung zwischen dem Body Mass Index und Gallensteinen (38). In dieser Studie war der Einfluß des „Dieting“ auf das Gallensteinvorkommen stark vom Ausgangs-Body Mass Index abhängig, wobei die Häufigkeit mit zunehmendem Übergewicht tendenziell abnahm. Eine erhöhte Gallensteinrate wurde bei eher schlanken Personen mit einem BMI zwischen 14 und 21 festgestellt, wogegen Übergewichtige offenbar keine erhöhte Gallensteinhäufigkeit aufwiesen. Die Autoren folgerten aus ihrer Studie, daß Abmagerungsdiäten für Übergewichtige auf längere Sicht gesehen nicht das Gallensteinrisiko erhöhen (38). In der „Nurses Health Studie“ wurde ebenfalls festgestellt, daß eine Gewichtsabnahme einen eher moderaten Risikofaktor für das Auftreten von symptomatischen Gallensteinen darstellt (35). Die Bedeutung von Adipositas als Risikofaktor an sich war in dieser Studie deutlich höher als der Einfluß einer Gewichtsabnahme.

Tab. 3. Risikofaktoren für das Auftreten von Cholesteringallensteinen während Gewichtsreduktionsdiäten

Anfangs BMI	< 30	30–35	35–40	> 40
Gewicht (kg)	78,5	90,5	105,6	130,1
% Risiko	1,6	9,8	13,7	19,6
BMI Abnahme	< 5	5–7	7–9	> 9
Gewichtsverlust (kg)	9,7	16,3	21,9	33,3
% Risiko	6,6	4,4	8,6	26
Triglyceride (mg/dL)	57,3	84,9	116,0	205,7
% Risiko	6	3,7	10,6	21,5

nach Yang et al., Digestive Dis. Sci. 37, 912–918, 1992 (42)

Fettzufuhr, Einfluß mehrfach ungesättigter Fettsäuren

Der direkte Einfluß der Fettzufuhr auf die Gallenlipide und die Gallensteinhäufigkeit beim Menschen ist noch nicht eindeutig geklärt. Studien zur Frage des Einflusses von Nahrungsfett auf das Gallensteinrisiko untersuchten zum einen den Effekt der Höhe der Gesamtfettzufuhr und zum anderen den Einfluß bestimmter Fettsäuren, insbeson-

dere des Anteils an mehrfach ungesättigten Fettsäuren. In fast allen Studien, die den Einfluß der Gesamtfettmenge auf die Gallenlipide untersuchten, wurde Fett durch Kohlenhydrate ausgetauscht. Bei Patienten mit Hyperlipidämie, bei denen der Fettanteil von 40 % auf 5 % der Gesamtenergiezufuhr verändert wurde, wurde bei fettreicher Ernährung eine deutlich erhöhte Sekretion aller Gallenfette (Gallensäuren, Lecithin und Cholesterin) festgestellt, wobei die Cholesterinsättigung vermutlich unverändert blieb (3). Andere Studien ergaben, daß bei hyperlipidämischen Patienten eine fettarme, kohlenhydratreiche Kost den molaren Anteil an Cholesterin verringerte und gleichzeitig den Anteil an Gallensäuren in der Galle erhöhte (2). Daraus wurde gefolgert, daß eine fettarme, kohlenhydratreiche Ernährungsweise sich günstig auf die Vorbeugung von Gallensteinen auswirkt. Jedoch kann aus solchen Studien nicht abgeleitet werden, welcher der beiden Nährstoffe die Veränderungen der Gallenlipidzusammensetzung bewirkte, da der Anteil von Fett und Kohlenhydraten gleichzeitig verändert wurde. Beachtenswert in diesem Zusammenhang erscheint, daß eine fettarme, kohlenhydratreiche Ernährungsweise normalerweise zu einem Anstieg der Plasmatrighlyceride und einem gleichzeitigen Absinken des HDL-Cholesterins führt. Bekanntlich gelten hohe Triglyceridkonzentrationen sowie niedrige HDL-Cholesterinkonzentrationen als Risikofaktoren für das Auftreten von Gallensteinen.

Studien, die den Einfluß der Fettqualität, insbesondere den Effekt mehrfach ungesättigter Fettsäuren (PUFA) auf die Gallenlipide untersuchten, ergaben teilweise widersprüchliche Ergebnisse (Tab. 4). Im Rahmen einer Ernährungsstudie in Los Angeles, die der Vorbeugung des Herzinfarktes diente, wurde bei Männern, die eine Diät mit hohem PUFA-Anteil verzehrten, etwa zweimal so häufig Gallensteine festgestellt wie bei den Männern, die sich weiterhin mit der normalen amerikanischen Kost ernährten (36). In anderen Studien wurden keine einheitlichen Ergebnisse hinsichtlich eines erhöhten Risikos durch mehrfach ungesättigte Fettsäuren festgestellt (7, 18, 19). Bei Männern, jedoch nicht bei Frauen, steigerte ein hoher Anteil an PUFA offenbar die Sekretion von Cholesterin in die Gallenflüssigkeit (3, 11). In epidemiologischen Studien konnte kein Einfluß von Nahrungsfett bzw. der Fettsäurezusammensetzung auf die Gallenlipide festgestellt werden (23, 34). In der „Nurses Health Studie“ wurde beobachtet, daß bei Frauen offenbar ein geringeres Gallensteinrisiko bei höherem Verzehr mehrfach ungesättigter Fettsäuren besteht (21).

Tab. 4. Einfluß der Fett- und Cholesterinaufnahme auf die Gallenlipide bzw. das Gallensteinrisiko

	Effekt	Literatur
Fett		
Gesamtfettzufuhr	Risiko durch hohe Fettzufuhr erhöht kein Einfluß durch Nahrungsfett positiver Einfluß von pflanzlichen Fetten	10 3, 23, 34 21, 26
PUFA-Zufuhr	Gallensteinrisikos durch hohe PUFA-Zufuhr erhöht (insbesondere bei Männern) Gallensteinrisikos bei Frauen durch PUFA vermindert kein eindeutiger Einfluß durch PUFA-Zufuhr (insbesondere bei Frauen)	3, 11, 36 21 7, 18, 19
Cholesterinzufuhr	Biliäre Cholesterinkonzentration erhöht kein Einfluß durch Nahrungscholesterin	9, 15 1, 8, 11, 26, 31

Möglicherweise liegt im Hinblick auf den Effekt mehrfach ungesättigter Fettsäuren ein geschlechtsspezifischer Unterschied vor, mit einem höheren Risiko bei Männern und einem vermindernten Risiko bei Frauen. Denkbar wäre, daß hier Unterschiede im Lipoproteinmuster eine noch nicht vollständig aufgeklärte Rolle spielen. Bei einigen Personen besteht, offenbar bedingt durch genetische Einflüsse, eine gewisse Anfälligkeit für den lithogenen Effekt von mehrfach ungesättigten Fettsäuren, insbesondere wenn die Cholesterinkonzentration der Gallenflüssigkeit bereits erhöht ist.

Cholesterinzufuhr

Derzeit ist die Bedeutung einer hohen Zufuhr von Nahrungscholesterin bei der Entstehung von Cholesteringallensteinen noch nicht eindeutig geklärt. Die Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen widersprechen sich hinsichtlich eines erhöhten Risikos durch diätetisches Cholesterin (Tab. 4). Experimentelle Untersuchungen an Versuchspersonen, die größere Mengen Cholesterin konsumierten, ergaben keinen Einfluß von Nahrungscholesterin auf die Cholesterinsättigung der Gallenflüssigkeit (1, 8). In einer Studie wurde die Cholesterinaufnahme junger, gesunder Probanden von 1 auf 2 g pro Tag erhöht, jedoch wurden keine gravierenden Veränderungen hinsichtlich der Cholesterinsättigung der Gallenflüssigkeit festgestellt (8). In einer weiteren Studie mit gesunden und hyperlipidämischen Frauen änderte sich durch eine zweiwöchige Diät mit 5 Eiern pro Tag der Cholesterinsättigungs-Index nicht (1). Im Gegensatz zu den bereits beschriebenen Untersuchungen wurde in drei weiteren Studien ein Anstieg der Cholesterinsättigung der Gallenflüssigkeit durch gesteigerte Cholesterinaufnahme mit der Nahrung festgestellt (9, 15).

Fall-Kontrollstudien und auf Populationsunterschiede basierende Untersuchungen geben keine eindeutigen Hinweise, daß eine Beziehung zwischen Cholesteringallensteinen und der Cholesterinzufuhr mit der Nahrung besteht (11, 32). In der „Adelaide-Studie“ wurde sogar bei jungen Frauen eine negative Beziehung zwischen einer erhöhten Cholesterinzufuhr und dem Auftreten von Gallensteinen festgestellt (32). Diese uneinheitlichen Untersuchungsergebnisse beruhen vermutlich auf einer individuell sehr unterschiedlichen Reaktion auf die orale Cholesterinzufuhr. Im Hinblick auf diese individuelle Variation ist es denkbar, daß die Regulation der Cholesterin-Homöostase über die hepatische Cholesterinsynthese, die fäkale Exkretion von Cholesterin und Gallensäuren sowie die intestinale Resorption von Nahrungscholesterin sich zwischen Gallensteinpatienten und gesunden Personen unterscheidet.

Im Unterschied zum Menschen können im Tiermodell, z.B. beim Hamster, Cholesteringallensteine nur durch einen hohen Anteil an Cholesterin im Futter ($\geq 0,85 \text{ mg/kcal}$, das entspricht einer Aufnahme von 2 g pro Tag beim Menschen) induziert werden. Unter solchen Fütterungsbedingungen bilden sich beim Hamster innerhalb kurzer Zeit (4–6 Wochen) Cholesteringallensteine. Dabei ist das Auftreten von Gallensteinen mit einer Hypercholesterinämie, mit einer Akkumulation von Cholesterin in der Leber, mit einer Cholesterinübersättigung der Gallenflüssigkeit und mit Änderungen im Gallensäurenmuster verbunden (13). Die Auswahl geeigneter Tiermodelle für Untersuchungen zum diätetischen Einfluß auf die Gallensteinbildung wird dadurch limitiert, daß nur wenige Tierspezies überhaupt Cholesteringallensteine bilden und praktisch keine Tierspezies, im Gegensatz zum Menschen, relativ leicht zur Cholesterinübersättigung der Gallenflüssigkeit neigt. Die Tatsache, daß bei den geeigneten Tiermodellen (Hamster) nur durch außerordentlich hohe Mengen an diätetischem Cholesterin Gallensteine erzielt werden können, stellt vermutlich eine nicht zu unterschätzende Limitation

bezüglich der Aussagefähigkeit solcher Befunde in Hinblick auf die tatsächliche Situation beim Menschen dar.

Proteinzufuhr und -qualität

Es gibt bisher keine eindeutigen Hinweise, daß die Gesamtproteinzufluhr sowie die Qualität der Proteine (tierisches bzw. pflanzliches Protein) das Vorkommen von Cholesteringallensteinen beim Menschen beeinflußt. Allerdings weisen epidemiologische Untersuchungen auf eine geringere Gallensteinrate bei Vegetariern im Vergleich zu Nichtvegetariern hin. Bei Vegetarierinnen wurde nur halb so häufig Cholesteringallensteine festgestellt im Vergleich zu Nichtvegetarierinnen (26). Auch die bereits erwähnte „Nurses Health Studie“ ergab, daß pflanzliches Protein möglicherweise einen protektiven Einfluß auf das Gallensteinrisiko hat (21). Allerdings muß hierbei beachtet werden, daß nicht eindeutig zwischen einem reinen Effekt des pflanzlichen Proteins und einem zusätzlichen Einfluß von pflanzlichem Fett oder einer höheren Ballaststoffaufnahme getrennt werden konnte.

Eine Studie an chilenischen Männern ergab, daß die Zufuhr an Leguminosen (Bohnen, Erbsen, Linsen) die Cholesterinsättigung der Gallenflüssigkeit deutlich erhöhte, wobei die genauen Gründe für diesen Anstieg an Gallencholesterin noch ungeklärt sind (25). Vermutet wird, daß die in Leguminosen enthaltenden Saponine hierbei eine Rolle spielen. Im Gegensatz zu diesem Befund waren in der „Nurses Health Studie“ Leguminosen die hauptsächliche Quelle an pflanzlichem Protein, dem dort ein protektiver Einfluß zukam (21).

Untersuchungen mit dem Syrischen Goldhamster als Tiermodell ergaben eindeutig ein geringeres Auftreten von Gallensteinen bzw. einen vollständigen Schutz vor Gallensteinen, wenn im Futter tierisches Protein durch pflanzliche Proteine ersetzt wurde (4). Dabei wurden dem Casein lithogene Eigenschaften nachgesagt, wogegen Sojaprotein und Baumwollsaaatprotein vor der Entstehung von Gallensteinen schützen (4).

Kohlenhydratzufuhr

Epidemiologische Untersuchungen weisen darauf hin, daß ein hoher Verzehr von einfachen Kohlenhydraten mit einem erhöhten Risiko von Cholesteringallensteinen einhergeht (11, 32, 39). So wurde in der „Adelaide Studie“ u.a. festgestellt, daß der Konsum an zuckerhaltigen Nahrungsmitteln wie Softdrinks und Süßigkeiten bei Gallensteinpatienten deutlich höher lag als bei den Kontrollgruppen (32). In der „Nurses Health Studie“ wurde dagegen kein Kohlenhydrateinfluß festgestellt (21). Andere Studien ergaben ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Kohlenhydratzufuhr und Gallensteinrisiko (27). Obwohl der genaue Mechanismus eines lithogenen Effektes durch Mono- und Disaccharide noch ungeklärt ist, kann eine Beziehung zwischen dem Verzehr einfacher Kohlenhydrate und dem Gallensteinrisiko damit erklärt werden, daß eine an Saccharose und Glucose reiche Ernährungsweise gleichzeitig arm an Ballaststoffen ist. Außerdem wirken Einfachzucker glykämisch und stimulieren die Insulinsekretion, wodurch wiederum die Cholesterinsynthese in der Leber stimuliert und somit eine Hypersekretion von Cholesterin in die Gallenflüssigkeit begünstigt wird.

Im Gegensatz zum Menschen wurde der Einfluß von Kohlenhydraten auf die Gallenlipide und das Auftreten von Gallensteinen in Studien mit Hamstern umfassend untersucht (6). Dabei war nach Verfüttern von Glucose oder Saccharose ein hohes Vorkom-

men von Gallensteinen zu beobachten, während Lactose und mehr komplexe Kohlenhydrate wie Stärke die Gallensteinbildung verhinderten (6).

Ballaststoffe

Ein protektiver Einfluß des Verzehrs von Ballaststoffen auf das Gallensteinvorkommen wurde in einer epidemiologischen Untersuchung festgestellt (32), während in einer anderen Studie kein Einfluß von Ballaststoffen deutlich wurde (25). In zahlreichen metabolischen Studien wurde der Einfluß von Ballaststoffen auf die Gallenlipide untersucht (14, 17). Lösliche und unlösliche Ballaststoffe ergaben dabei unterschiedliche Ergebnisse. Obwohl der exakte Wirkungsmechanismus bestimmter Ballaststoffe noch nicht vollständig geklärt ist, kann der präventive Einfluß auf die nachfolgenden Einflußfaktoren zurückgeführt werden. Ein hoher Ballaststoffanteil der Nahrung verringert gleichzeitig die Energiedichte, da dies mit einer geringeren Aufnahme an Einfachzukern und Fett verbunden ist. Ballaststoffe, insbesondere lösliche Ballaststoffe wie Pektin, Guar oder Psyllium, verringern den glykämischen Index und verlangsamen die postprandiale Insulinsekretion. Eine vermehrte Insulinausschüttung dagegen stimuliert die HMG-CoA-Reduktase, das Schrittmacher-Enzym der Cholesterinsynthese, und somit die Cholesterinsynthese in der Leber und stellt einen wichtigen Risikofaktor für Gallensteine dar (33). Ballaststoffe beeinflussen den Gallensäurenstoffwechsel, indem sie die Rückresorption von Gallensäuren verhindern und deren fäkale Ausscheidung steigern. Durch die gesteigerte Exkretion von Gallensäuren wird deren Synthese in der Leber angeregt, wodurch vermehrt Cholesterin verbraucht wird.

Einige Untersuchungen haben den Einfluß von Weizenkleie auf die Gallenlipide untersucht. Durch eine Supplementierung mit Weizenkleie konnte bei Gallensteinpatienten der Cholesterinsättigungs-Index (lithogene Index) erniedrigt werden, wogegen bei gesunden Personen kein Einfluß der Weizenkleie festgestellt wurde. Deutliche Effekte durch Weizenkleie wurden immer dann festgestellt, wenn bei Gallensteinpatienten der Cholesterinsättigungs-Index vor der Behandlung mit Weizenkleie über 100 % betrug (41). Der genaue Wirkungsmechanismus der Weizenkleie ist noch unklar, allerdings war gleichzeitig mit der Abnahme der Cholesterinsättigung auch eine Abnahme an der sekundären Gallensäure Deoxycholsäure festzustellen. Deoxycholsäure werden lithogene Eigenschaften nachgesagt und eine erhöhte Konzentration gilt als Risikofaktor für die Cholesterinsättigung der Gallenflüssigkeit und dem Entstehen von Gallensteinen (32).

In tierexperimentellen Studien mit Syrischen Goldhamstern konnte das Auftreten von Cholesteringallensteinen durch Supplementierung der Diät mit Lignin, Weizenkleie und den löslichen Ballaststoffen Psyllium, Pektin oder Gerstenfaser gänzlich verhindert werden (13).

Alkohol

Alkohol, der bekanntermaßen die Konzentration an HDL-Cholesterin steigert, hat offenbar einen Einfluß auf die Cholesterinkonzentration in der Gallenflüssigkeit. Eine Alkoholaufnahme von 40 g pro Tag senkte nachweislich die Cholesterinsättigung der Gallenflüssigkeit (40). Auch in epidemiologischen Studien wurde ein verringertes Gallensteinrisiko durch Alkoholkonsum festgestellt (31). In der „Nurses Health Studie“ war ein durchschnittlicher Alkoholkonsum von 5 g und mehr pro Tag mit einer 40 %igen Abnahme des Gallensteinrisikos bei nicht übergewichtigen Frauen verbun-

den (21). Der protektive Einfluß von Alkohol kann vermutlich mit einer gesteigerten Synthese von Gallensäuren aus Cholesterin sowie einer Beeinflussung der enterohepatischen Zirkulation von Gallensäuren erklärt werden (31).

Schlußfolgerungen

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die Bedeutung ernährungsbedingter Einflüsse als Risikofaktoren bei der Entstehung von Cholesteringallensteinen noch unvollständig aufgeklärt ist. Übergewicht ist der am eindeutigsten etablierte ernährungsabhängige Risikofaktor. Epidemiologische Untersuchungen weisen zwar auf einen Ernährungseinfluß hin, die bisherigen stoffwechselphysiologischen Untersuchungen ergaben jedoch teilweise sehr widersprüchliche Ergebnisse. Im Hinblick auf eine Prävention von Cholesteringallensteinen können praktisch die gleichen Empfehlungen ausgesprochen werden, die bereits für die Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krebserkrankungen gelten: Vermeidung von Übergewicht und einer hyperkalorischen Ernährung, Einschränkung der Fett- und Cholesterinzufuhr und Steigerung der Ballaststoffaufnahme.

Literatur

1. Andersen E, Hellstrom K (1979) The effect of cholesterol feeding on bile acid kinetics and biliary lipids in normolipidemic and hypertriglyceridemic subjects. *J Lipid Res* 20:1020–1027
2. Andersen E, Hellstrom K (1980) Influence of fat-rich versus carbohydrate-rich diets on bile acid kinetics, biliary lipids, and net steroid balance in hyperlipidemic subjects. *Metabolism* 29:400–409
3. Bennion LJ, Grundy SM (1978) Risk factors for the development of cholelithiasis in man. *New Engl J Med* 299:1161–1167 und 1221–1227
4. Beynen AC, Liepa GU (1987) Dietary cottonseed protein and cholesterol metabolism. *Z Ernährungswiss* 26:219–225
5. Carey MC (1989) Formation of cholesterol gallstones: the new paradigms. In: Paumgarnter G, Stiehl A, Gerok W (eds): Trends in bile acid research. Kluwer Academic Publ Dordrecht, Boston, London, pp 259–281
6. Dam H (1971) Determinants of cholesterol cholelithiasis in man and animals. *Am J Med* 51:596–613
7. Dam H, Kruse I, Krough-Jensen M, Kallehauge HE (1966) Studies in human bile II: Influence of two different fats on the composition of human bile. *Scand J Clin Lab Invest* 19:367–378
8. Dam H, Prange I, Krough-Jensen M, Kallehauge HE, Fenger HJ (1971) Studies on human bile IV: Influence of ingestion of cholesterol in the form of eggs on the composition of bile in healthy subjects. *Z Ernährungswiss* 10:178–187
9. DenBesten L, Connor WE, Bell S (1973) The effect of dietary cholesterol on the composition of human bile. *Surgery* 73:266–273
10. Diehl AK, Haffner SM, Hazuda HP, Stern MP (1987) Coronary risk factors and clinical gallbladder disease: An approach to the prevention of gallstones? *Am J Public Health* 77:841–845
11. Diehl AK, Haffner SM, Knapp JA, Hazuda HP, Stern MP (1989) Dietary intake and the prevalence of gallbladder disease in Mexican Americans. *Gastroenterology* 97:1527–1533
12. GREPCO (1988) The Rome Group for Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis. The epidemiology of gallstone disease in Rome, Italy. Part II. Factors associated with the disease. *Hepatology* 8:907–913
13. Hayes KC, Livingston A, Trautwein EA (1992) Dietary impact on biliary lipids and gallstones. *Ann Rev Nutr* 12:299–326
14. Judd PA (1985) Dietary fibre and gallstones. In: Leeds AR (ed), *Dietary fibre perspectives: reviews and bibliography*. John Libbey, London, pp 40–46

15. Lee DWT, Gilmore CJ, Bonorris G, Cohen H, Marks JW et al. (1985) Effect of dietary cholesterol on biliary lipids in patients with gallstones and normal subjects. *Am J Clin Nutr* 42:414–420
16. Liddle RA, Goldstein RB, Saxton J (1989) Gallstone formation during weight-reduction dieting. *Arch Intern Med* 149:1750–1753
17. Kay RM (1982) Dietary fiber. *J Lipid Res* 23:221–242
18. Kohlmeier M, Stricker G, Schlierf G (1985) Influences of normal and prudent diets on biliary and serum lipids in healthy women. *Am J Clin Nutr* 42:1201–1205
19. Kohlmeier M, Schlierf G, Stiehl A (1988) Metabolic changes in healthy men using fat-modified diets, II. Composition of biliary lipids. *Ann Nutr Metab* 32:10–14
20. Maclare KM, Hayes KC, Colditz GA, Stampfer MJ, Speizer FE, Willett WC (1989) Weight, diet, and risk of symptomatic gallstones in middle-aged women. *New Eng J Med* 321:563–569
21. Maclare KM, Hayes KC, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC (1990) Dietary predictors of symptom-associated gallstones in middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 52:916–922
22. Marcus SN, Heaton KW (1988) Deoxycholic acid and the pathogenesis of gallstones. *Gut* 29:522–533
23. Miettinen M, Turpeinen O, Karvonen MJ, Paavilainen E, Eloso R (1976) Prevalence of cholelithiasis in men and women ingesting a serum-cholesterol-lowering diet. *Ann Clin Res* 8:111–116
24. Nagase M, Tanimura H, Setoyama M, Hikasa Y (1978) Present features of gallstones in Japan: A collective review of 2 144 cases. *Am J Surg* 135:788–790
25. Nervi F, Covarrubias C, Bravo P, Velasco N, Ulloa N et al. (1989) Influence of legume intake on biliary lipids and cholesterol saturation in young Chilean men. *Gastroenterology* 96:825–830
26. Pixley F, Wilson D, McPherson K, Mann J (1985) The effect of vegetarianism on development of gallstones in women. *Br Med J* 91:11–12
27. Pixley F, Mann J (1988) Dietary factors in the aetiology of gallstones: A case control study. *Gut* 29:1511–1515
28. Salzer GM, Olbrich E, Kutschera H (1970) Zur Epidemiologie der Cholelithiasis. *Acta Hepato-gastroenterol* 17:65–74
29. Sarles H, Crotte C, Gerolami A, Mule A, Domingo N, Hauton J (1970) The influence of calorie intake and of dietary protein on the bile lipids. *Scand J Gastroenterol* 6:189–191
30. Sarles H, Hauton J, Planche NE, Hafont H, Gerolami A (1970) Diet, cholesterol gallstones, and composition of the bile. *Am J Dig Dis* 15:251–260
31. Scragg RKR, McMichael AJ, Baghurst PA (1984) Diet, alcohol, and relative weight in gallstone disease: A case control study. *Br Med J* 288:1113–1119
32. Scragg RKR, McMichael AJ, Seamark RF (1984) Oral contraceptives, pregnancy, and endogenous oestrogen in gallstone disease: A case control study. *Br Med J* 288:1795–1799
33. Scragg RKR, Calvert GD, Oliver JR (1984) Plasma lipids and insulin in gallstone disease: A case control study. *Br Med J* 289:521–525
34. Sichieri R, Everhardt JE, Roth H (1991) A prospective study of hospitalization with gallstone disease among women: Role of dietary factors, fasting period and dieting. *Am J Public Health* 81:880–884
35. Stampfer MJ, Maclare KM, Colditz GA, Manson JE, Willett WC (1992) Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity. *Am J Clin Nutr* 55:652–658
36. Sturdevant RA, Pearce L, Dayton S (1973) Increased prevalence of cholelithiasis in men ingesting a serum-cholesterol-lowering diet. *New Engl J Med* 288:24–27
37. Thijss C, Knipschild P, Van Engelshoven J (1990) The prevalence of gallstone diseases in a dutch population. *Scand J Gastroenterology* 25:155–160
38. Thijss C, Knipschild P, Leffers P (1992) Is gallstone diseases caused by obesity or by dieting? *Am J Epidemiol* 135:274–280
39. Thornton JR, Emmett PM, Heaton KW (1983) Diet and gallstones: Effects of refined and unrefined carbohydrate diets on bile cholesterol saturation and bile acid metabolism. *Gut* 24:2–6
40. Thornton JR, Symes C, Heaton KW (1983) Moderate alcohol intake reduces bile cholesterol saturation and raises HDL-cholesterol. *Lancet* 2:819–821
41. Wechsler JG, Swobodnik W, Wenzel H, Heuchemer T, Nebelung W, Hutt V, Ditschuneit H (1984) Ballaststoffe vom Typ Weizenkleie senken Lithogenität der Galle. *Dtsch Med Wochenschr* 109:1284–1288

42. Yang H, Petersen GM, Roth MP, Schoenfield LJ, Marks JW (1992) Risk factors for gallstone formation during rapid loss of weight. *Digestive Dis Sci* 37:912–918

Eingegangen 16. März 1993
akzeptiert 10. Juni 1993

Anschrift des Verfassers:

Dr. Elke A. Trautwein, Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde der Christian-Albrechts-Universität Kiel, Düsternbrooker Weg 17, 24105 Kiel