

# Cholesterinsenkung mit Pflanzensterinen

RUBINO MORDASINI, GIORGIO NOSEDA



Rubino Mordasini

Pflanzensterine (oder Phytosterine, Phytosterole) sind natürlicherweise in Pflanzen vorkommende Lipide. Sie sind strukturell dem Cholesterin ähnlich und erfüllen in der Pflanzenzelle analoge Funktionen. Seit den Fünfzigerjahren ist ihre cholesterinsenkende Wirkung bekannt. Diese wird seit den Neunzigerjahren in funktionellen Lebensmitteln, die mit Pflanzensterinen angereichert sind, zur Cholesterinsenkung genutzt.



Giorgio Noseda

## Pflanzensterine in der Nahrung

Es wurden über 40 verschiedene Pflanzensterine identifiziert, am häufigsten kommen Sitosterin und Campesterin vor. Pflanzenstanole sind die gesättigten Formen der Sterine (1, 2). Der Mensch bildet wie alle Säugetiere keine Pflanzensterine, nimmt diese aber mit allen Nahrungsmitteln pflanzlichen Ursprungs auf. Quantitativ besonders wichtige Quellen sind Vollkornbrot, pflanzliche Öle und Fette. Die durchschnittliche Aufnahme von Pflanzensterinen mit der Nahrung variiert – abhängig von den Essgewohnheiten – von 150 bis 400 mg pro Tag, Vegetarier konsumieren 500 mg bis 1 g pro Tag (2). Zusätzlich werden pro Tag zirka 25 mg Pflanzenstanole aufgenommen. Pflanzensterine finden sich auch als Supplemente in speziell angereicherten Lebensmitteln.

## Wirkmechanismus

Pflanzensterine und -stanole hemmen über verschiedene Mechanismen im Darm die Resorption von endogenem (bilärem) und exogenem (durch die Nahrung zugeführtem) Cholesterin. Das geschieht vor allem durch die Verdrängung von Cholesterin aus den sogenannten Mischmizellen, mit denen das Cholesterin normalerweise aus dem Darm resorbiert wird. Als Konsequenz wird die Ausscheidung von Cholesterin durch die Fäzes erhöht. Verschiedene Humanstudien, die den Effekt von Pflanzensterinen/-stanolen auf die intestinale Cholesterinresorption direkt untersucht haben, konnten zeigen, dass die Cholesterinresorption durch eine tägliche Einnahme von 2 g Pflanzensterinen beziehungsweise -stanolen um 30 bis 40 Prozent reduziert werden kann.

Pflanzensterine und Cholesterin werden über den gleichen Mechanismus im Darm aufgenommen. Die intestinale Resorption von Pflanzensterinen ist jedoch niedrig und beträgt weniger als 2 Prozent im Vergleich zu 30 bis 60 Prozent für Cholesterin. Grund dafür ist, dass ein Grossteil der aufgenommenen Pflanzensterine durch zwei Transporterproteine, ABCG5 und ABCG8, aktiv

wieder ins Darmvolumen zurückgeschleust wird. Das spiegelt sich auch in den Plasmakonzentrationen von Pflanzensterinen wider, die zirka 200-fach niedriger sind als jene von Cholesterin; sie bewegen sich im Rahmen von < 1 mg/dl (2).

## Studien zur Cholesterinsenkung

Der cholesterinsenkende Effekt der Pflanzensterine/-stanole wurde in über 120 randomisierten, plazebokontrollierten Humanstudien mit angereicherten Lebensmitteln, vor allem mit Margarine, belegt. Dabei wurde eine deutliche Senkung des Cholesterinspiegels beobachtet: Die Einnahme von 2 g Pflanzensterinen/-stanolen pro Tag senkt das LDL-Cholesterin (LDL-C) im Durchschnitt um 9 bis 10 Prozent (0,32 mmol/l) (1–3), wobei der cholesterinsenkende Effekt von Pflanzensterinen und Pflanzenstanolen vergleichbar ist (1, 2).

Der cholesterinsenkende Effekt der Pflanzensterine und -stanole ist dosisabhängig (3). Die derzeit zur Cholesterinsenkung empfohlene Aufnahme liegt bei 2 g/Tag. Bei einer Aufnahme von über 3 g Pflanzensterinen/Tag scheint die LDL-C-Senkung ein Plateau zu erreichen, das heisst, eine höhere Aufnahme brachte in den meisten Studien so gut wie keine weitere Cholesterinsenkung (1–3).

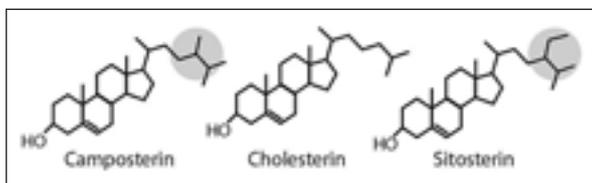


Abbildung: Chemische Struktur von Cholesterin, Campesterin und Sitosterin.

Der cholesterinsenkende Effekt der Pflanzensterine/-stanole stellt sich innerhalb weniger Wochen ein und blieb in den kontrollierten Studien, die bis zu 1,5 Jahre dauerten, stabil (1, 2). Kohortenstudien mit einer Beobachtungsdauer von 5 Jahren bestätigen, dass Pflanzensterine auch unter nicht kontrollierten Alltagsbedingungen und über längere Zeit das LDL-C im vergleichbaren Ausmass senken, so wie in den kurzdauernden kontrollierten klinischen Studien (1).

In den meisten Studien wurde die tägliche Einnahme von Pflanzensterinen/-stanolen auf 2 bis 3 Portionen verteilt. Im Hinblick auf die Cholesterinsenkung scheint das gegenüber einer einmal täglichen Einnahme etwas vorteilhafter zu sein. Die durchschnittliche LDL-C-Senkung war bei mehrmaliger Zufuhr geringfügig höher als bei einmal täglicher Aufnahme (-8,9% vs. -6,1%) (1, 3). Es spielt allerdings keine Rolle, welchen Fettgehalt die Lebensmittel haben, denen die Pflanzensterine zugesetzt werden, da ihre cholesterinsenkende Wirkung sowohl für fetthaltige Lebensmittel wie Margarine und Brotaufstriche als auch für Milchprodukte und andere angereicherte Lebensmittel gezeigt wurde. Hingegen zeigen Studien, dass die mit Pflanzensterinen/-stanolen angereicherten Lebensmittel zusammen mit einer Mahlzeit konsumiert werden sollten: Das Trinken eines pflanzensterinhaltigen Joghurt drinks während einer Mahlzeit senkt das LDL-C deutlich stärker als die Nüchtereinnahme (2).

Die cholesterinsenkende Wirkung der Pflanzensterine wurde auch für spezielle Personengruppen wie Kinder mit familiärer Hypercholesterinämie sowie für Diabetiker und Patienten mit metabolischem Syndrom nachgewiesen (2). Bei Patienten mit Diabetes mellitus senken Pflanzensterine/-stanole die Cholesterinwerte um durchschnittlich 9 Prozent – also vergleichbar mit nicht diabetischen Personen (2).

Pflanzensterine wirken unabhängig von der Basiskost der Patienten. Bei Patienten mit Hypercholesterinämie kann das LDL-C durch eine angepasste, gesunde Ernährung um zirka 5 Prozent verringert werden (2). Da Pflanzensterine additiv

wirken, können sie das LDL-C auch bei gesunder Ernährungsweise um zusätzliche 9 Prozent senken (1, 2). Bei Patienten mit Hypercholesterinämie, die mit Statinen behandelt werden, zeigen Pflanzensterine/-stanole ebenfalls einen zusätzlichen Effekt auf das LDL-C. Es scheint sogar, dass die Kombination des Statins mit Pflanzensterinen/-sterolen bei Patienten, die trotz Statinbehandlung immer noch ein erhöhtes Cholesterin aufweisen, effektiver wirkt als eine Dosiserhöhung des Statins (2).

### Pflanzensterine und klinische Endpunkte

Das LDL-Cholesterin ist im Hinblick auf das eigentliche Therapieziel, nämlich die Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse, ein Surrogatmarker. Der unmittelbare Einfluss von Pflanzensterinen und -stanolen auf das kardiovaskuläre Risiko wurde bisher in keiner Studie untersucht. Der klinische Nutzen dieser Pflanzenstoffe ist bis dato also nicht durch klinische Endpunkte belegt. Der Einfluss von Cholesterin auf die Entwicklung von Atherosklerose und koronarer Herzkrankheit (KHK) ist unbestritten. Die 2010 publizierte Metaanalyse der Cholesterol-Treatment-Trialists-(CTT)-Collaboration mit zirka 170 000 Patienten hat gezeigt, dass eine Senkung des LDL-C von 1 mmol/l zu einer KHK-Risikoreduktion von 21 Prozent führt (4). Entsprechend kann davon ausgegangen werden, dass eine durch Pflanzensterine/-stanole erreichte Reduktion des LDL-C von 0,32 mmol/l das KHK-Risiko um 7 Prozent senkt. Ausgehend von diesen Daten wäre eine Studie mit Pflanzensterinen/-stanolen zum Nachweis einer Senkung des kardiovaskulären Risikos mit klinischen Endpunkten kaum realisierbar. Idealerweise müsste es sich um eine Primärpräventionsstudie handeln mit Probanden, die ein geringes kardiovaskuläres Risiko aufweisen (Annahme 10%) und noch keine Statine benötigen. In einer solchen plazebokontrollierten Studie müssten daher über 110 000 Probanden über einen Zeitraum von 5 Jahren untersucht werden (Annahme 7%-ige Reduktion der Inzidenz; Drop-outs 20%, 80% Power,  $p = 0,05$ ).

### Sicherheit von Pflanzensterinen

Angesichts der potenziellen Langzeiteinnahme kommt der Sicherheitsfrage von Pflanzensterinen hohe Bedeutung zu. Pflanzensterine werden aufgrund ihrer cholesterinsenkenden Wirkung seit über 50 Jahren eingesetzt und haben sich seither als gut verträglich und sicher gezeigt. Dazu wurden zahlreiche Sicherheitsstudien durchgeführt, die unter anderem für die Zulassung angereicherter Lebensmittel gefordert werden. Diese Studien ergaben selbst bei hohen Aufnahmen keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen oder Sicherheitsprobleme. Darüber hinaus wurde und wird die Verwendung von Pflanzensterinen und Pflanzenstanolen von zahlreichen Behörden wie zum Beispiel der amerikanischen FDA und der europäischen Behörde EFSA als sicher eingestuft (2).

Die Einnahme von mit Pflanzensterinen angereicherten Lebensmitteln führt zu einem leichten Anstieg der Plasmakonzentration von Pflanzensterinen. Bei einer empfohlenen Zufuhr von 2 g pro Tag erhöht sich die Plasmakonzentration von Campesterin und Sitosterin um durchschnittlich bis zu 0,02 mmol/l (2). Dabei bewegen sich die Plasmakonzentrationen von Personen, die mit Pflanzensterinen angereicherte Lebensmittel verzehren, in einem Bereich von 0,01 bis 0,05 mmol/l; das entspricht den Serumkonzentrationen der Allgemeinbevölkerung.

Eine Besonderheit stellen Personen mit homozygoter Sitosterolämie dar. Bei dieser seltenen, autosomal-rezessiv vererbten Fettstoffwechselstörung besteht eine funktionale Mutation der intestinalen und hepatischen Transporterproteine ABCG5 und ABCG8, die dazu führt, dass die Plasmakonzentrationen von Pflanzensterinen um das 50- bis 100-Fache erhöht sind (2, 5). An Sitosterolämie erkrankte Personen haben ein deutlich erhöhtes Risiko für eine vorzeitig auftretende KHK – unabhängig vom Cholesterinspiegel, der erhöht, aber auch normal sein kann (2, 4). Aus diesem Grund wurde über einen möglichen Zusammenhang zwischen erhöhten Pflanzensterinblutspiegeln und dem Auftreten von KHK disku-

tiert (2, 5). In einer kürzlich publizierten Metaanalyse wurde der Einfluss von Pflanzensterinplasmakonzentrationen auf kardiovaskuläre Erkrankungen untersucht (5). Dazu wurden 17 Beobachtungsstudien mit insgesamt über 11 180 Probanden einbezogen, die Daten zu Plasmakonzentrationen von Campesterin und Sitosterin enthielten. Diese Metaanalyse zeigt keine Evidenz für eine Assoziation zwischen den Plasmakonzentrationen von Pflanzensterinen und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko. Das trifft sowohl für die absoluten Plasmakonzentrationen von Campesterin und Sitosterin als auch für die Plasmakonzentrationen im Verhältnis zum Gesamtcholesterin zu.

Fettlösliche Vitamine und Karotinoide werden über denselben Mechanismus im Darm resorbiert wie Cholesterin. In mehreren Studien hat sich gezeigt, dass mit Pflanzensterinen/-stanolen angereicherte Lebensmittel die (lipid-adjustierten) Plasmakonzentrationen von Vitamin A, D, E und K nicht beeinflussen (1, 2). Hingegen wurden erniedrigte Konzentrationen von Karotinoiden, insbesondere von Betakarotin, beobachtet (1, 2). Allerdings bleiben die niedrigen Blutspiegel immer noch innerhalb des normalen interindividuellen Toleranzbereichs und innerhalb der typischen saisonalen Schwankungen (2). Darüber hinaus können die pflanzensterinabhängigen Konzentrationssenkungen von Betakarotin durch die vermehrte Zufuhr von Obst und Gemüse kompensiert werden, die ohnehin als Basis der empfohlenen gesunden Ernährung bei Hypercholesterinämie gilt.

### Empfehlungen von Fachgesellschaften und behördliche Zulassungen

Die Anwendung von Pflanzensterinen/-stanolen zur Cholesterinsenkung wird von verschiedenen nationalen und internationalen Gesellschaften als Option empfohlen. Die optionale Zufuhr von 2 g Pflanzensterinen/-stanolen pro Tag zur Senkung erhöhter LDL-C Werte – zusätzlich zu einer gesunden Ernährung – wird beispielsweise von der American Heart Association (AHA), der Internationalen Atherosklerose-Gesellschaft (IAS), der Eu-

ropean Atherosclerosis Society (EAS), der European Society of Cardiology (ESC) und auch der Schweizerischen Atherosklerosegesellschaft (AGLA) empfohlen (2, 6, 7). Darüber hinaus haben verschiedene Behörden Gesundheitsaussagen zur Cholesterinsenkung durch Pflanzensterine zugelassen: Die europäische Behörde EFSA und das Bundesamt für Gesundheit haben 2010 aufgrund der vorliegenden Evidenz durch klinische Studien die Verwendung der Aussage «Pflanzensterine senken nachweislich den Cholesterinspiegel» im Zusammenhang mit entsprechenden Produkten bewilligt.

### Praktische Anwendung

Der optimale cholesterinsenkende Effekt wird bei einer Zufuhr von 2 g Pflanzensterinen/-stanolen pro Tag erreicht. In der Schweiz sind mit Pflanzensterinen angereicherte Margarinen sowie ein mit Pflanzenstanolen versetzter Joghurt drink verfügbar. Beim Joghurt drink sollte pro Tag ein Fläschchen vor oder nach einer ausgewogenen Hauptmahlzeit konsumiert werden. Möchte man den Cholesterinspiegel mit den Spezialmargarinen senken, sollten täglich zirka 25 g Margarine, also zirka 2 bis 3 mit der Margarine bestrichene Scheiben Brot, gegessen werden.

### Schlussfolgerung

Pflanzensterine/-stanole senken nachweislich den Cholesterinspiegel. Die Wirksamkeit und die Sicherheit wurden in zahlreichen Studien belegt. Der tägliche Verzehr von zirka 2 g Pflanzensterinen/-stanolen kann den LDL-Cholesterinspiegel um durchschnittlich 10 Prozent senken. Klinische Endpunktstudien zur kardiovaskulären Risikoreduktion liegen – ebensowenig wie für andere Ernährungs- und Lebensstilinterventionen – nicht vor und sind auch aus methodischen Gründen (Patientenzahlen, Studiendauer) schwer durchführbar. Nationale und internationale Gesellschaften empfehlen, aufgrund der gegebenen Daten zur Behandlung von Patienten mit erhöhten Cholesterinwerten, auch Pflanzensterine/-stanole im Rahmen einer ausgewogenen und gesunden Ernährungsweise als Option in Betracht zu ziehen.

**Info:** In der Schweiz sind die Spezialmargarinen Becel pro.activ und Col Balance mit 7,5 g beziehungsweise 8,0 g Pflanzensterinen/100 g sowie der Joghurt drink Benecol mit 3 g Pflanzenstanolen/100 g (2 g per 65 ml Fläschchen) verfügbar.

### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Giorgio Nosedà  
Via Turconi 10  
6850 Mendrisio

### Interessenslage:

Prof. Giorgio Nosedà ist Mitglied des Expertboards «Hypercholesterinämie» von Unilever Schweiz.

### Referenzen:

1. Katan MB et al. Efficacy and Safety of Plant Stanols and Sterols in the Management of Blood Cholesterol Levels. *Mayo Clin Proc* 2003; 78 (8): 965–978.
2. Trautwein EA et al. Nutraceuticals, Functional Foods & Dyslipidemia. *Current Topics in Nutraceutical Research* 2010; 8, 137–148.
3. Demonty I et al. Continuous Dose-Response Relationship of the LDL-Cholesterol – Lowering Effect of Phytosterol Intake. *J Nutr* 2009; 139 (2): 271–284.
4. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–1681.
5. Genser B et al. Plant sterols and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal* 2012; 33: 444–451.
6. Zeljko R et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal* 2011; 32: 1769–1818.
7. AGLA Pocketguide 2010 «Ernährung bei kardiovaskulären Risikofaktoren». © Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA), 2010.