

Phytosterine

Charakteristik, Vorkommen, Aufnahme, Stoffwechsel, Wirkungen

Bernhard Watzl und Gerhard Rechkemmer, Karlsruhe

Ziel der Reihe „Basiswissen aktualisiert“ ist es, zweimonatlich komprimiert und übersichtlich Grundlagenwissen über Nährstoffe und andere, der Gesundheit dienende Nahrungsinhaltsstoffe zu vermitteln.

Definition, Chemie, Vorkommen

Phytosterine stellen die erste Gruppe von sekundären Pflanzenstoffen dar, die wegen ihrer spezifischen physiologischen Wirkungen zur Entwicklung funktioneller Lebensmittel geführt hat. Als Bestandteil einer neuen Generation von Margarinen senken sie den Cholesterinspiegel und können somit zur Reduktion des Herz-Kreislauf-Erkrankungsrisikos beitragen.

Phytosterine bestehen aus einem C-28- oder C-29-Kohlenstoffgerüst und unterscheiden sich vom tierischen Cholesterin (C-27) durch eine zusätzliche Methyl- oder Ethyl-Seitengruppe (Abb. 1). Analog zum Cholesterin im tierischen Gewebe sind Phytosterine essentielle Bestandteile von

pflanzlichen Zellmembranen. Mindestens 44 verschiedene Phytosterine aus 7 Pflanzenfamilien wurden bisher identifiziert, wobei β -Sitosterin (C-29) das am häufigsten in der Nahrung vorkommende (65 % der Nahrungsphytosterine) ist, gefolgt von Campesterin (C-28; 30 %) und Stigmasterin (C-29; 5 %). Sitostanol, ein gesättigter Abkömmling des β -Sitosterins, ist das häufigste Stanol in der Nahrung. Es kommt natürlicherweise in geringen Mengen in Sojaöl vor. In Lebensmitteln liegen Phytosterine hauptsächlich in fettreichen Pflanzenteilen vor; fettarme Pflanzen wie Gemüse und Obst enthalten wenig davon (Tab. 1 u. 2). Phytosterine sind besonders reichlich in Sonnenblumenkernen und Sesamsaaten enthalten (534 bzw. 714 mg/100 g). Natives Sojaöl ist ebenfalls

reich an Phytosterinen (494 mg/100 g). Bei einer Raffination wird der Phytosterin Gehalt stark verringert (132 mg/100 g).

Bioverfügbarkeit, Stoffwechsel

Die Sterine weisen eine sehr unterschiedliche Bioverfügbarkeit auf. Auf einer im Vergleich zum Cholesterin deutlich geringeren Absorptionsrate basiert die Cholesterin senkende Wirkung der Phytosterine und Phytostanole. Cholesterin besitzt von allen Sterinen die höchste Absorptionsrate (> 40 % werden absorbiert) gefolgt von Campestanol (12,5 %), Campesterin (9,6 %), Stigmasterin (4,8 %), β -Sitosterin (4,2 %) und Sitostanol (0-3 %). Die unterschiedliche Länge der Phytosterin-Seitenketten bedingt die unterschiedliche Absorptionsrate. Je länger die Seitenkette ist, umso weniger absorbierbar sind die Phytosterine. Der überwiegende Anteil der mit der Nahrung aufgenommenen Phytosterine verbleibt somit im Darmtrakt und wird mit den Fäzes ausgeschieden.

Die Absorption der Phytosterine durch die Enterozyten erfolgt nach einem bisher unbekanntem Mechanismus. Möglicherweise wird die Aufnahme durch passive Diffusion ermöglicht. Mit einem aktiven Ausschleusungsprozess werden die Phytosterine wieder aus den Enterozyten heraus transportiert. In der Zellmembran von Enterozyten sowie in intrazellulären Membranen verbinden sich die dort lokalisierten Transportproteine ABCG5 und ABCG8 zu einem heterodimeren Transportprotein. Beide Proteine sind neu entdeckte Mitglieder einer Gruppe von Transportproteinen, die als ATP-Binding Cassette (ABC)-Gruppe bezeichnet wird. Das ABCG5/ABCG8-Protein transportiert zwar vorrangig Phytosterine aus dem Enterozyten heraus, aber auch kleine Mengen an Cholesterin werden heraus gepumpt. Passiv aufgenommene Phytosterine werden somit durch die ABC-Transportproteine aktiv wieder

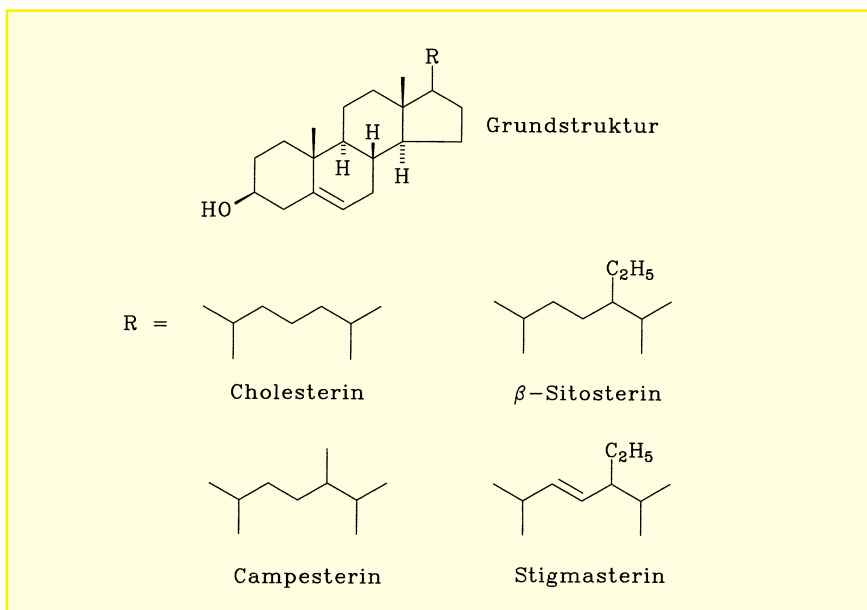


Abb. 1: Strukturformeln von Cholesterin und einigen Phytosterinen [9]

aus den Enterozyten sowie aus der Leber entfernt. Auf diese Weise kommt eine sehr geringe Bioverfügbarkeit von Phytosterinen zustande.

Absorbierte Phytosterine werden in Chylomikronen verpackt und zur Leber transportiert. Von der Leber können sie

1. in Form von Lipoproteinen (VLDL, LDL) zu den peripheren Geweben transportiert,
2. in geringem Umfang zu Gallensäuren umgewandelt und
3. aus der Leber in die Gallenblase transportiert und mit dem Gallensaft ausgeschieden werden.

Die absorbierten Phytosterine zirkulieren im Blut in Lipoproteinen in unveresterter und veresterter Form; beim Menschen erfolgt dies in erster Linie in den HDL. In den HDL findet sich ein höheres Phytosterin-Cholesterin-Verhältnis als in den LDL. Kurzzeitig können Phytosterine in der Leber sowie in den Nebennieren gespeichert werden. Die Serumkonzentration an Phytosterinen liegt bei einer Aufnahme von 160–360 mg/d in einem Bereich von 0,3–1,7 mg/100 ml, was weniger als 1 % der gesamten Plasmasterinkonzentration entspricht. Sitostanolserumkonzentrationen sind nicht messbar.

Die Faktoren, welche die Phytosterinkonzentration im Serum bestimmen, sind noch nicht bekannt. Die Konzentration des β -Sitosterins im Plasma wird nur teilweise durch die Nahrungszufuhr reguliert. Die individuelle Plasmakonzentration scheint zusätzlich auch von der körperlichen Aktivität sowie vom Body Mass Index abhängig zu sein. Nicht absorbierte Phytosterine können durch intestinale Bakterien in Coprostanol und Coprostanon umgewandelt werden.

Eine rezessiv vererbte Störung der selektiven Phytosterinaufnahme tritt sehr selten auf und wird als Phytosterinämie bezeichnet. Personen mit dieser Erkrankung absorbieren 15–60 % der Phytosterine, sie zeigen eine verringerte Phytosterinausscheidung über den Gallensaft und akkumulieren hohe Mengen an Phytosterinen und Cholesterin in verschiedenen Geweben. Dies führt zu erhöhten Plasmasterinkonzentrationen, weshalb solche Personen bereits im jungen Alter eine Arteriosklerose entwickeln. Neuere Studien weisen darauf hin, dass Personen mit Phytosterinämie Mutationen in beiden ABC-Genen besitzen (ABCG5, ABCG8), die für den

Tab. 1: Phytosteringehalt von Lebensmitteln [10]

Lebensmittel	Phytosteringehalt (mg/100 g)
Gemüse (auch Keimlinge)	1–100
Obst	2–30
Getreide	1–200
Saaten und Nüsse	22–714

Tab. 2: Phytosteringehalt von Gemüse und Obst

	Phytosteringehalt (mg/100 g essbarer Anteil)
Gemüse	
Brokkoli	39
Rosenkohl	43
Karotten	16
Blumenkohl	40
Zwiebeln	8
Oliven, schwarz	50
Tomaten	5
Obst	
Apfel	13
Banane	14
Kiwi	9
Orange	24
Pfirsich	15
Birne	12
Grapefruit	22

aktiven Transport der Phytosterine aus den Enterozyten und der Leber wahrscheinlich verantwortlich sind.

Ernährungsphysiologie

Die Haupteffekte der Phytosterine stellen ihre Cholesterin senkende und ihre im Tierversuch beobachtete antikanzerogene Wirkung dar. Phytosterine beeinträchtigen im Darm die Absorption des Nahrungscholesterins sowie des über die Gallenflüssigkeit ausgeschiedenen Cholesterins, wodurch es zur Senkung des Plasmacholesteringehaltes kommt. Dieser Effekt ist bereits seit 50 Jahren bekannt und begründete den Einsatz von Phytosterinen in der Therapie von Hypercholesterinämien.

Zur Senkung des Cholesterinspiegels wurden in zahlreichen Studien Phytosterine in Mengen bis zu 6 g eingesetzt, wobei 1 g/d die effektive Mindestdosis war. In den meisten Studien konnte eine Senkung des Cholesterinspiegels in der Größenordnung von 10–30 % erreicht werden. In neuerer Zeit wurden verstärkt Untersuchungen mit hydrogenierten Phytosterinen

wie Sitostanol durchgeführt. Sitostanol kommt natürlicherweise in geringen Mengen z. B. in den Lipiden von Weizen und Roggen vor. Es wird im Darm nicht absorbiert.

Die Cholesterin senkende Wirkung der Phytosterine ist u. a. vom Gesamtcholesterinspiegel sowie von genetischen Faktoren abhängig. So zeigen Probanden mit dem Apoprotein (Apo)-E-4-Phänotyp (homozygot) eine stärkere Wirkung als Probanden mit der Apo-E-3-Allele. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit einer erhöhten basalen Cholesterinabsorption bei Personen mit der Apo-E-4-Allele. In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass eine hohe basale Rate der Cholesterinaufnahme die Wirkung der Sitostanolester erhöht. Dies scheint einer der Hauptbestimmungsfaktoren für die Cholesterin senkende Wirkung von Phytosterinen zu sein.

Obwohl die Cholesterin senkende Wirkung der Phytosterine als gesichert gilt, kann über ihren Mechanismus noch keine klare Aussage gemacht werden. Es wird vermutet, dass Phytosterine die Cholesterinabsorption beeinträchtigen, indem sie mit dem Cholesterin auskristallisieren. Eine andere Hypothese geht davon aus, dass Phytosterine im Darm das Cholesterin aus den während der Fettverdauung entstehenden Mizellen verdrängen, wodurch die Aufnahme an Cholesterin verringert wird. Sterin- und Stanolester zeigen wegen ihrer höheren Fettlöslichkeit eine stärkere Cholesterin senkende Wirkung als unveresterte Phytosterine. Die Hemmung der intestinalen Cholesterinaufnahme führt zu einer kompensatorischen Erhöhung der endogenen Cholesterinsynthese. Die Aufnahme von 2 g/d Sitostanolester soll die Cholesterinsynthese um 2 mg/(d x kg KG) erhöhen. Als Nettoeffekt kommt es trotzdem zu einer Senkung der Serumcholesterinspiegel. Bei der Aufnahme von 0,8 mg Sitostanolester pro Tag wurde jedoch keine Steigerung der Cholesterinsynthese beobachtet.

Bis zu einer Dosis von 2 g Phytosterinen/d ist die Cholesterin senkende Wirkung proportional zur Phytosterindosis. Phytosterinmengen über 3 g/d führten zu keiner weiteren Senkung des Cholesteringehaltes im Serum. Weiterhin gibt es Hinweise auf eine systemische Wirkung, da selbst nach intraperitonealer Injektion von Phytosterinen ein Cholesterin senkender Effekt nachgewiesen werden

konnte. Denn Phytosterine beeinflussen auch Schlüsselenzyme des Cholesterinstoffwechsels in der Leber der Ratte sowie die Aktivität der Lecithin: Cholesterin-Acyltransferase im Serum von Personen mit einer Hypercholesterinämie. In vitro führte β -Sitosterin bei der intestinalen Zelllinie Caco-2 zu einer Hemmung des Cholesterinmetabolismus. Dabei war u. a. die Aktivität der 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase verringert. Nach Schätzungen soll 1 mg β -Sitosterin die Aufnahme von 1 mg Cholesterin im Darm hemmen können.

In Finnland ist bereits seit einigen Jahren eine Margarine auf dem Markt, die 12 % Sitostanolester enthält. Das Sitostanol wird hierzu aus Baumrinden gewonnen und mit Fettsäuren aus Rapsöl verestert. In mehreren klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die tägliche Aufnahme von 2–3 g Sitostanolester in Form von angereicherter Margarine nach 3–4 Wochen das Gesamtserumcholesterin sowie das LDL-Cholesterin um 10–15 % senkt. Dieser Effekt konnte bei hohen wie niedrigen Cholesterinaufnahmen beobachtet werden. Vergleichbare Ergebnisse wurden mit einer Margarine erzielt, die aus Sojaöl isolierte Phytosterine enthielt, die mit Linolsäure verestert waren. Allerdings lagen die verabreichten Mengen an Sitosterinester (3,24 g/d) höher als die der Sitostanolester (2,74 g/d). Im Gegensatz zur Senkung von Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin bewirken Sitostanolester sowie Sitosterinester bei gesunden Probanden keine signifikante Änderung bei HDL-Cholesterin und den Triglyzeriden. Die kombinierte Gabe von Sitostanolestern und Arzneimitteln zur Senkung der endogenen Cholesterinsynthese reduziert den Gesamtcholesteringehalt sowie das LDL-Cholesterin zusätzlich um 11 bzw. 16 %. Die gesundheitliche Bedeutung einer solchen Reduktion ist vor dem Hintergrund zu sehen, dass allein als Folge der Senkung des LDL-Cholesterins um 15 % das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Personen im Alter von 50–59 Jahren im Verlauf eines Zeitraums von 2 Jahren um 25 % verringert werden kann. Allerdings wurde eine derartige Risikoänderung bisher durch eine alimentär bedingte Senkung des Cholesterinspiegels mit einer insgesamt veränderten Ernährung erzielt, die weniger Energie, Fett sowie gesättigte Fettsäuren und mehr Gemüse und Obst enthielt. Ob eine Senkung des Cholesterinspiegels im

Blut durch die Aufnahme phytosterinreicher Margarinen eine ähnlich starke Reduktion des Herz-Kreislauf-Erkrankungsrisikos mit sich bringt, ist nicht bekannt.

Es gibt zahlreiche Hinweise, dass Phytosterine protektiv gegen Dickdarmkrebs wirken. Epidemiologische Studien ergaben einen Zusammenhang zwischen einer hohen alimentären Phytosterinaufnahme und einem niedrigen Risiko für Dickdarmkrebs. Vegetarier, deren Phytosterinaufnahme über derjenigen der übrigen Bevölkerung liegt, weisen höhere β -Sitosterinkonzentrationen im Stuhl auf als Nicht-Vegetarier. Ihr im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung geringeres Krebsrisiko wurde in mehreren Studien belegt.

Bei Nagetieren verminderte vor allem β -Sitosterin signifikant die Inzidenz von chemisch induziertem Dickdarmkrebs. Bei Ratten war eine von der Konzentration abhängige Hemmung der Dickdarmzellproliferation durch β -Sitosterin zu beobachten. Bereits 0,2 % β -Sitosterin in der Nahrung hemmte die Proliferation der Dickdarmzellen. Ein Nahrungsanteil von 1 % β -Sitosterin wirkte ebenfalls stark antikanzerogen und wurde von den Tieren ohne Nebenwirkungen toleriert. Die Zugabe von 2 % Phytosterinen zum Futter verhinderte im Tierversuch die durch Cholesterin ausgelöste erhöhte Proliferation der Dickdarmzellen. Ohne Phytosterine war die Proliferation fast um das Dreifache gesteigert. Ein Arzneimittel auf der Basis von β -Sitosterin ist in Europa für die Behandlung einer Hyperplasie der Prostata zugelassen.

Die Mechanismen, über die Phytosterine die Tumorentstehung hemmen können, sind bisher nicht geklärt. Die Ergebnisse von Tierversuchen weisen darauf hin, dass der antikanzerogene Mechanismus nicht auf einer Beeinflussung von Entgiftungsenzymen (Phase-II-Enzyme) für Kanzerogene beruht. Vermutlich wirken Phytosterine protektiv, indem sie die Bildung sekundärer Stoffwechselprodukte (sekundäre Gallensäuren, Abbauprodukte von Cholesterin) im Magen-Darm-Trakt beeinflussen. Tierstudien haben außerdem gezeigt, dass sekundäre Gallensäuren und bakterielle Abbauprodukte von Cholesterin wie Coprostanol, Cholestanon und Cholestanol im Dickdarm lumen die Zellproliferation steigern und dadurch als Promotoren der Krebsentstehung wirken. Phytosterine hem-

men die Dickdarmzellproliferation wahrscheinlich dadurch, dass sie die Bildung von Cholesterinabbauprodukten und sekundären Gallensäuren im Magen-Darm-Trakt und damit auch die Konzentration dieser Produkte im Stuhl vermindern. Des Weiteren hemmen Phytosterine bei In-vitro-Versuchen verschiedene Phasen des Zellzyklus von Dickdarmzellen. Dadurch wird die Zellproliferation verlangsamt und es steht mehr Zeit für die Reparatur von DNA-Schäden zur Verfügung. In vitro führte β -Sitosterin zu einer 50%igen Abnahme von Sphingomyelin in der Phospholipidfraktion der Zellmembran von HT29-Zellen und einer Zunahme des im Sphingomyelinzyklus gebildeten second messengers Ceramid. Des Weiteren soll β -Sitosterin in vitro die Apoptoserate von Brustkrebszellen (MDA-MB-231) stark erhöhen.

Unerwünschte Wirkungen – Toxizität

Aus Humanstudien liegen keine Hinweise vor, dass bei Gesunden die orale Aufnahme von natürlichen, phytosterinreichen oder phytosterinangereicherten Lebensmitteln gesundheitsschädliche Wirkungen hervorrufen kann. Sowohl bei Erwachsenen als auch bei hypercholesterinämischen Kindern wurden nach lang andauernder Sitostanolesteraufnahme (12 bzw. 7 Monate) keine negativen Effekte beobachtet. Für β -Sitosterin liegen Erfahrungen zur Supplementierung mit 10–15 g/d über einen Zeitraum von mehr als 5 Jahren vor. Auch unter diesen Voraussetzungen wurden keine negativen Effekte festgestellt. Als Nebeneffekt ist jedoch für Sitosterin- sowie für Sitostanolester als Bestandteil von angereicherten Margarinen eine signifikant verringerte Plasmakonzentration an α -Carotin, β -Carotin und Lykopen im Bereich von 10–30 % gemessen worden. Personen mit Phytosterinämie sollten möglichst jegliche Form von Phytosterinen meiden.

Aktuelle Zufuhr/ Versorgungszustände

Zur Gesamtzufuhr an Sterinen einschließlich des Cholesterins tragen die Phytosterine weniger als 50 % bei. Die tägliche Phytosterinzufuhr mit einer gemischten Kost beträgt 100–500 mg pro Person. Zusätzlich werden 20–50 mg Stanole aufgenommen. Vegetarier mit einem hohen Verzehr von

Nüssen, Saaten und Hülsenfrüchten haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine deutlich höhere Phytoosterinzufuhr.

Literaturhinweise:

1. *Awad A.B., Fink C.S.*: Phytosterols as anticancer dietary components: evidence and mechanism of action. *J. Nutr.* 130 (2000), S. 2127-2130.
2. *Berge K.N., Tian H., Graf G.A., Yu L., Grishin N.V., Schultz J., Kwiterovich P., Shan B., Barnes R., Hobbs H.H.*: Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science* 290 (2000), S. 1771-1775.
3. *Jones P.J.H., MacDougall D.E., Ntanos F., Vastone C.A.*: Dietary phytosterols as cholesterol-lowering agents in humans. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 75 (1997), S. 217-227.
4. *Ling W.H., Jones P.J.H.*: Dietary phytosterols: a review of metabolism, benefits, and side effects. *Life Sci.* 57 (1995), S. 195-206.
5. *Miettinen T.A., Gylling H.*: Regulation of cholesterol metabolism by dietary plant sterols. *Curr. Opin. Lipidol.* 10 (1999), S. 9-14.
6. *Moghadasian M.H.*: Pharmacological properties of plant sterols: in vivo and in vitro observations. *Life Sci.* 67 (2000), S. 605-615.
7. *Nguyen T.T.*: The cholesterol-lowering action of plant stanol esters. *J. Nutr.* 129 (1999), S. 2109-2112.
8. *Normén L., Johnsson M., Andersson H., van Gasteren Y., Dutta P.*: Plant sterols in vegetables and fruits commonly consumed in Sweden. *Eur. J. Nutr.* 38 (1999), S. 84-89.
9. *Watzl B., Leitzmann C.*: Bioaktive Substanzen in Lebensmitteln. 2. Aufl., Stuttgart, Hippokrates (1999), S. 28-29, 74-75, 134-135.
10. *Weihrauch J.L., Gardner J.M.*: Sterol content of foods of plant origin. *J. Amer. Diet. Assoc.* 73 (1978), S. 39-47.

Anschrift der Verfasser:

Dr. Bernhard Watzl
Prof. Dr. Gerhard Rechkemmer
Institut für Ernährungsphysiologie
Bundeforschungsanstalt
für Ernährung
Haid-und-Neu-Str. 9
76131 Karlsruhe