

Margarine: Cholesterin gesenkt – Infarkt verhindert?

Interview mit Dr. med. Oliver Weingärtner, Klinik für Innere Medizin III, Abteilung Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin der Universität des Saarlandes in Homburg/Saar

Hohes Cholesterin ist ein Risikofaktor für den Herzinfarkt. In allen aktuellen internationalen Empfehlungen wird daher Menschen mit hohem Cholesterin geraten, durch Umstellen der Ernährung, mehr sportliche Betätigung und – wenn das nicht reicht – mit Medikamenten das Cholesterin zu senken.

Seit einigen Jahren wird für eine Reihe von Lebensmitteln damit geworben, dass sie erhöhtes Cholesterin verringern können. Diesen Produkten sind Pflanzensterine (auch „Phyosterole“ oder „pflanzliche Sterine“ genannt) zugesetzt.

Zurzeit sind Produkte, denen Pflanzensterine zugesetzt werden, sehr populär. Das liegt nicht nur daran, dass Prominente wie Dieter Bohlen für eine derartige Margarine werben („Gegen Cholesterin helfen keine Sprüche“), sondern auch an der allgemeinen Beliebtheit „natürlicher“, weil pflanzlicher Wirkstoffe. Viele Menschen sehen darin eine willkommene Alternative zu synthetisch hergestellten Arzneimitteln.

Weit verbreitet ist auch die Annahme, dass pflanzliche Stoffe grundsätzlich unschädlich seien. „Im ungünstigsten Fall hat es halt nicht genützt, aber auch nicht geschadet“, denken viele. Gilt das auch für die Pflanzensterine?

Dr. Oliver Weingärtner erklärt, was es mit diesen Substanzen auf sich hat.

Herr Dr. Weingärtner, Sie forschen auf dem Gebiet der Pflanzensterine. Was sind das für Substanzen und was haben sie mit Cholesterin zu tun?

Cholesterin ist für den Menschen und alle tierischen Organismen lebenswichtig. Es sorgt zum Beispiel für die Stabilität von Zellmembranen und ist Vorstufe für viele Hormone.

Das Gegenstück zum Cholesterin der tierischen Zelle sind in der pflanzlichen Zelle die Pflanzensterine. Salopp könnte man sagen, dass die Pflanzensterine das Cholesterin der Pflanzen sind. Bemerkenswert ist, dass sich Cholesterin und Pflanzensterine in ihrer chemischen Struktur nur minimal unterscheiden.

Welche Lebensmittel sind reich an pflanzlichen Sterinen?

Pflanzensterine kommen natürlicherweise zum Beispiel in Gemüse, Olivenöl, Früchten, Nüssen usw. vor. Mit einer ausgewogenen Ernährung nehmen wir pro Tag etwa 200–400 mg davon auf. Das ist übrigens etwa die gleiche Menge wie an Cholesterin, die ein Mitteleuropäer durchschnittlich mit der Nahrung zuführt.

Seit einiger Zeit wird für Nahrungsmittel geworben, die mit Pflanzensterinen angereichert sind. Ist es damit tatsächlich möglich, den Cholesterinspiegel zu senken?

Ja, durch eine stark gesteigerte Zufuhr von Pflanzensterinen lässt sich der Cholesterinspiegel um etwa 10–15 % verringern. Die Hersteller empfehlen dafür derzeit die Zufuhr von etwa 2 g Pflanzensterinen pro Tag, wobei der Verzehr nicht über 3 g pro Tag liegen sollte. Die



Menge von 2 g liegt übrigens weit über dem, was mit einer natürlichen Ernährung erreichbar ist, denn dafür müsste man 150 Äpfel, 210 Karotten, 425 Tomaten oder elf Tassen Erdnüsse essen!

Sind Pflanzensterine nicht für viele Menschen eine willkommene Möglichkeit, auf natürliche Weise etwas gegen ihr erhöhtes Cholesterin zu tun?

Das Werbeversprechen „kann das schlechte LDL-Cholesterin nachweislich senken“ ist in der Tat verlockend. Um diese Botschaft richtig einzuordnen, muss man aber zweierlei bedenken:

Erstens: Eine Maßnahme, die das Cholesterin senkt, erscheint zwar grundsätzlich wünschenswert, aber es ist zunächst völlig offen, ob daraus auch ein Nutzen für die Gesundheit erwächst. Man senkt ja sein Cholesterin nicht, um einen besseren Laborwert zu haben, sondern um sich vor Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Herzinfarkt zu schützen.

Für Pflanzensterine ist zwar bewiesen, dass sie das LDL-Cholesterin senken können, aber es gibt keine einzige Studie, die einen Schutz vor Herzinfarkt oder anderen Komplikationen der Arteriosklerose durch solche Produkte belegt. Im Gegensatz dazu ist etwa für die sogenannte Mittelmeerküche, körperliche Aktivität oder Medikamente aus der Gruppe der Statine, die ebenfalls das schlechte Cholesterin senken, in großen aufwendigen Studien bewiesen worden, dass sie unter anderem das Herzinfarktrisiko verringern.

Zweitens: Es gibt einige Forschungsergebnisse, die Zweifel an der Unschädlichkeit einer künstlich gesteigerten Zufuhr von Pflanzensterinen aufkommen lassen. Beispielsweise verfügt unser Organismus über ein sehr wirksames System, um die Aufnahme von Pflanzensterinen im Darm zu verhindern. Dieser Schutzmechanismus wird durch die gesteigerte Zufuhr von Pflanzensterinen mit Lebensmitteln, die damit künstlich angereichert sind, ausgeschaltet.

Heißt das, dass der Körper Cholesterin anders

verarbeitet als Pflanzensterine?

Obwohl Cholesterin und Pflanzensterine strukturell sehr ähnlich sind, können die Zellen der Darmschleimhaut sehr klar zwischen beiden unterscheiden. Während etwa 60% des mit der Nahrung zugeführten Cholesterins ins Blut gelangen, werden nur etwa 2% der Pflanzensterine aufgenommen. Unsere Darmzellen haben also die Fähigkeit, einen großen Teil des für den Körper wichtigen Cholesterins ins Blut zu schleusen, während sie die Aufnahme pflanzlicher Sterine fast komplett verhindern. Von den 2% der Pflanzensterine, die doch ins Blut gelangen, wird anschließend der größte Teil umgehend von der Leber mit der Galle wieder ausgeschieden.

Offenbar hat sich in der Evolution ein sehr wirksamer Mechanismus entwickelt, der die Aufnahme von Pflanzensterinen blockiert. Was könnte der Grund hierfür sein?

Pflanzensterine haben im Körper des Menschen keine biologische Funktion. Dass unser Organismus ihre Aufnahme so wirksam unterdrückt, legt darüber hinaus die Vermutung nahe, dass ein Überangebot an Pflanzensterinen schädlich ist.

Für diese Vermutung sprechen auch jüngste Forschungsergebnisse, die bei Menschen mit einer sehr seltenen vererbten Erkrankung gewonnen wurden. Bei dieser Erkrankung fehlt den Darm- und Gallengangszellen die Fähigkeit, die Pflanzensterine wieder effektiv in den Darm abzugeben, sodass nicht nur 2%, sondern bis zu 50% aufgenommen werden. Das wiederum hat zur Folge, dass die Betroffenen etwa 20- bis 50-fach höhere Spiegel an Pflanzensterinen im Blut haben als Gesunde. Die Erkrankung wird daher als *Sitosterinämie* bezeichnet, was so viel heißt wie *viel Pflanzensterine im Blut*.

Menschen mit Sitosterinämie weisen außer den hohen Blutspiegeln von Pflanzensterinen zunächst keine weiteren Auffälligkeiten auf. Dennoch entwickelt sich bei ihnen schon in jungen Jahren eine sehr schwere Arterienverkalkung,

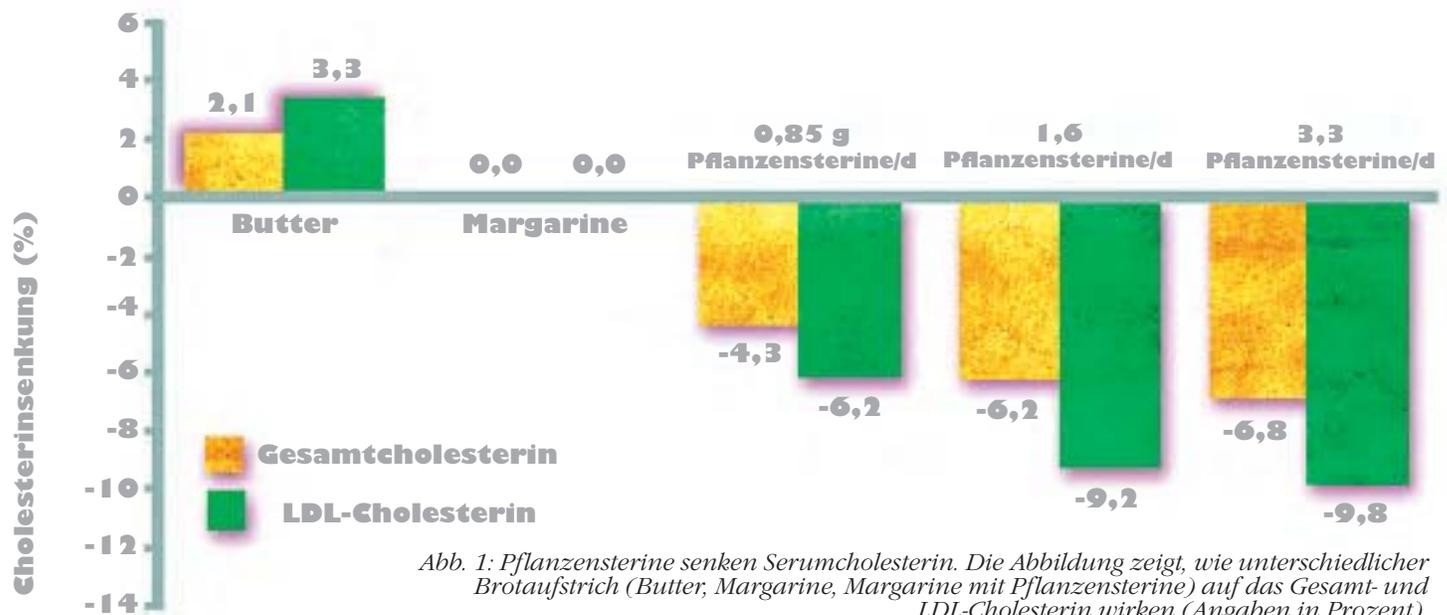


Abb. 1: Pflanzensterine senken Serumcholesterin. Die Abbildung zeigt, wie unterschiedlicher Brotaufstrich (Butter, Margarine, Margarine mit Pflanzensterine) auf das Gesamt- und LDL-Cholesterin wirken (Angaben in Prozent).

die unter anderem zu Herzinfarkten führt. Da bei den Betroffenen keiner der bekannten Risikofaktoren für Gefäßerkrankungen gehäuft vorkommt, vermutet man, dass die stark erhöhten Blutspiegel der Pflanzensterine für die Gefäßschäden verantwortlich sind.

Um wie viel steigt denn der Spiegel an Pflanzensterinen im Blut bei Menschen, die die Menge von 2 g zum Beispiel mit angereicherter Margarine aufnehmen?

Durch den Verzehr von täglich 2 g Pflanzensterinen steigt der Blutspiegel auf das Zwei- bis Dreifache. Allerdings ist es in der EU zulässig, Pflanzensterine auch anderen Lebensmitteln zuzugeben, z. B. Salatsoßen, Joghurt, Milch, Fruchtsäften, Würsten und Brot. Wenn mehrere dieser Produkte gleichzeitig konsumiert werden, werden große Mengen von Pflanzensterinen aufgenommen. Das kann auch die Aufnahme von Carotinoiden und fettlöslichen Vitaminen beeinflussen, was für Kinder, schwangere und stillende Frauen ein Risiko darstellen kann. Deshalb muss auf solchen Produkten auch ein Warnhinweis angebracht werden, der auf diesen Sachverhalt aufmerksam macht.

Gibt es eine Grenze, ab der die pflanzlichen Sterine gefährlich sind?

Sicher scheint, dass eine Erhöhung auf das 20- bis 50-Fache wie bei der Sitosterinämie gefährlich ist. Wie sich aber ein Anstieg auf das Zwei- bis Dreifache auswirkt, wissen wir nicht. Bevölkerungsstudien und Tierversuche haben hier bisher uneinheitliche Ergebnisse gebracht: Experimentelle Ergebnisse unserer eigenen Arbeitsgruppe zeigten, dass eine Nahrungsmittelergänzung mit Pflanzensterinen bei Mäusen neben einer Versteifung der Gefäße (Endothelfunktionsstörung) zu einer Vergrößerung von Schlaganfällen führte. Auch erwies sich in einer anderen Studie, dass sich bei Patienten, die regelmäßig in ihrer Ernährung Pflanzensterine zu sich nehmen, vermehrt Pflanzensterine in Herzklappen einlagern (Weingärtner et al. 2008).

Schon 1991 berichteten Glueck et al., dass Pflanzensterine ein Marker für ein erhöhtes Herz-Kreislauf-Risiko darstellen. Rajaratnam et al. und Sutherland et al. zeigten, dass bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung Pflanzensterine im Serum erhöht sind (Rajaratnam et al. 2000, Sutherland et al. 1998). Große Bevölkerungsstudien ergaben ähnliche Ergebnisse. So zeigten sich sowohl in der PROCAM-Studie als auch in

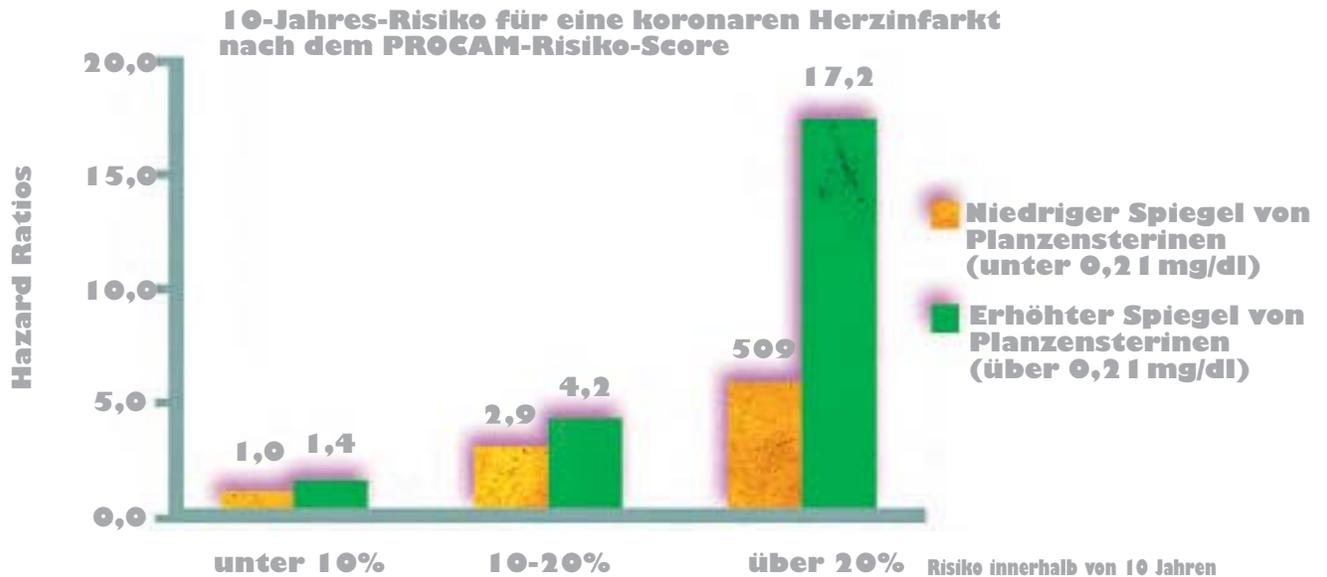


Abb. 2: Pflanzensterine erhöhen das Risiko für einen Herzinfarkt. Der PROCAM-Risiko-Score errechnet aus den Risikofaktoren Alter, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceride, Rauchen, Diabetes, Herzinfarkt in der Familie und systolischem (oberen) Blutdruck das Risiko für das Auftreten eines Herzinfarkts innerhalb von 10 Jahren. Ein Risiko unter 10% gilt als niedriges, ein Risiko von 10-20% als mittleres und ein Risiko über 20% als hohes Risiko. Wenn pflanzliche Sterine (Sitosterol) im Serum in erhöhter (über 0,21 mg/dl) Konzentration zu finden sind, ist das Risiko in allen drei Gruppen erhöht – am deutlichsten bei Menschen, die gemäß PROCAM-Risiko-Score schon ein hohes Herzinfarktrisiko haben.

der MONICA/KORA-Studie, dass Pflanzensterine mit einem erhöhten Herz-Kreislauf-Risiko zusammenhängen (Assmann et al. 2006, Thiery et al. 2006). Allerdings gibt es auch Studien, die keinen Zusammenhang zwischen Herz-Kreislauf-Risiko und Pflanzensterinen sehen (Fassbender et al. 2008, Pinedo et al. 2007).

Was sagen die Fachgesellschaften?

Weltweit gibt es hier große Unterschiede. In den USA werden Nahrungsmittel, die mit Pflanzensterinen angereichert sind, von den Herzgesellschaften empfohlen. In Kanada dagegen wurden diese Produkte umgehend verboten, nachdem sie ohne Genehmigung in den Handel gebracht worden waren. Die Behörden begründeten ihre Entscheidung mit dem Ergebnis einer Tierstudie: Ratten, deren Futter mit Pflanzensterinen angereichert wurde, starben deutlich früher als normal gefütterte Ratten.

In England und auch in Deutschland sind die Fachgesellschaften sehr zurückhaltend. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft schrieb zum Beispiel (*Arzneiverordnung in der Praxis*, Band 31, Ausgabe 1, Seite 6–7): „Mit pflanzlichen Sterolen bzw. Stanolen (= Pflanzensterinen, Anm. d. Red.) angereicher-

te Margarine ist in der Lage, das Cholesterin zu senken. ... Aufgrund fehlender Endpunktdaten und unklarer Sicherheitsdaten für pflanzliche Sterole ist eine lebenslange Einnahme dieser Präparate zur Zeit nicht generell zu empfehlen.“ Die geforderten Endpunktstudien liegen noch immer nicht vor und werden derzeit auch nicht durchgeführt.

Erst kürzlich hat eine Studie aus Leipzig großes Aufsehen erregt.

Richtig. Diese Studie ist top-aktuell und sehr wichtig. Ziel der erst vor wenigen Wochen veröffentlichten Studie (Teupser et al. 2010) war es zu untersuchen, ob erbliche, also genetische Unterschiede bei der Regulation der Sterine einen Einfluss auf das Risiko für eine koronare Herzerkrankung haben. Zunächst wurden über 4000 Blutproben untersucht. Bei jeder dieser Proben wurden 500 000 der häufigen Genvarianten untersucht. Die Forscher fanden drei voneinander unabhängige Genabschnitte, die für einen hohen oder niedrigen Spiegel von Pflanzensterinen im Blut stehen.

Dann wurden 13 764 Patienten, bei denen früh eine koronare Herzkrankheit aufgetreten war, mit 13 630 gesunden Menschen verglichen. Es

zeigte sich, dass eine Genvariante, die mit einem hohen Spiegel von Pflanzensterinen verbunden war, das Risiko für eine koronare Herzkrankheit bedeutsam erhöhte, während Genvarianten, die mit niedrigen Spiegeln von Pflanzensterinen verbunden waren, das Risiko für einen koronare Herzkrankheit verminderten.

Was raten Sie?

Von Nahrungsmitteln, die mit Pflanzensterinen angereichert sind, rate ich ab. Denn sie senken zwar den Cholesterinspiegel, aber es ist nicht nachgewiesen, dass diese Form der Cholesterinsenkung vor Herzinfarkt und Schlaganfall schützt. Im Gegenteil: Es gibt sehr ernstzunehmende Hinweise, dass diese Produkte negative Auswirkungen haben können, nämlich, dass sie das Risiko für die koronare Herzkrankheit erhöhen.

Interview: Dr. med. Ulrich Scharmer

Harte Endpunkte und Ersatzwerte

In Studien greift man immer dann auf einen Ersatzwert (Surrogatwert) zurück, wenn der eigentlich maßgebliche Wert, der „harte Endpunkt“, nicht oder nur sehr schwer messbar ist. Ein Beispiel: Wenn man zeigen möchte, dass Menschen mit hohem Herzinfarktrisiko von einer Maßnahme – zum Beispiel der Zufuhr von Pflanzensterinen – profitieren, wäre der harte Endpunkt der Rückgang der Herzinfarktrate. Um das zu messen, müsste man eine sehr große Studie mit vielen Tausend Patienten über einen Zeitraum von einigen Jahren durchführen. Einfacher – und wesentlich billiger – ist es daher, für einen kurzen Zeitraum einen Ersatzwert zu messen. In diesem Fall könnte man dafür das Cholesterin verwenden, denn es ist bekannt, dass ein hohes Cholesterin mit einem hohen Herzinfarktrisiko einhergeht und Pflanzensterine das Cholesterin senken können. Doch selbst wenn in so einer Studie gezeigt würde, dass das Cholesterin sinkt, darf daraus noch nicht geschlossen werden, dass auch das Herzinfarktrisiko zurückgeht. Denkbar ist zum Beispiel, dass die geprüfte Maßnahme zwar das Cholesterin senkt, aber ein anderes Risiko birgt und am Ende das Herzinfarktrisiko trotz der Cholesterinsenkung sogar steigt. Man hätte dann den Teufel mit dem Beelzebub ausgetrieben.

Es gibt eine Reihe von Beispielen dafür, wie Ersatzwerte in die Irre führen können. So fand man in den 1990er-Jahren in Bevölkerungsstudien heraus, dass Menschen mit hohen Blutspiegeln von Beta-Carotin seltener an Lungenkrebs erkrankten. Darauf gründete sich die Annahme, dass man durch künstliche Zufuhr von Beta-Carotin das Lungenkrebsrisiko senken könne. Um das zu beweisen, wurde eine große Studie mit Rauchern und Asbestarbeitern durchgeführt, die ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko haben. Das Ergebnis war vernichtend: Die auf fünf Jahre angelegte Studie musste nach vier Jahren abgebrochen werden, weil die Personen, die Beta-Carotin einnahmen, entgegen den Erwartungen um 28% häufiger an Lungenkrebs erkrankten als diejenigen, die kein Beta-Carotin erhielten (Omenn GS et al.: Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. N. Engl. J. Med. 1996; 334: 1150 – 1155). Obwohl sich der Ersatzwert *Beta-Carotin im Blut* durch die gesteigerte Zufuhr von Vitamin A und Beta-Carotin erwartungsgemäß *verbessert* hatte, nahmen die harten Endpunkte, nämlich die Lungenkrebsfälle, drastisch zu.