

Menschen mit normalen Cholesterinwerten sollten auf den Verzehr von Lebensmitteln mit zugesetzten Pflanzensterinen verzichten

Stellungnahme Nr. 042/2008 des BfR vom 3. September 2008

Auf dem deutschen Markt werden Lebensmittel wie beispielsweise Margarine, Milch, Joghurt-Drinks oder Brot angeboten, denen Pflanzensterine zugesetzt sind. Diese Lebensmittel wurden entsprechend den Vorschriften der Novel-Foods-Verordnung gesundheitlich bewertet. Aus der Bewertung ist bekannt, dass die maximale Senkung des Plasmacholesterinspiegels im Allgemeinen durch 1-2 g Pflanzensterine täglich erreicht wird und dass eine Erhöhung dieser Dosis den Effekt nicht mehr wesentlich steigert. Der tägliche Verzehr wirksamer Mengen an Pflanzensterinen hemmt außerdem die Aufnahme bestimmter Carotinoide und fettlöslicher Vitamine aus der Nahrung und führt zu einer Erhöhung der Pflanzensterinspiegel im Blutplasma. Da noch nicht sicher abgeschätzt werden kann, ob aus beiden Effekten langfristig unerwünschte gesundheitliche Beeinträchtigungen resultieren, hat die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) empfohlen, den täglichen Verzehr von Pflanzensterinen auf drei Gramm zu begrenzen.

Geringe Mengen an Pflanzensterinen kommen in allen fetthaltigen pflanzlichen Lebensmitteln wie Ölen, Nüssen, Samen und Getreide sowie daraus hergestellten Produkten vor. Für den Menschen sind sie nicht essentiell und werden im menschlichen Stoffwechsel praktisch nicht genutzt.

Tierexperimentelle Forschungsergebnisse aus dem Jahr 2006 weisen darauf hin, dass der Verzehr von hohen Mengen an Pflanzensterinen möglicherweise negative Auswirkungen auf die Gesundheit haben könnte. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat die Ergebnisse hinsichtlich ihrer Bedeutung für das gesundheitliche Risiko durch zugesetzte Phytosterine in Lebensmitteln bewertet. Nach Ansicht des Instituts ergeben sich bezüglich der Phytosterine keine grundsätzlich neuen Risiken. Die Arbeiten zeigen jedoch zum ersten Mal, dass Versuchstiere bei Verzehr großer Mengen an Pflanzensterinen innerhalb einiger Wochen Anzeichen von Gefäßschäden entwickeln. Die Ableitung von Dosis- Wirkungsbeziehungen hinsichtlich der Entstehung von Herz-Kreislauferkrankungen durch eine erhöhte Aufnahme von Pflanzensterinen ist auf Basis der verfügbaren Studien nicht möglich. Auch sind die zugrundeliegenden Wirkmechanismen nicht bekannt.

Aus Vorsorgegründen empfiehlt das BfR weiterhin, Lebensmittel mit Pflanzensterinzusatz nur bei nachweislich erhöhtem Cholesterinspiegel zu verzehren.

1 Gegenstand der Bewertung

In verschiedenen Zeitschriften und wissenschaftlichen Artikeln wurde über mögliche negative Auswirkungen der Nahrungsmittelzutat Phytosterin auf die menschliche Gesundheit berichtet¹. Im Besonderen wurde berichtet, dass

- operativ entfernte Aortenklappen von Patienten mit koronaren Herzkrankheiten (KHK) vermehrte Ablagerungen von Phytosterinen enthielten, sofern pflanzensterinhaltige Lebensmittel über längere Zeit (etwa 2 Jahre) verzehrt wurden,

¹ Es handelt sich dabei u.a. um einen Artikel in der Ärztezeitung vom 06.06.2008 („Schädigen Pflanzensterine das Herz?“) und um eine Übersichtsarbeit von O. Weingärtner et al. in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (2008, 133:1201-1204. „Pflanzliche Sterole als Nahrungsmitteladditive zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen“).

- Studien existieren, die eine positive Korrelation zwischen leicht erhöhten Phytosterin-Plasmawerten und dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen zeigen und
- es nach wie vor unklar ist, ob der Verzehr von Lebensmitteln, die cholesterin-senkende Mengen an Pflanzensterinen enthalten, zur KHK-Prävention beitragen.

Darüber hinaus wurde berichtet, dass die Verfütterung von Pflanzensterinen an gesunde Mäuse zu einer Schädigung der Endothelfunktion (Dehnbarkeit der Arterien) führte sowie die Neigung zu ischämischen Schlaganfällen (eine Form des Schlaganfalls als Folge einer plötzlichen Minderdurchblutung) erhöht (DMW, 2008). Die wissenschaftlichen Daten zu den genannten Wirkungen wurden im JACC, 2008, Vol 51, No 16 („Vascular Effect of Plant Sterol Diet“) veröffentlicht.

Das BfR hat bewertet, inwieweit sich aus den vorliegenden Informationen neue Erkenntnisse bezüglich der gesundheitlichen Unbedenklichkeit der Pflanzensterine ergeben.

2 Ergebnis

Aus den wissenschaftlichen Studien, die den zitierten Artikeln zu Grunde liegen, ergibt sich bezüglich der Phytosterine kein grundsätzlich neues Risikopotential. Jedoch liefern die Studien erste Ergebnisse, die zeigen, dass das von der angeborenen Erbkrankheit Phytosterinämie bekannte atherogene (eine Atherosklerose hervorrufende) Potential der Phytosterine auch bei gesunden Versuchstieren durch den Verzehr von großen Mengen an Pflanzensterinen innerhalb von Wochen wirksam werden kann. Die in den Fütterungsversuchen eingesetzten Dosen liegen etwa 60-fach über den Phytosterindosen, die mit der Aufnahme über Lebensmittel am Tag nicht überschritten werden sollen.

Die Bestimmung einer atherogenen Schwellen-Dosis für Phytosterine und die Formulierung eines Wirkmechanismus für derartige Effekte sind anhand der verfügbaren Studien bisher nicht möglich. Insgesamt unterstreichen die Studien jedoch, dass der Verzehr von Lebensmitteln mit Phytosterinen von gesunden Menschen, die keinen erhöhten Cholesterinspiegel haben, ausdrücklich vermieden werden sollte.

3 Begründung

Die angeführten Publikationen beziehen sich im Wesentlichen auf die Frage, inwiefern Phytosterine als eigenständiger Risikofaktor für die Genese kardiovaskulärer Erkrankungen betrachtet werden müssen. Dazu hatte das BfR bereits 2004 folgende Aussagen gemacht:

1. Für die Hypothese, dass Phytosterine auch in leicht erhöhten Plasmakonzentrationen zur Entstehung von koronaren Herzkrankheiten beitragen können, gibt es Hinweise, aber keine schlüssige Beweiskette.
2. Die Hypothese resultiert
 - a) aus der Korrelation frühzeitiger koronarer Ereignisse mit sehr hohen Phytosterinspiegeln im Plasma von Phytosterinämikern und
 - b) aus der Beobachtung, dass frühzeitige koronare Ereignisse bei KHK-Patienten und familiärer Hypercholesterinämie mit Plasmaphytosterinkonzentrationen im oberen Bereich der Normalverteilung korrelieren.

Das wissenschaftliche Gremium für dietätische Produkte, Ernährung und Allergien (NDA) der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) hatte mit seiner Stellungnahme vom 21. April 2005 zu dieser Frage festgestellt, dass dieser Problematik in den vorhandenen

Sicherheitsbewertungen der Phytosterine im Rahmen der Novel Food Anträge ausreichend Rechnung getragen worden sei (EFSA, 2005).

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegen zu dieser Frage folgende neue Daten vor:

- Widersprüchliche epidemiologische Studienergebnisse zur Korrelation von Plasma-Phytosterinwerten und kardiovaskulären Erkrankungen.
- Zwei Studien, in denen eine Akkumulation von Phytosterinen in operativ entfernten Aortenklappen von KHK-Patienten, die mehr oder weniger regelmäßig Lebensmittel mit Phytosterinzusatz verzehren, nachgewiesen wurde.
- Verschiedene Studien in ApoE-defizienten bzw. LDL-Rezeptor-defizienten Mausmodellen für Arteriosklerose, in denen die Verfütterung von 2 % Phytosterinen im Futter nach 3 bis 11 Monaten zur Reduktion diät-induzierter arteriosklerotischer Läsionen führte.
- Eine Studie an (gesunden) Wildtyp-Mäusen, in denen die Verfütterung von 2 % Phytosterinen in der Nahrung nach 4 Monaten die Funktionen des Aortaepithels beeinträchtigte und ischämische Hirnschäden begünstigte.

Eine positive Korrelation zwischen der Phytosterinkonzentration im Plasma und dem Auftreten von KHK beobachteten Assmann et al (2006) im Kollektiv der PROCAM-Studie, Rajaratnam et al. (2000) in einem Kollektiv von postmenopausalen Frauen und Thiery et al. (2006) in einem Kollektiv der MONICA/KORA Studie. Letztere identifizierten die Campesterinkonzentration im Bereich des oberen Quartils der Normalverteilung der Phytosterinkonzentrationen im Serum bei Männern zwischen 35 und 64 Jahren als hoch-signifikanten Risikomarker für einen Herzinfarkt.

Keine Korrelation zwischen Phytosterin-Plasmaspiegeln und Arteriosklerose sahen Pinedo et al. (2007) in der EPIC-Norfolk Populationsstudie sowie Wilund et al. (2008) in einem Kollektiv von 2542 amerikanischen Probanden zwischen 30 und 67 Jahren. In den über 65 Jahre alten 1242 Probanden der niederländischen LASA-Studie haben Fassbender et al. (2008) sogar eine umgekehrte Korrelation zwischen Phytosterin-Plasmakonzentrationen und dem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen gefunden.

Insgesamt ermöglichen die vorliegenden Ergebnisse aus epidemiologischen Studien daher keine abschließende Bewertung des atherogenen Potentials leicht erhöhter Phytosterin-Plasmakonzentrationen.

Sowohl Helske et al. (2008) als auch Weingärtner et al. (2008) berichten über die Ablagerung von Phytosterinen in den Koronarklappen von Patienten mit Aortenstenose (Verengung der Aorta) nach mehr oder weniger regelmäßigem Verzehr von Lebensmitteln mit Pflanzensterinzusatz. Die in den Aortenklappen abgelagerten Mengen korrelierten mit den jeweiligen Phytosterin-Plasmakonzentrationen und waren bei regelmäßigem Verzehr der Produkte höher als bei einem gelegentlichen Verzehr.

Beide Studien erlauben jedoch keine Aussagen über eine mögliche Beteiligung der Phytosterine am pathologischen Prozess.

Als Mausmodelle für die therapeutische Beeinflussung von Arteriosklerose werden häufig Labormäuse verwendet, bei denen Schlüsselproteine des Cholesterintransportes, wie das Lipoprotein ApoE oder der LDL-Rezeptor, gentechnisch ausgeschaltet wurden. Diese Mäuse erreichen unter cholesterinreicher Diät sehr hohe Cholesterinspiegel und entwickeln infolgedessen schwere arteriosklerotische Läsionen. Pritchard et al. (2006) verglichen in ApoE-

knock out Mäusen die Effekte von 0,5-2 % Phytosterolen versus 0,5-2 % Phytostanolen im Futter und beobachteten nach 14 Wochen eine vergleichbare aber nicht signifikante Reduktion der diät-induzierten arteriosklerotischen Läsionen. Plat et al. (2006) verfütterten 1 % Phytosterole bzw. 1 % Phytostanole im Futter allein und in Kombination mit dem Cholesterin-Synthesehemmer Avartostatin an LDL-Rezeptor +/- Mäuse. Nach 33 Wochen konnten sie eine signifikante Reduktion der diät-induzierten arteriosklerotischen Läsionen in allen Behandlungsgruppen zeigen, wobei der Effekt unter Avartostatinbehandlung am geringsten war und unter der Kombinationstherapie am größten. Weingärtner et al. (2008) verfütterten 2 % Phytosterine im Futter allein oder in Kombination mit dem Cholesterin-Aufnahmehemmer Ezetimibe an ApoE knock out-Mäuse und beobachteten nach 6 Monaten eine signifikante Reduktion der diät-induzierten arteriosklerotischen Läsionen in allen Behandlungsgruppen, wobei der stärkste Effekt durch alleinige Verabreichung von Ezetimibe erreicht wurde. Durch die gleichzeitige Gabe von Phytosterinen wurde ein Teil des Ezetimibe-Effektes signifikant wieder aufgehoben. Insgesamt ist den Ergebnissen zu entnehmen, dass Phytosterine in therapeutischen Mausmodellen einen Plaque-reduzierenden Netto-Effekt zeigen. Die Stärke dieses Netto-Effektes scheint abhängig vom Gendefekt des Mausmodells zu sein.

Es ist unklar, ob dieser Effekt durch die mit Lebensmitteln verzehrten Mengen erreicht wird und ob die Befunde auf den Menschen übertragen werden können. Der Nachweis eines Arteriosklerose- bzw. KHK-präventiven Effektes von Phytosterinen am Menschen steht bisher aus.

In einer weiteren Serie von Experimenten verfütterten Weingärtner et al (2008) 2 % Phytosterine in normalem Futter (keine atherogene Diät) über 4 Wochen an gesunde Wildtyp-Mäuse. Nach Abschluss der Fütterungsexperimente wurde den Mäusen Aortagewebe entnommen und *in vitro* auf seine Kontraktions- und Entspannungsfähigkeit untersucht. Das Aortagewebe der phytosteringefütterten Mäuse zeigte dabei eine signifikante Verschlechterung der endothelabhängigen Relaxation im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Einer weiteren Gruppe von Wildtyp-Mäusen wurde in der linken zerebralen Arterie der Blutfluss für 30 Minuten auf weniger als 20 % reduziert und anschließend über 72 Stunden wiederhergestellt (experimentelle Imitation eines Hirnarterienverschlusses als Ursache für einen Schlaganfall). In phytosteringefütterten Mäusen zeigten sich signifikant größere Läsionen des Hirngewebes als in der Kontrollgruppe. Mit diesen Experimenten wurde gezeigt, dass Nahrungs-Phytosterine in hohen Dosen in Wildtyp-Mäusen KHK-relevante Endothelfunktionen beeinträchtigen können sowie das Ausmaß der Schäden bei anhaltender Blutleere im Hirngewebe erhöhen. Die verwendeten Phytosterin-Dosen waren dabei etwa 60-fach höher als die Dosen (3 Gramm), die mit phytosterinhaltigen Lebensmitteln nicht überschritten werden sollen (SCF 2002).

Unklar ist, ob diese Effekte durch die Pflanzensterinmengen, die Nahrungsmitteln zugesetzt werden, eintreten können. Ebenso ist nicht geklärt, ob diese Befunde auf den Menschen übertragen werden können.

4 Handlungsrahmen/Maßnahmen

Das BfR empfiehlt über Management-Maßnahmen sicherzustellen, dass Lebensmittel mit Phytosterinzusatz nur von Personen verzehrt werden, die nachweislich einen erhöhten Cholesterinspiegel haben. Das BfR rät, keine weiteren Lebensmitteltypen mit Phytosterinzusatz zuzulassen.

5 Referenzen

Assmann G, Cullen P, Erbey J, Ramey DR, Kannenberg F, Schulte H. Plasma sitosterol elevations are associated with an increased incidence of coronary events in men: results of a nested case-control analysis of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006 Jan;16(1):13-21. Epub 2005 Jul 28.

Chan YM, Varady KA, Lin Y, Trautwein E, Mensink RP, Plat J, Jones PJ, Fassbender K, Lütjohann D, Dik MG, Bremmer M, König J, Walter S, Liu Y, Letièmbre M, von Bergmann K, Jonker C. Moderately elevated plant sterol levels are associated with reduced cardiovascular risk--the LASA study. *Atherosclerosis.* 2008 Jan;196(1):283-8.

EFSA Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to two scientific publications concerning aspects of serum levels of phytosterols. Adopted on 21th April 2005.

Helske S, Miettinen T, Gylling H, Mäyränpää M, Lommi J, Turto H, Werkkala K, Kupari M, Kovanen PT. Accumulation of cholesterol precursors and plant sterols in human stenotic aortic valves. *J Lipid Res.* 2008 Jul; 49(7):1511-8. Epub 2008 Apr 8.

Miettinen TA, Railo M, Lepäntalo M, Gylling H. Plant sterols in serum and in atherosclerotic plaques of patients undergoing carotid endarterectomy. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Jun 7; 45(11):1794-801. *Nutr Rev.* 2006 Sep; 64(9):385-402. Review.

Pinedo S, Vissers MN, von Bergmann K, Elharchaoui K, Lütjohann D, Luben R, Wareham NJ, Kastelein JJ, Khaw KT, Boekholdt SM. Plasma levels of plant sterols and the risk of coronary artery disease: the prospective EPIC-Norfolk Population Study. *J Lipid Res.* 2007 Jan;48(1):139-44. Epub 2006 Oct 30.

Plat J, Beugels I, Gijbels MJ, de Winther MP, Mensink RP. Plant sterol or stanol esters retard lesion formation in LDL receptor-deficient mice independent of changes in serum plant sterols. *J Lipid Res.* 2006 Dec; 47(12):2762-71. Epub 2006 Sep 6.

Pritchard PH, Li M, Zamfir C, Lukic T, Novak E, Moghadasian MH. Comparison of cholesterol-lowering efficacy and anti-atherogenic properties of hydrogenated versus non-hydrogenated (Phytrol) tall oil-derived phytosterols in apo E-deficient mice. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2003 Sep-Nov; 17(5-6):443-9.

Rajaratnam RA, Gylling H, Miettinen TA. Independent association of serum squalene and noncholesterol sterols with coronary artery disease in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Apr; 35(5):1185-91.

SCF (Scientific Committee on Food). General view on the long-term effects of the intake of elevated levels of phytosterols from multiple dietary sources, with particular attention to the effects on β -carotene. Opinion adopted by the Scientific Committee on Food on 26 September 2002. Available online at:
http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out143_en.pdf.

Thiery J, Ceglarek U., Fiedler GM, Leichtle A, Baumann S, Teupser D, Lang O, Baumert J, Meisinger M, Loewel H, and Doering A. Abstract 4099: Elevated Campesterol Serum Levels - a Significant Predictor of Incident Myocardial Infarction: Results of the Population-based MONICA/KORA Follow-up Study 1994 to 2005 *Circulation*, Oct 2006; 114: II_884.

Weingärtner O, Lütjohann D, Ji S, Weisshoff N, List F, Sudhop T, von Bergmann K, Gertz K, König J, Schäfers HJ, Endres M, Böhm M, Laufs U. Vascular effects of diet supplementation with plant sterols. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Apr 22; 51(16):1553-61.

Wilund KR, Yu L, Xu F, Vega GL, Grundy SM, Cohen JC, Hobbs HH. No association between plasma levels of plant sterols and atherosclerosis in mice and men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004 Dec; 24(12):2326-32. Epub 2004 Oct 28.