

Textskript zu Vorlesung „Lipidstoffwechsel“ Prof. Dr. med. Paul Cullen

Einleitung

Lipide (von griechisch *lípos* „Fett“) ist eine Sammelbezeichnung für ganz oder zumindest größtenteils wasserunlösliche Naturstoffe, die aufgrund ihrer geringen Polarität sich dagegen sehr gut in hydrophoben Lösungsmitteln lösen. Ihre Wasserunlöslichkeit rührt vor allem von den langen Kohlenwasserstoff-Resten her, welche die allermeisten Lipide besitzen. In lebenden Organismen werden Lipide hauptsächlich als Strukturkomponenten in Zellmembranen, als Energiespeicher oder als Signalmoleküle gebraucht. Die meisten biologischen Lipide sind amphiphil, besitzen also einen lipophilin Kohlenwasserstoff-Rest und eine polare hydrophile Kopfgruppe, weshalb sie sie in einem wässrigen Milieu Mizellen oder Membranen bilden.

In der klinischen Chemie wird der Begriff „Lipide“ hauptsächlich für zwei Lipidklassen gebraucht: Cholesterin und Triglyzeride (der korrektere Begriff „Triacylglycerol“ hat sich im deutschsprachigen Raum nicht durchgesetzt). Die Bedeutung dieser Lipidklassen ergibt sich in erster Linie aus ihrer Rolle als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Arteriosklerose, insbesondere einer koronaren Herzkrankheit. Es gibt auch eine Reihe seltenerer Störungen des Fettstoffwechsels, die durch die Messung der Lipide aufgeklärt werden. Sehr spezialisierte Störungen des Lipidstoffwechsels, die durch Messung von anderen Lipiden wie Sphingolipiden oder Sitosterole sind nicht Gegenstand dieser Vorlesung und werden hier nicht weiter behandelt.

Teil 1: Die Bedeutung der Lipide für die Entwicklung einer Arteriosklerose, und insbesondere einer koronaren Herzkrankheit

Die Arteriosklerose ist ein Problem der ganzen Welt

In nur einer Generation ist es weltweit infolge einer allgemeinen Zunahme des Wohlstandes zu einer grundsätzlichen Verschiebung der Häufigkeiten von Krankheiten und Todesursachen gekommen. So sind derzeit weltweit etwa 1,5 Milliarden (etwa einer von fünf) Menschen übergewichtig, Tendenz steigend. Zum Vergleich leiden derzeit ca. 0,9 Milliarden (etwa einer von fünf) Menschen weltweit an Hunger, Tendenz erfreulicherweise fallend. Gleichzeitig ist es in den letzten fünfzig Jahren zu einer erstaunlichen Zunahme der Lebenserwartung gekommen, die weltweit derzeit bereits bei etwa 68 Jahren liegt (dieser Wert wurde in Deutschland beispielsweise erst im Jahr 1974 erreicht). Aus diesen beiden Faktoren allein erklärt sich, warum kardiovaskuläre Erkrankungen inzwischen – und zum ersten Mal in der Geschichte der Menschheit – weltweit Infektionserkrankungen als die häufigste Todesursache verdrängt haben.

Koronare Herzkrankheit in Deutschland

Auch in Deutschland sind kardiovaskuläre Erkrankungen die häufigste Todesursache. Mit ungefähr 360 Tausend Todesfälle pro Jahr ist fast die Hälfte der Mortalität hierzulande auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückzuführen, darunter ca. 60 Tausend Todesfälle aufgrund eines Herzinfarkts, allerdings mit einem seit mindestens 10 Jahren fallender Tendenz. Jährlich erleiden etwa eine

Viertelmillion Menschen in Deutschland einen Herzinfarkt. Entgegen der landläufigen Meinung treten sterben etwa gleich viele Frauen als Männer an Herzinfarkt, wobei vor dem 75. Lebensjahr Männer und danach Frauen dieser Statistik anführen.

Der Herzinfarkt tritt oft ohne Vorwarnung auf und tötet oft beim ersten Auftritt

Tückischerweise treten Herzinfarkt oder plötzlicher Herztod in einem Drittel aller Fälle bei Personen auf, die bisher keine Symptome in dieser Richtung zeigten. Fast die Hälfte aller Patienten stirbt zudem innerhalb von vier Wochen nach ihrem ersten Herzinfarkt; ein Drittel erreicht das Krankenhaus nicht lebend, und ein weiteres Siebtel verstirbt während der ersten Woche des Krankenhausaufenthalts. Trotz verbesserter Intensivmedizin hat sich in den letzten Jahren an dieser hohen akuten Mortalität nicht viel verändert.

Reduzierung der Herzinfarktmortalität durch bessere Prävention: Identifizierung, Vermeidung und Senkung von Risikofaktoren

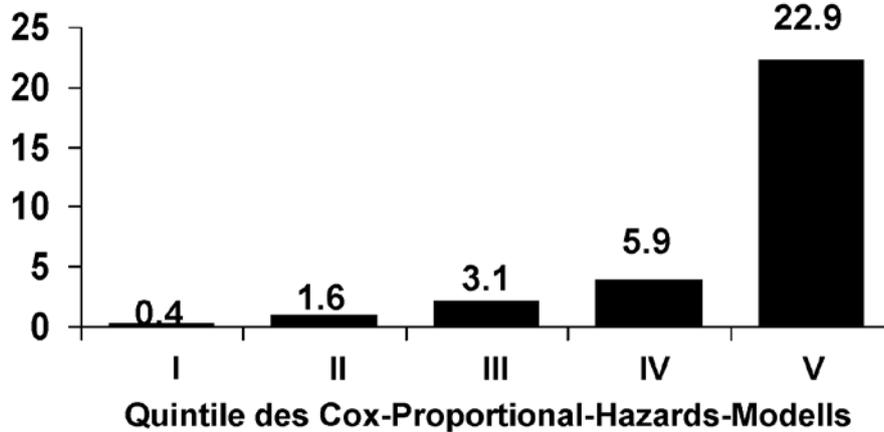
Aus diesem Grund liegt der Schlüssel zur Reduzierung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität in der sogenannten Primärprävention, das heißt in der Vermeidung oder zumindest Verzögerung der Krankheitsentwicklung. Um dieses Ziel zu erreichen ist es zunächst notwendig, für die Erkrankung Risikofaktoren zu identifizieren, die man abstellen oder mindern kann. Hierfür sind in der zweiten Hälfte des zwanzigsten Jahrhunderts sehr große sogenannte prospektive epidemiologische Studien durchgeführt worden. Mit prospektiv (lateinisch *prospicere* vorausschauend) ist ein Studie gemeint, wo am Anfang die zu untersuchende Hypothese festgelegt und die Daten gesammelt werden. Da das Ergebnis am Anfang der Studie naturgemäß nicht bekannt ist, sind die Aussagen einer prospektiven Studie deutlich stärker als die einer retrospektiven Studie, wo im Nachhinein, nach Bekanntwerden des Ergebnisses zurückgeschaut wird, welche Faktoren in der Vergangenheit vorlagen. Im Bereich der koronaren Herzkrankheit sind zwei solche Studien von großer internationaler Bedeutung, die Framingham-Studie aus den Vereinigten Staaten, die in einem Vorort von Boston durchgeführt wurde und die PROCAM- (PROspective Cardiovascular Münster) Studie aus Münster, an der ich über mehrere Jahre mitgearbeitet habe.

Die PROCAM-Studie

PROCAM wurde an ca. 50.000 Männer und Frauen aus der arbeitenden Bevölkerung in Münster und Umgebung durchgeführt. Bei Aufnahme in die Studie wurden 52 klinische und labormedizinische Werte gemessen. Danach wurden die Teilnehmer alle zwei Jahre kontaktiert und ihren Gesundheitszustand per Fragebogen ermittelt. Bei Todesfällen wurde anhand der Krankenakte die Todesursache festgestellt. Die wichtigsten Daten wurden an der Kohorte von Männern und Frauen, die bei Aufnahme in die Studie zwischen 35 und 65 Jahre alt waren, und die eine Nachbeobachtungszeit von zehn Jahren aufwies, ermittelt. Bei dieser Kohorte sind anhand eines mathematischen Verfahrens (multiple logistische Regression) acht unabhängige Risikofaktoren für Herzinfarkt ermittelt worden. In der Rangfolge Ihres Risikobeitrags sind diese Faktoren: Alter, LDL-Cholesterin, Rauchen, HDL-Cholesterin, Systolischer Blutdruck, Anwesenheit eines Diabetes mellitus, Herzinfarkt bei einem Verwandten ersten Grades vor dem sechzigsten Lebensjahr, Triglyzeride.

Wird die männliche Bevölkerung anhand dieser Risikofaktoren in fünf gleich große Gruppen (Quintile) aufgeteilt und diese nach ihrem Herzinfarkt-Risiko aufgestellt, so zeigt sich, dass nur vier von tausend Männern im untersten Quintil einen Herzinfarkt in den nächsten zehn erleiden werden, von tausend Männern im obersten Quintil dagegen zweihundertneunundzwanzig (Abbildung).

MI (%) in 10 Jahren



Unabhängig Variablen: Alter, systolischer Blutdruck, LDL-C, HDL-C, Triglyzeride, Diabetes mellitus, Rauchen, positive Familienanamnese für MI

406 tödliche und nicht-tödliche Myokardinfarkte in 7,152 Männer im Alter zwischen 35 u. 65 Jahre

Anhand dieser acht Risikofaktoren haben wir ein einfaches Punktesystem entwickelt, anhand dessen das Herzinfarktisiko leicht ermittelt werden kann

PROCAM Score

Punkte	Punkte	Punkte
Alter (Jahren)	Diabetiker	LDL-Cholesterin (mmol/L)
35-39 0	Nein 0	< 2,6 0
40-45 6	Ja 5	2,6-3,4 5
46-50 11		3,4-4,2 9
51-55 16	Systolischer	4,2-5,0 13
56-60 20	Blutdruck (mmHg)	>5,0 18
61-65 23	<120 0	Triglyzeride (mmol/L)
Positive Familien-	120-139 2	<1,15 0
anamnese	140-159 4	1,15-1,72 2
Nein 0	160-189 7	1,73-2,3 3
Ja 4	>189 10	>2,3 4
Zigarettenraucher	HDL-Cholesterin (mmol/L)	
Nein 0	< 0,9 10	
Ja 8	0,9-1,15 7	
	1,15-1,4 4	
	>1,4 0	

Assmann, Cullen, Schulte
Circulation, 2002, 105:310

PROCAM Risiko-Score: 10-Jahres Daten

Punktzahl	10-Jahres Risiko(%)	Punktzahl	10-Jahres Risiko(%)
<20	<1	42	7,4
21	1,1	43	8,0
22	1,2	44	8,8
23	1,3	45	10,2
24	1,4	46	10,5
25	1,6	47	10,7
26	1,7	48	12,8
27	1,8	49	13,2
29	2,3	50	15,5
30	2,4	51	16,8
31	2,8	52	17,5
32	2,9	53	19,6
33	3,3	54	21,7
34	3,5	55	22,2
35	4,0	56	23,8
36	4,2	57	25,1
37	4,8	58	28,0
38	5,1	59	29,4
39	5,7	>60	> 30,0
40	6,1		
41	7,0		

Assmann G, Cullen P, Schulte H. Circulation 2002;105:310 -315

Von den Risikofaktoren, die in der PROCAM-Studie identifiziert wurden, sticht unten den beeinflussbaren Faktoren das LDL-Cholesterin hervor. Den LDL-Cholesterin-Spiegel lässt sich sehr gut durch Statine behandeln. Diese Medikamente hemmen das Schrittmacherenzym der Cholesterin-Biosynthese (Hydroxymethylglutaryl-Coenzym A-Reduktase) und zwingen so die Leberzellen zur Überexpression ihrer LDL-Rezeptoren, wodurch der Spiegel an zirkulierendem LDL gesenkt wird.

Die Senkung des LDL-Cholesterins verringert das Herzinfarktrisiko

Viele Studien zeigen, dass eine Absenkung des LDL-Cholesterins mit Statinen um 40 mg/dL die Gesamtsterblichkeit um etwa ein Achtel, das Risiko für nicht-tödlichen Herzinfarkt, Koronartod und Schlaganfall um etwa ein Fünftel senkt. Da jedoch Statine in der Regel lebenslang genommen werden müssen, ist es wichtig, dass nur die Patienten sie bekommen, die sie wirklich benötigen.

Festsetzung des LDL-Cholesterin-Zielwertes

Daher empfiehlt es sich, den LDL-Cholesterin-Zielwert anhand des Herzinfarktrisikos festzulegen. Denn anders als etwas der Kaliumwert ist ein hoher Gesamtcholesterin- oder LDL-Cholesterinwert nicht an sich gefährlich, sondern nur insofern hierdurch ein erhöhtes Herzinfarktrisiko signalisiert wird. Um das Herzinfarktrisiko zu ermitteln, ist es jedoch wichtig, nicht den einzelnen Parameter, etwa den Cholesterinwert, zu ermitteln, sondern die Gesamtheit der Risikofaktoren zu betrachten und das Risiko etwa anhand des oben dargestellten Punkte-Schemas auszurechnen.

Danach kann der Zielwert für das LDL-Cholesterin wie folgt ermittelt werden:

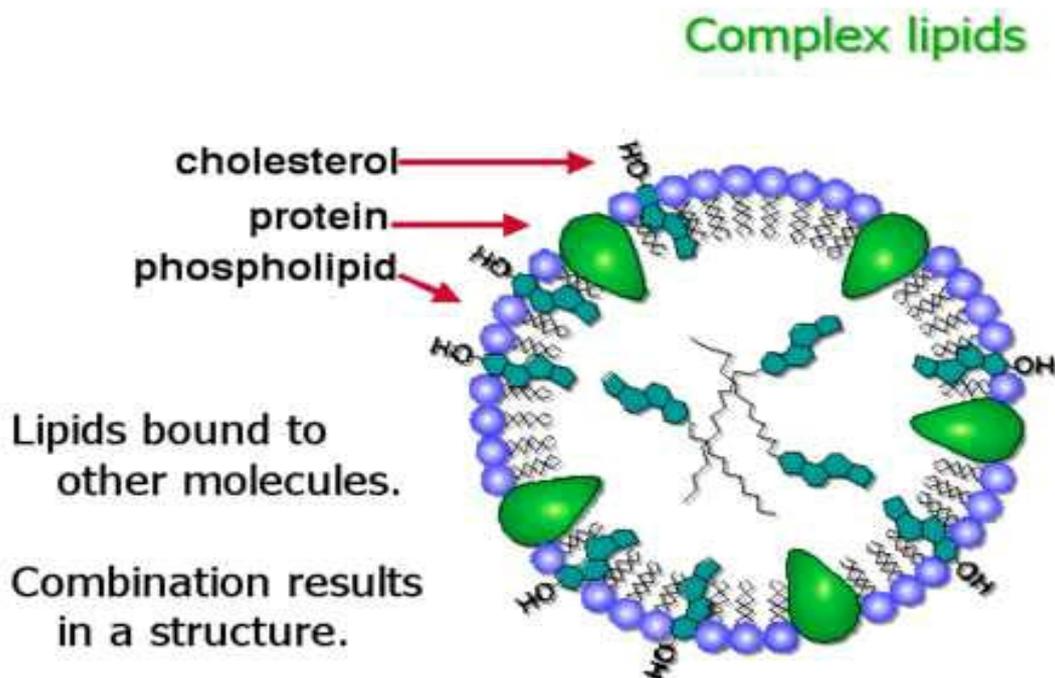
Risikoklasse	10-Jahres-Herzinfarktrisiko	Zielwert für LDL-Cholesterin
--------------	-----------------------------	------------------------------

Hochrisiko	>20% (oder klinische Arteriosklerose)	<100 mg/dL
Mittleres Risiko	10% bis 20%	<130 mg/dL
Niedriges Risiko	<10%	<160 mg/dL

Trotz dieser Erkenntnisse, die seit mehr als zehn Jahren gut etabliert sind, wird das Gesamtrisiko für Herzinfarkt in der Praxis nur in den seltensten Fällen ermittelt. Deshalb wundert es nicht, dass die meisten Hochrisikopatienten weiterhin unzureichend behandelt werden während auf der anderen Seite viele Patienten unnötigerweise einer Statin-Therapie unterzogen werden.

Teil 2: Was sind Lipoproteine und was machen sie?

Wie oben bereits erwähnt, sind die meisten biologischen Lipide amphiphil, besitzen also einen lipophilen Kohlenwasserstoff-Rest und eine polare hydrophile Kopfgruppe, weshalb sie sie in einem wässrigen Milieu Mizellen oder Membranen bilden. Lipoproteine sind genau solche Mizellen, die zusätzlich in der Mizellenoberfläche Eiweiße – die sogenannte Apoproteine – enthalten. Mittels Bildung solcher Mizellen ist es dem Organismus möglich, wasserunlösliche Stoffe in einem wässrigen Milieu (Blut) zu transportieren.



18 - 37

Die Apoproteine haben zwei wesentliche Funktionen. Erstens, haben sie dieselbe Funktion wie eine Anschrift auf einem Brief, das heißt, die sorgen dafür, dass das Lipoprotein vom richtigen Rezeptor an der richtige Zelle erkannt und verstoffwechselt wird. Zweitens funktionieren sie als Ko-Faktoren für Enzyme, die die Lipoproteine verstoffwechseln. Außerdem stabilisieren sie die Lipoproteinstruktur und steuern den Austausch von Lipiden zwischen den Lipoproteinen.

Welche Funktionen haben die Lipoproteine?

Die Hauptfunktion der Lipoproteine besteht im Transport fettlöslicher Verbindungen. So transportieren sie:

- Energie in der Form von Triglyzeriden (Energiedichte 9 kCal/g gegenüber 4 kCal/g für Kohlenhydrate);
- Zellbaustoffe in der Form von Cholesterin und Phospholipiden (wichtige Komponente von Zellmembranen)
- Fettlösliche Vitaminen (A, D, K, E)
- Vorstufen für Hormone (Cholesterin als Vorstufe aller Steroidhormone), Eicosanoide und Gallensäure

Wie funktioniert der Lipoproteinstoffwechsel?

Am besten lässt sich der Lipoproteinstoffwechsel in drei Systemen unterteilen: den exogenen Weg, den endogenen Weg und der HDL-vermittelte Cholesterinrücktransport.

Mittels des exogenen Wegs werden Fette aus der Nahrung vom Dünndarmmukosa aufgenommen und bereits dort in großen Lipoproteinpartikeln mit einer sehr niedrigen Dichte verpackt. Diese Partikel nennen wir Chylomikronen. Sie werden in der Lymphflüssigkeit via den Ductus thoracicus zur Vena cava transportiert und dann im Blut bis zur Leber, wo sie aufgenommen werden. Unterwegs zur Leber funktionieren die Chylomikronen als Energielieferanten indem sie Fettsäure an das periphere Gewebe unter dem Einfluss des Enzyms Lipoprotein Lipase abgeben.

Nach ihrer Reise werden die Chylomikronen-Reste von der Leber aufgenommen und verarbeitet. Die Fette, die von der Leber aufgenommen werden und die Fette, die *de novo* von der Leber gebildet werden, werden auch in Lipoproteine mit niedriger Dichte verpackt. Diese nennen wir Lipoproteine sehr niedriger Dichte (englisch *very low density lipoproteins*, oder VLDL). Sie dienen auch primär dem Transport von Energie und Baustoffe an die Peripherie. Eine „unerwünschte Nebenwirkung“ der VLDL besteht darin, dass nach ihrer Verstoffwechslung ein Rest überbleibt, die Lipoproteine niedriger Dichte (englisch *low density lipoproteins*, LDL). LDL enthält nur Cholesterin (meistens in veresterter Form) und Apolipoprotein B100. Soweit wir wissen, hat LDL kaum physiologische Funktionen und ist sozusagen von der Natur „nicht vorgesehen“. In Bevölkerungen mit relativem Nahrungsmangel (bis vor wenigen hundert Jahren praktisch die gesamte Menschheit) ist der LDL-Cholesterinspiegel sehr niedrig, das heißt weit unter 100 mg/dL. Wie oben ausgeführt, ist LDL-Cholesterin direkt an der Entwicklung der Arteriosklerose und insbesondere der Koronarsklerose beteiligt. Man geht davon aus, dass LDL in die Arterienwand hineinwandert und dort von Makrophagen aufgenommen werden. Diese entwickeln sich in der Folge zu Schaumzellen, die letztendlich an dem Cholesterinüberschuss zugrunde gehen. Ein berühmter englischer Pathologe Mitchison hat deshalb die arteriosklerotische Plaque als ein „Friedhof der Makrophagen“ bezeichnet

Der Mensch hat mit Cholesterin ein grundsätzliches Problem. Ist die Ringstruktur erstmal (mit viel Energieaufwand) synthetisiert gibt es keine Möglichkeit, diese zu verstoffwechseln. Dieser Zustand ist eine Aussage über die Wichtigkeit des Cholesterinmoleküls für den Organismus, stellt uns aber in unserer Überfluss-Welt vor einem Problem: was tun mit dem überschüssigen Cholesterin? Ich nenne das ein Hausmüll-Problem. Was machen wir mit dem Hausmüll? Zunächst verpacken wir es in Tütchen und verstauen es. Das machen die Makrophagen in der Arterienwand auch, in dem sie

Cholesterin verestern und als Cholesterinestertröpfchen speichern. In großer Zahl verleihen diese Tröpfchen dem Zytoplasma ein schaumiges Aussehen, was zur ihrer Bezeichnung als Schaumzellen führt. Aber was ist, wenn dieser Mechanismus erschöpft ist? Den einen Endpunkt haben wir oben gesehen: die Zelle geht ein und löst eine Entzündung aus. Aber meistens kommt es nicht hierzu, denn es greift der Mechanismus des Cholesterinrücktransports mittels der Lipoproteine hoher Dichte (englisch *high density lipoproteins*, HDL). Ein HDL-Partikel kann man sich am besten als leerer Hamburger vorstellen – das heißt nur das Brötchen aber kein Fleisch. Diese werden in der Leber und im Darm gebildet und wandern durch den Kreislauf, wo sie überschüssiges Cholesterin von den Peripherie abholen. Dieses Cholesterin wird mittels des Enzyms LCAT (Lezithin-CoEnzym A Acyl-Transferase) verestert und ins Innere des HDL-Partikels transportiert (der Fleisch im Hamburger). Zum Schluss wird der cholesteresterreiche HDL-Partikel von der Leber aufgenommen, wo das überschüssige Cholesterin in der Form von Gallensäuren in der Galle ausgeschieden werden kann. Dieser Mechanismus erklärt auch, warum der HDL-Cholesterin-Spiegel umgekehrt proportional zum Herzinfarktrisiko steht. Meistens ist ein hoher HDL-Cholesterin-Spiegel ein Indiz dafür, dass der Cholesterinrücktransport gut funktioniert, weshalb die Cholesterinbelastung der Peripherie, inklusive der Makrophagen in der Arterienwand, geringer wird.