

Bakkalaureatsstudium Gesundheits- und Pflegewissenschaft
an der
Medizinischen Universität Graz

Reinhilde Staudacher
Matr. Nr.: 0534271

Fettstoffwechsel und Atherosklerose

Bakkalaureatsarbeit
im Rahmen der Lehrveranstaltung „Physiologie“

Begutachterin: a.o. Univ. Prof. Dr. Anna Gries
Harrachgasse 21/5
8010 Graz

Datum der Einreichung: 04.05.2009

Ehrenwörtliche Erklärung:

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Bakkalaureatsarbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebene Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Weiters erkläre ich, dass ich diese Arbeit in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt habe.

Graz, am 04.05.2009

Staudacher Reinhilde

Unterschrift

Inhaltsverzeichnis

<i>Dank</i>	1
<i>Einleitung</i>	1
1. Atherosklerose	3
1.1. Definition der Atherosklerose.....	3
1.2. Epidemiologie der Atherosklerose.....	4
1.3. Risikofaktoren der Atherosklerose.....	5
1.4. Stadieneinteilung der Atherosklerose.....	6
2. Physiologie des Fettstoffwechsels	7
2.1. Lipoproteine.....	7
2.2. Cholesterin.....	9
2.3. Triglyceride.....	9
2.4. Apolipoproteine.....	10
2.5. Enzyme und Rezeptoren des Lipidstoffwechsels.....	10
2.6. Stoffwechsel der Lipoproteine.....	11
2.6.1. Exogenes Lipidtransportsystem.....	12
2.6.2. Endogenes Lipidtransportsystem.....	13
2.6.3. Reverses Cholesterintransportsystem.....	15
3. Lipide und Lipoproteine als Risikofaktoren für Atherosklerose	16
3.1. Gesamtcholesterin.....	16
3.2. LDL-Cholesterin.....	16
3.2. HDL-Cholesterin.....	17
3.3. Triglyceride.....	17
3.4. Lipoprotein (a).....	19
4. Normalwerte	20
4.1. Referenzbereich der Triglyceride.....	20
4.2. Referenzbereich des Gesamtcholesterins.....	21
5. Lipidstoffwechselstörungen	23
5.1. Reaktiv physiologische Formen.....	24
5.2. Sekundär symptomatische Formen.....	24
5.3. Primäre (hereditäre bzw. familiäre) Lipidstoffwechselstörungen.....	25
5.3.1. Familiäre Hypercholesterinämien.....	23
5.3.2. Familiäre kombinierte (gemischte Hyperlipidämien).....	25
5.3.3. Familiäre Hypertriglyzeridämien.....	25

5.3.4. Familiäre Dysbetalipoproteinämien.....	26
5.3.5. Chylomikronämie-Syndrom.....	26
5.3.6. Lipoprotein (a)-Hyperlipoproteinämien.....	26
5.3.7. Familiäre Hypoalphalipoproteinämien.....	26
6. Therapie der Hypercholesterinämien.....	27
6.1. Therapiestufen der Hypercholesterinämie.....	27
6.1.1. Stufe 1 = Basistherapie.....	27
6.1.2. Stufe 2 = Diättherapie.....	28
6.1.3. Stufe 3 = Sport.....	32
6.1.4. Stufe 4 = Lipidsenkende Medikamente.....	32
7. Schlussfolgerung	35
8. Literaturverzeichnis.....	37
9. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	40

Dank

Diese Arbeit wurde als Bakkalaureatsarbeit im Rahmen der Lehrveranstaltung „Physiologie“ im Studium Gesundheits- und Pflegewissenschaft an der Medizinischen Universität Graz geschrieben. Recht herzlich möchte ich mich bei Frau Dr. Anna Gries bedanken, die sich dazu bereit erklärt hat, die Betreuung meiner Arbeit zu übernehmen.

Einleitung

Ich habe mir das Thema „Fettstoffwechsel und Atherosklerose“ ausgewählt, da Fettstoffwechselstörungen zu den wichtigsten Risikofaktoren für die Arteriosklerose gehören. Außerdem liegt es in meinem persönlichen Interesse, mich näher mit diesem Thema auseinander zu setzen, da ich einige Leute in meinem Bekanntenkreis kenne, die von hohen Cholesterinwerten betroffen sind. Nicht nur übergewichtige Menschen weisen ein hohes Cholesterin auf, sondern immer häufiger auch schlanke Personen. Der Grund dafür liegt möglicherweise im häufigeren Verzehr von Fast Food und Tiefkühlprodukten, die so genannte „versteckte Fette“ enthalten. Hohe Cholesterinwerte bleiben zunächst häufig unentdeckt, da sie lange Zeit keine Beschwerden verursachen. Häufig werden zu hohe Werte von Cholesterin im Rahmen einer Gesundheitsvorsorgeuntersuchung zufällig entdeckt. Wird jedoch über Jahrzehnte lang nichts dagegen unternommen, kommt es zu krankhaften Veränderungen der Arterien mit Verhärtung, Verdickung, Elastizitätsverlust und Lumeneinengung. Dabei treten häufig klinische Folgeerscheinungen wie die koronare Herzkrankheit, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit auf. Die koronare Herzkrankheit ist schließlich die häufigste Todesursache in entwickelten Ländern und darf daher keineswegs unterschätzt werden. Ebenfalls zu erwähnen ist, dass in der Altersgruppe der über 40-jährigen, über 50 % der Bevölkerung in den westlichen Industrieländern Cholesterinwerte über 200 mg/dl haben.

Meiner Arbeit habe ich folgende Fragestellung zu Grunde gelegt:

Welche Rolle spielen LDL (low density lipoproteins) und HDL (high density lipoproteins) bei der Entstehung der Atherosklerose und welche Therapiemaßnahmen werden bei einer Hypercholesterinämie empfohlen bzw. bewirken eine Lipidsenkung?

Im *ersten Abschnitt* wird die Atherosklerose näher definiert, welche Risikofaktoren bekannt sind und es wird ebenfalls ein kurzer Überblick über die Pathogenese der Atherosklerose gegeben.

Im *zweiten Abschnitt* wird auf den Fettstoffwechsel näher eingegangen. Es wird gezeigt, welche Rolle die einzelnen Lipoproteine spielen. Es wird auch erläutert, welche Funktionen die Apolipoproteine sowie die verschiedenen Enzyme und Rezeptoren des Lipidstoffwechsels haben. Es werden das endogene und exogene Lipidtransportsystem sowie das reverse Cholesterintransportsystem erklärt.

Im *dritten Abschnitt* wird veranschaulicht, welche Rolle die Lipide und Lipoproteine als Risikofaktoren für die Atherosklerose spielen.

Im *vierten Abschnitt* werden die Normalwerte, d.h. die Referenzbereiche der Triglyceride, des Gesamtcholesterins, des LDL-Cholesterins, des HDL-Cholesterins sowie die Referenzbereiche für den LDL/HDL-Quotienten gezeigt.

Im *fünften Abschnitt* werden die verschiedenen Lipidstoffwechselstörungen näher erläutert.

Abschnitt sechs beschreibt die Therapie der Hypercholesterinämie, da diese Fettstoffwechselstörung sehr häufig ist. Es wird besonders auf die Diättherapie sowie auf lipidsenkende Medikamente Bezug genommen.

Im *Abschnitt sieben* und somit dem letzten Abschnitt, werden die wichtigsten Punkte nochmals dargestellt und meine Fragestellung beantwortet.

1. Atherosklerose

1.1. Definition der Atherosklerose (Synonym: Arteriosklerose)

Die Arteriosklerose wird umgangssprachlich auch Arterienverkalkung genannt. Sie ist die wichtigste und häufigste Veränderung der Arterien mit Verhärtung, Verdickung, Elastizitätsverlust und Lichtungseinengung.¹

Die WHO definiert die Atherosklerose als „eine variable Kombination von Veränderungen der Intima, bestehend aus einer herdförmigen Ansammlung von Fettsubstanzen, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia.“²

Der Begriff Atherosklerose stammt aus dem Griechischen, wobei „athära“ Grütze bedeutet und „skleros“ bedeutet hart. 1904 wurde der Begriff zum ersten Mal von Marchand (Leipzig) benutzt.³

Die Entwicklung der atherosklerotischen Gefäßverengung erfolgt über Jahrzehnte ohne Beschwerden und Symptome bis zu einem fortgeschrittenen Stadium, jedoch manifestieren sich klinische Folgeerscheinungen wie:

- koronare Herzkrankheit (Angina pectoris, Herzinfarkt, akuter Herztod)
- zerebrovaskuläre Insuffizienz (Schlaganfall) und
- periphere arterielle Verschlusskrankheit (Claudicatio intermittens, Gangrän) – siehe Abb.1.⁴

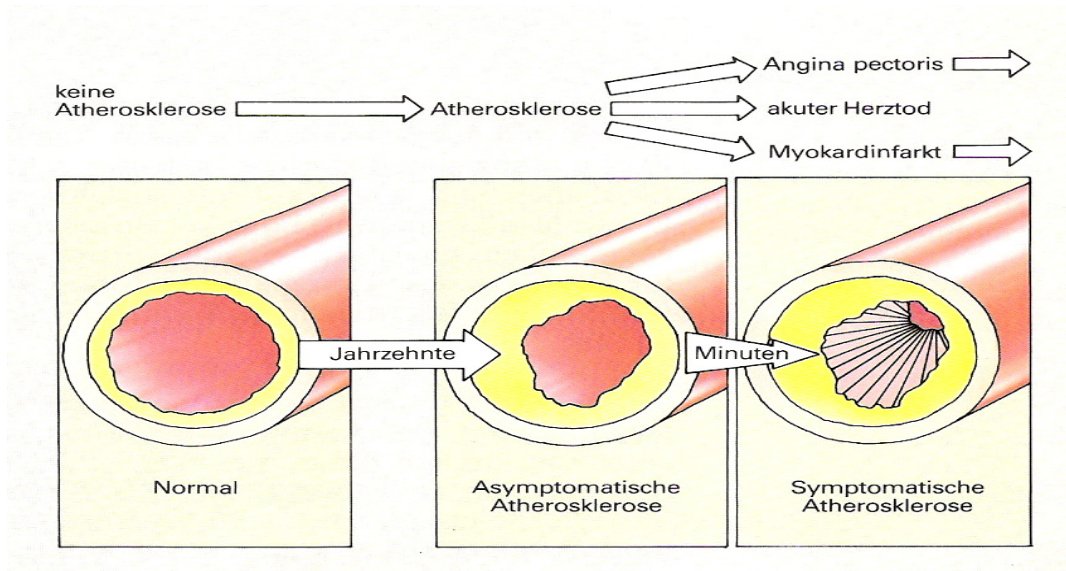


Abb. 1: Progression der Atherosklerose (am Beispiel der Koronararterien)

¹ Vgl. Pschyrembel (2004), S. 137

² Vgl. Böcker (2008), S. 498

³ Vgl. Kreuzer/Tiefenbacher (2003), S. 2

⁴ Vgl. Assmann (1982), S. 1

1.2. Epidemiologie der Atherosklerose

In den entwickelten Ländern ist Atherosklerose für mehr als 40 % der Mortalität (in den USA waren es im Jahr 1997 44 %, in Deutschland waren es im Jahr 1999 48 %) und ebenso für einen großen Anteil der Morbidität von Personen jenseits des 50. Lebensjahres verantwortlich.

Häufigste Todesursache in den entwickelten Ländern ist die koronare Herzkrankheit (KHK). Im Jahr 1999 waren dies in Deutschland 20,7 % aller Todesfälle. Ebenso gehört auch der Schlaganfall zu den häufigsten Todesursachen in entwickelten Ländern. Im Jahr 1999 waren dies in Deutschland 10,1 % der Todesfälle. Im Vergleich dazu haben 1999 in Deutschland alle Krebserkrankungen zusammen 25,5 % der Sterbefälle verursacht.⁵

In Österreich ist die altersstandardisierte Sterbeziffer der koronaren Herzkrankheit berechnet auf 100.000 Einwohner/Innen zwischen 1976 und 2003 fast um die Hälfte gesunken, d.h. insgesamt von 399,1 auf 185,8 (47 %). Bei Frauen von 334,5 auf 154,6 (~ 46 %), bei Männern von 497,8 auf 227,9 (~ 46 %). Verglichen mit europäischen Staaten liegt Österreich in Bezug auf die Mortalität bei den koronaren Herzkrankheiten im mittleren Feld.⁶

In Abb. 2 sieht man die Todesraten in verschiedenen Ländern durch Koronare Herzerkrankung, sowie die weltweiten Todesursachen.

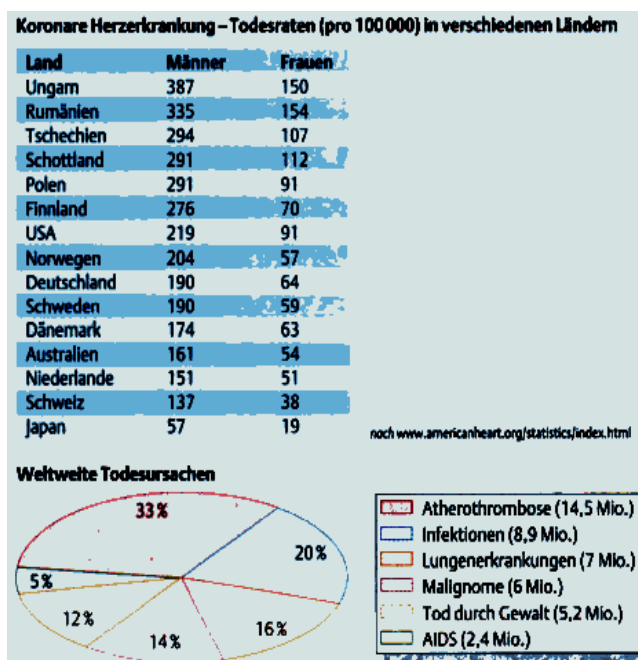


Abb. 2: Koronare Herzkrankung – Todesraten (pro 100 000) in verschiedenen Ländern und Weltweite Todesursachen

⁵ Vgl. Kreuzer/Tiefenbacher (2003), S. 4

⁶ Vgl. <http://www.medunigraz.at/sozialmedizin/unterlagen/M15-Kap17.pdf>

1.3. Risikofaktoren der Atherosklerose:

Risikofaktoren spielen eine wesentliche pathogenetische Rolle bei der Entstehung der Arteriosklerose.

Irreversible Risikofaktoren:

- **Alter:** über 40 Jahre
- **Männliches Geschlecht:** Bei Männern ist die durch Herz-Gefäß-Erkrankungen bedingte Todesrate 3-5 mal höher als bei Frauen. Erst jenseits des 75. Lebensjahres gleichen sich die Werte an.
- **Genetische Faktoren**

Potenziell reversible Risikofaktoren:

Hier werden entsprechend dem Gefährdungsgrad Risikofaktoren erster und zweiter Ordnung unterschieden.

Risikofaktoren erster Ordnung:

- Hyperlipoproteinämien
- Hypertonie
- Zigarettenrauchen
- Diabetes mellitus

Risikofaktoren zweiter Ordnung

- Adipositas/Bewegungsmangel
- psychischer und emotionaler Stress u.a.⁷

Lipoproteinstoffwechselstörungen, insbesondere eine Erhöhung der Plasma-LDL-Cholesterinkonzentration sind die führenden Ursachen für die Entstehung einer atherosklerotischen Gefäßerkrankung. Circa 70% der Patienten mit einer vorzeitigen koronaren Herzerkrankung weisen eine Störung des Lipoproteinstoffwechsels auf.⁸

Die PROCAM-Studie („Prospektive Cardiovasculäre Münster-Studie) ist eine der größten epidemiologischen Studien auf der Welt zur Ursachenforschung der koronaren Herzkrankheit. Sie

⁷ Vgl. Büttner (2003)

⁸ Vgl. Mathes P, Thiery J et al (2005)

konnte unter der Leitung von Prof. Dr. med. Gerd Assmann et al. in Münster an über 18000 Menschen den potenzierenden Effekt von Einzelrisikofaktoren darstellen, wenn diese bei einem Patienten kombiniert vorkommen. Die Studie zeigte eine Inzidenz eines Herzinfarktes im Zeitraum von 4 Jahren bei alleinigem Vorliegen einer Hypertonie in 14 von 1000 Personen, bei Diabetes mellitus in 15 von 1000 Personen und bei Kombination von Diabetes mellitus und Hypertonie in 48 von 1000 Personen. Verglichen dazu konnte für das alleinige Vorliegen einer Hyperlipidämie eine Inzidenz in 96 von 1000 Personen festgestellt werden. Kommt dann auch noch eine Hypertonie und/oder Diabetes mellitus hinzu, dann erhöht sich die Inzidenz auf 114 von 1000 Personen.⁹

1.4. Stadieneinteilung der Atherosklerose

Nach der Stadieneinteilung der Atherosklerose unterscheidet man die frühe Läsion, die fortgeschrittene Läsion und die komplizierte Läsion. (siehe Tab.)¹⁰

- | |
|--|
| 1. Frühe Läsion
Fettstreifen (fatty streaks), gallertige Erhebungen und Mikrothromben |
| 2. Fortgeschrittene Läsion
Fibrosen und atherosklerotische Plaques (Atherome) |
| 3. Komplizierte Läsion
Ulzerationen, Verkalkungen, Blutungen (Apoplexie, Gangrän, Aneurysma, Infarkt) |

Tab. 1: Stadieneinteilung der Atherosklerose

In der Theorie der Atherosklerosebildung ist der wesentliche Faktor die Ablagerung von Cholesterin in der Gefäßwand. Sie führt über das Stadium des „fatty streak“ zur Bildung eines Atheroms und letztlich über eine Plaqueruptur zur Gerinnungsaktivierung und kann so zum thrombotischen Verschluss des Gefäßes führen.¹¹ Eine zentrale Rolle in diesem Modell der Atherogenese nehmen die Lipoproteine geringer Dichte (LDL) ein, die abhängig von ihrer Plasmakonzentration in den subendothelialen Raum eindringen und dort oxidativ modifiziert werden.¹² Dieses oxidativ modifizierte LDL wird über den sogenannten Scavenger-Rezeptor von Makrophagen aufgenommen. Diese Makrophagen wandeln sich bei LDL-Überladung zu sog. Schaumzellen um, die durch verschiedene Mediatoren zu einer Migration und Proliferation von glatten Muskelzellen führen. Ausgehend von der primär reversiblen Läsion des „fatty streak“

⁹ Vgl. Assmann G. et al (1998)

¹⁰ vgl. Assmann (1982), S. 54

¹¹ Vgl. Schwandt/Richter (1995)

¹² Steinberg D et al (1987)

entsteht folglich die Bildung fortgeschrittener und komplizierter Plaques.¹³

2. Physiologie des Fettstoffwechsels

2.1. Lipoproteine

Lipoproteine sind hochmolekulare Komplexe, die wasserlöslich sind. Sie bestehen aus:

- *Lipiden* (Cholesterin, Triglyceride und Phospholipide) und
- *Apolipoproteinen*¹⁴

Da Lipide unlöslich sind, müssen sie, um im Blut transportiert werden zu können, in eine wasserlösliche Transportform überführt werden. Diese Funktion wird von spezifischen Eiweißkörpern, den Apolipoproteinen übernommen, die die Lipide unter Bildung von Lipoproteinen binden.¹⁵

Nach ihren Dichteklassen unterscheidet man Chylomikronen, VLDL (very low density lipoproteins), LDL (low density lipoproteins) und HDL (high density lipoproteins), welche in der Ultrazentrifuge aufgetrennt werden. Aufgrund ihrer unterschiedlichen Ladungen kann man die Lipoproteine auch in der Elektrophorese auftrennen.¹⁶

Chylomikronen:

Ihre Dichte liegt unter 0,95 g/ml ($d < 0,95$ g/ml). Sie werden im Darm gebildet und transportieren exogene Triglyceride. Der Lipidanteil beträgt 98-99,5 %, der Proteinanteil hingegen nur 0,5-2 %. Die Chylomikronen rahmen im Serum auf. Sie zeigen keine elektrophoretische Wanderung.

VLDL:

Die Dichte der VLDL ist sehr niedrig ($d < 1.006$ g/ml). Sie werden in der Leber gebildet und transportieren den Hauptanteil der endogenen Triglyceride. Sie bestehen zu 85-90 % aus Lipiden, und zu 10-15 % aus Proteinen. In der Elektrophorese werden die VLDL als prä- β -Lipoproteine bezeichnet.

¹³ Schwandt/Richter (1995)

¹⁴ Vgl. Assmann 1982, S. 14

¹⁵ Vgl. <http://www.diaglobal.de/ru/produkte/produktinformationen/lipidstatus.pdf>, Stand: 18.4.2009

¹⁶ Vgl. Assmann 1982, S. 14

IDL:

IDL sind Lipoproteine intermediärer Dichte ($d = 1.006-1.019 \text{ g/ml}$). Sie sind Stoffwechselprodukte der VLDL bzw. Vorläufermoleküle der LDL. Sie sind bei Stoffwechselgesunden nur in sehr geringen Mengen nachweisbar.

LDL:

Sie haben eine niedrige Dichte ($d = 1.019-1.063 \text{ g/ml}$). Die LDL transportieren den Hauptanteil des Cholesterins im Blut. Sie entstehen als Stoffwechselprodukt aus den VLDL. Der Lipidanteil beträgt ca. 75 %, der Proteinanteil beträgt 25 %. In der Elektrophorese werden sie als β -Lipoproteine bezeichnet.

HDL:

Die HDL besitzen eine hohe Dichte ($d = 1.063-1.21 \text{ g/ml}$). Sie enthalten ca. 50 % Lipide und 50 % Proteine. Sie werden als Vorläufermoleküle im Darm und in der Leber gebildet und im Plasma ausgeformt. Sie besitzen die Funktion, das Cholesterin aus den Zellen aufzunehmen und zur Leber zurückzutransportieren. Beim HDL sind Subfraktionen zu unterscheiden, nämlich HDL1, HDL2 und HDL3. In der Elektrophorese werden sie als α -Lipoproteine bezeichnet.¹⁷

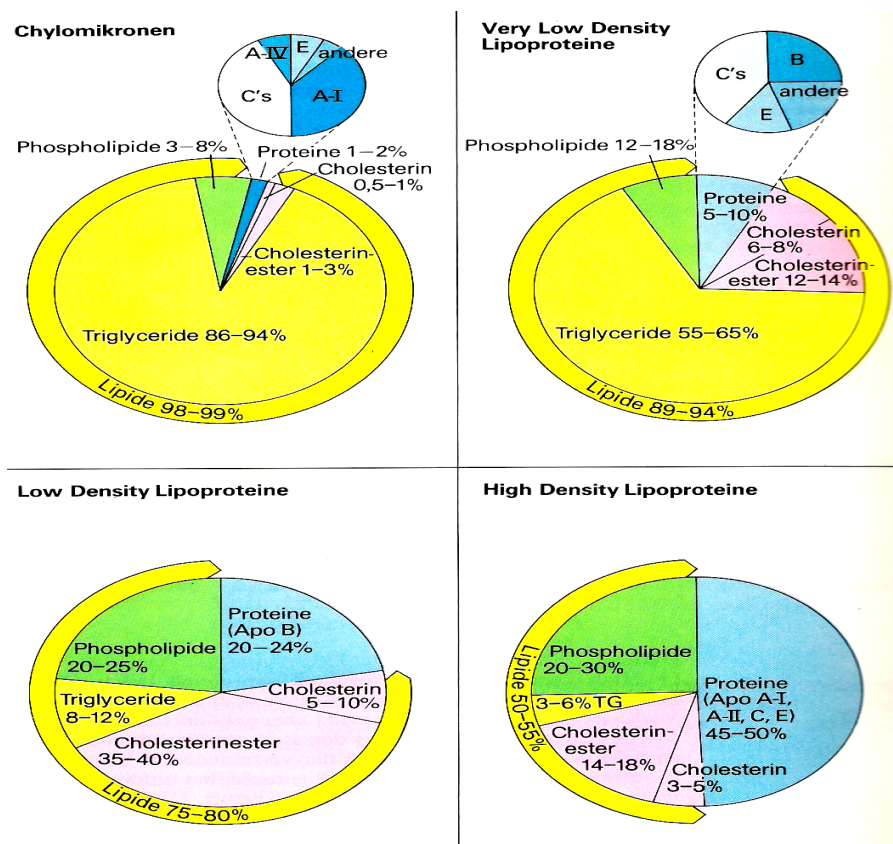


Abb. 3: Zusammensetzung der Lipoproteine

¹⁷ Vgl. Assmann (1982), S. 14f

2.2. Cholesterin

Cholesterin wird hauptsächlich in der Leber produziert und ist eine körpereigene Grundsubstanz und somit ein lebenswichtiger Stoff. 1-2 Gramm täglich decken den gesamten Eigenbedarf ab. Leider nehmen wir aber auch mit dem Essen Cholesterin auf, das unser Körper gar nicht benötigt. Das Cholesterin kommt nur in tierischen Lebensmitteln vor nicht in pflanzlichen.

Das Cholesterin übernimmt auch viele wichtige Funktionen im Körper. Es sorgt für den stabilen Aufbau der Zellmembranen, es ist mitbeteiligt an der Bildung verschiedener Hormone (Testosteron, Östradiol, Cortisol), Cholesterin produziert Vitamin D und ist unverzichtbarer Bestandteil der Gallensäuren. Cholesterin gelangt über unser Blut in die Zellen. Ist es im Übermaß vorhanden, kann es erhebliche Schäden verursachen.¹⁸

Im Plasma wird Cholesterin wegen seiner geringen Wasserlöslichkeit ausschließlich als Komplex mit Apolipoproteinen transportiert. Der Hauptteil von Cholesterin wird in der LDL-Fraktion transportiert, der Rest in der HDL- und VLDL-Fraktion und nur wenig in den Chylomikronen.¹⁹

2.3. Triglyceride

Die in der Natur vorkommenden Fette bestehen vorwiegend aus Triglyceriden, auch Neutralfette genannt. Die Triglyceride sind Ester von Glycerin mit 3 Fettsäureresten, wobei im menschlichen Depotfett vor allem die geradzahligen, unverzweigten Monocarbonsäuren mit 18 oder 16 Kohlenstoffatomen mit oder ohne Doppelbindungen, insbesondere Ölsäure und Palmitinsäure, vorkommen.

Die Triglyceride sind somit ein Gemisch verschiedener Triacylglycerine. Analog zum Cholesterin werden auch die Triglyceride im Plasma wegen ihrer schweren Löslichkeit in wässrigem Milieu an Apolipoproteine gebunden transportiert. Triglyceridreiche Lipoproteine sind die Chylomikronen und die VLDL.²⁰

¹⁸ Vgl. <http://www.feno.at/images/stories/bilder/2011044cholesterinRatgeber.pdf>

¹⁹ Vgl. http://www.ladr.de/pdf/themenhefte/TH_Fettstoffwechsel.pdf

²⁰ Vgl. http://www.ladr.de/pdf/themenhefte/TH_Fettstoffwechsel.pdf

2.4. Apolipoproteine

Die Lipoproteine enthalten Proteine, die häufig die Funktion der Lipoproteinpartikel bestimmen oder für deren Stoffwechsel notwendig sind.²¹

Die Hauptaufgabe der Apolipoproteine liegt in der Stabilisierung von Lipidemulsionen sowie im Transport von Lipiden. Zusätzlich können sie auch andere Aufgaben übernehmen, wie z.B. die Aktivierung von Enzymen.²²

In der nachfolgenden Tabelle sind die Funktionen der Apolipoproteine beschrieben.

Apolipo-protein	Funktion
A-I	Strukturprotein; Aktivierung der LCAT; Bindung an HDL-Rezeptoren; Prostazyklin-Stabilisierung
A-II	Aktivierung der hepatischen Lipase?
A-IV	Triglyzeridstoffwechsel; Aktivierung der LCAT
A-V	Erniedrigung der Plasmatriglyzeride
B-100	Sekretion von Triglyzeriden und Cholesterin aus Leber und Dünndarm; Strukturprotein; Bindung an den B/E-Rezeptor; Aktivierung der Lysolecithin-Acyltransferase
B-48	Resorption von Lipiden und lipidlöslichen Vitaminen aus der Nahrung
C-I	Unterdrückung der Bindung naszierender Lipoproteine an den LDL-Rezeptor und an LRP; Aktivierung der LCAT
C-II	Aktivierung der Lipoproteinlipase
C-III	Inhibierung der Lipoproteinlipase und Interferenz mit Lipoproteinen an Leberrezeptoren
C-IV	Erhöhung der Plasmatriglyzeride
D	Aktivierung und Stabilisierung der LCAT
E	Ligand für den LDL- sowie E-Rezeptor; Ausschleusung von Cholesterin aus peripheren Zellen
F-M	unbekannt
(a)	Beeinflussung der Blutgerinnung und Fibrinolyse; Inhibierung der Angiogenese; Tumorsuppression

Tab. 2: Funktionen der Apolipoproteine

2.5. Enzyme und Rezeptoren des Lipidstoffwechsels

In der unten stehenden Tabelle werden die wichtigsten Vertreter der Enzyme und Rezeptoren an den Zelloberflächen aufgelistet, die neben Apolipoproteinen auch eine wichtige Rolle für den Stoffwechsel der Lipoproteine spielen.²³

²¹ Vgl. Siegenthaler (2006)

²² Vgl. Schwandt/Parhofer (2006), S. 16

²³ Vgl. Schwandt/Parhofer (2006), S. 17

Enzyme des Lipidstoffwechsels im Blut

Enzym	Funktion
Postheparinlipasen (PHLA)	
• Lipoproteinlipase (Gewebslipase)	Hydrolyse exogener Triglyzeride (TG) in Chylomikronen
• hepatische Lipase	Hydrolyse von TG und PL in IDL und HDL ₂
• Phospholipasen	unklar
Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT)	Bereitstellung von > 80 % der Cholesterinester aus freiem Cholesterin und Lecithin
Exchange-Transferproteine	
• CETP	Austausch von CE der HDL gegen TG der VLDL; Austausch und Transfer von Kernlipiden
• 2 weitere E-T-Proteine	Austausch von TG bzw. PL zwischen Lp-Klassen

Tab. 3: Enzyme des Lipoproteinstoffwechsels im Blut

Lipoproteinrezeptoren menschlicher Zellen

Bezeichnung	Organ, Zelle	Funktion
LDL-R	alle Zellen	Aufnahme und Katabolismus von LDL
LRP	Leber und viele andere	Katabolismus von CM-Remnants bzw. anderer Apo-E-haltiger Lipoproteine
HDL, HDL-R	Makrophagen, Schaumzellen	Ausschleusung von Cholesterin aus Zellen und Geweben; verschiedene cholesterinbeladene Zellen
Scavenger-R	Makrophagen, Kupffer-Zellen, Schaumzellen	Katabolismus von modifizierten LDL, β -VLDL, oxidierte LDL

Tab. 4: Lipoproteinrezeptoren (R) menschlicher Zellen

2.6. Stoffwechsel der Lipoproteine

Der Stoffwechsel der Lipoproteine im Plasma des Menschen unterscheidet drei wesentliche Systeme:

- *das exogene Lipidtransportsystem*: Hier werden Lipide transportiert, die mit der Nahrung aufgenommen werden.
- *das endogenes Lipidtransportsystem*: Hier erfolgt der Transport von Lipoproteinen hepatischen Ursprungs.
- *das reverse Cholesterintransportsystem*: Hier erfolgt der Transport des Cholesterins aus der Peripherie zur Leber.²⁴

Nachfolgend wird nun näher auf die einzelnen Systeme eingegangen.

²⁴ Vgl. Schwandt/Parhofer (2006), S. 27

2.6.1. Exogenes Lipidtransportsystem: (Chylomikronen)

Mit der Nahrung aufgenommenen Lipide werden über den exogenen Weg transportiert. In der Mukosa des Dünndarms werden sie zunächst mit Apolipoproteinen (Apo AI, Apo AIV, Apo B48) komplexiert. Die **Chylomikronen**, die daraus entstanden sind, werden an die Lymphe abgegeben und gelangen über den Ductus thoracicus unter Umgehung der Leber in den venösen Kreislauf.

Nach ihrer Sekretion werden Apo C-Proteine aus den HDL auf die Chylomikronen übertragen. Apo CII dient als Kofaktor der endothelialen Lipoproteinlipase (LPL), welche Triglyzeride der Chylomikronen an den kapillären Gefäßwandzellen im Fett- und Muskelgewebe hydrolysiert. Die freien Fettsäuren, die dadurch entstanden sind, können im Anschluss von den entsprechenden peripheren Zellen aufgenommen werden.

Im Verlauf dieser Lipolyse nehmen die Chylomikronen Apo E aus den HDL auf und geben Apo AI, Apo AIV und Apo C an die HDL ab. Die nun Cholesterinester- und Apo E-reichen, kleinen Chylomikronen werden Chylomikronen-Remnants genannt und gelangen zusammen mit der sich vom Endothel gelösten LPL zur Leber. Apo E, Apo B48 sowie Lipoproteinlipase vermitteln eine Bindung von Chylomikronen-Remnants an Proteoglykane und schließlich ihre Aufnahme über das LDL-Rezeptor related protein-1 (LRP-1).²⁵ In den Hepatozyten werden die Chylomikronen-Remnants lysosomal abgebaut. Apo E und Lipoproteinlipase können recycled werden.²⁶

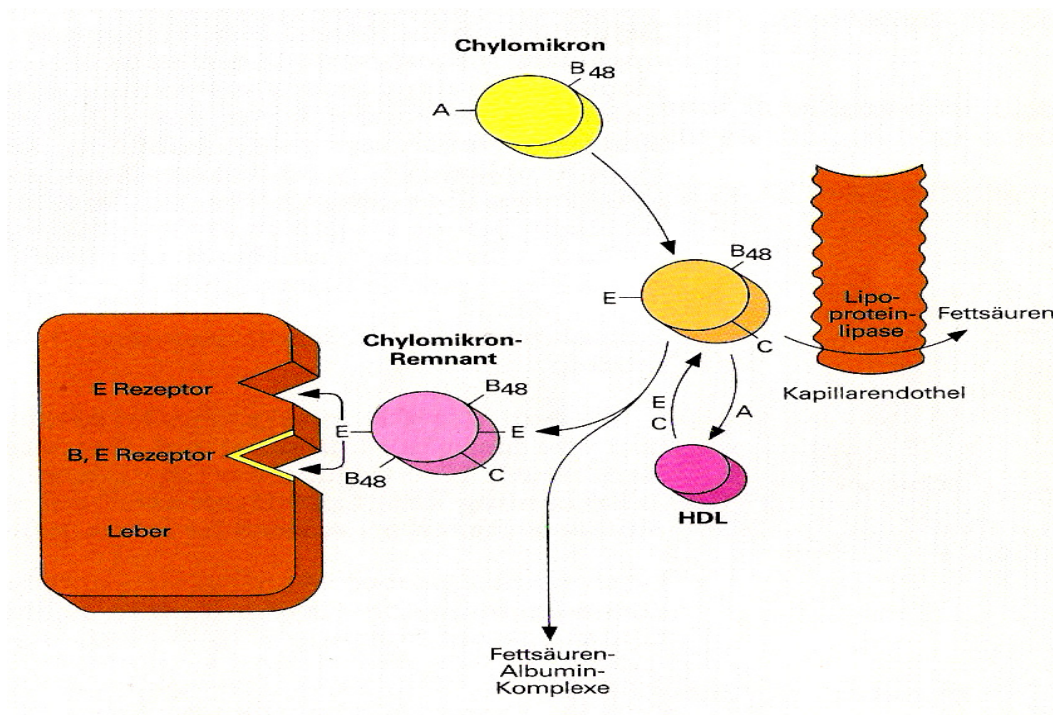


Abb. 4: Chylomikronen-Katabolismus

Zusammengefasst werden also die durch die Nahrung aufgenommenen Triglyzeride in Form von Fettsäuren an das Fett- und Muskelgewebe geliefert und das ebenfalls durch die Nahrung aufgenommene Cholesterin

²⁵ Vgl. Beisiegel et al (1991)

²⁶ Vgl. Heeren et al (2001)

wird der Leber zugeführt. Dort wird es entweder für die Gallensäurebiosynthese verwendet, in Biomembranen eingebaut oder als Lipoprotein-gebundenes Cholesterin wieder zurück in den Blutkreislauf sezerniert. Alternativ dazu kann das von der Leber aufgenommene Cholesterin auch als freies Cholesterin über die Galle ausgeschieden werden.

Die potentielle atherogene Bedeutung der Chylomikronen-Remnants selbst ist umstritten. Eine lang anhaltende fettreiche Fehlernährung mit hohem Cholesteringehalt und hohem Anteil an gesättigten Fetten führt jedoch auf Dauer zu einer Herunterregulation der LDL-Rezeptoraktivität in der Leber und hat somit indirekt Einfluss auf die Höhe der Plasmakonzentration der LDL. Eine Reduktion von Nahrungscholesterin und gesättigten Fettsäuren muss daher Ziel jeder Therapie von Fettstoffwechselstörungen zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen sein.²⁷

2.6.2. Endogenes Lipidtransportsystem: (VLDL, IDL, LDL)

Endogene cholesterinreiche Lipoproteine (VLDL-Remnants, LDL, *small dense* LDL) und ihre Modifikation sind kausal für die Entstehung der Atherosklerose verantwortlich.

Der endogene Lipoproteinstoffwechsel beginnt mit der Synthese triglyceridreicher **VLDL** in der Leber. Die reifen VLDL werden von der Leber in die Blutzirkulation abgegeben. Die VLDL-Hülle reifer VLDL enthält neben Apo B100 auch Apo CII, Apo CIII und Apo E. Apo CII wirkt als Kofaktor für die Lipoproteinlipase, während Apo CIII das Enzym inhibiert. Apo B100 und Apo E wirken als Liganden des LDL-Rezeptors (Apo B/-E-Rezeptor). In der Zirkulation wird der Triglyceridanteil der VLDL durch die endothelständige LPL hydrolysiert. Durch die Lipolyse wird der Kern der VLDL verkleinert. Es entstehen VLDL-Remnant-Partikel (sogenannte **IDL**). Der hierbei auftretende Membranüberschuss der VLDL-Remnants (Phospholipide, freies Cholesterin, Apo C und Apo E) wird auf HDL übertragen. Ein großer Teil der VLDL-Remnants wird durch den LDL-Rezeptor oder einen Remnant-Rezeptor direkt von der Leber aus der Zirkulation geklärt. Der verbleibende Teil der VLDL-Remnants wird durch die hepatische Lipase (HL) weiter zu LDL abgebaut.

Die **LDL**-Partikel bestehen in ihrem Kern zum überwiegenden Anteil aus Cholesterinester mit nur einem relativ geringen Anteil an Triglyceriden. Sie besitzen nur eine Apolipoprotein-Komponente, das ApoB100 und transportieren etwa 80% des gesamten Plasmacholesterins. LDL werden zu etwa 70% über den LDL-Rezeptor aus der Blutzirkulation entfernt, etwa 30% werden über einen vom LDL-Rezeptor unabhängigen Weg eliminiert. Das zentrale Organ der LDL-Rezeptor vermittelten Aufnahme ist die Leber. Sie ist daher ganz entscheidend für die Regulation der

²⁷ Vgl. Getz (2005)

Plasmacholesterinkonzentration verantwortlich. Die über den LDL-Rezeptor vermittelte Aufnahme von LDL in die Zelle unterliegt einer negativen Feedback-Kontrolle, die von dem Cholesterinbedarf der Zelle abhängig ist. So wird die LDL-Rezeptorproduktion in Zellen mit einer positiven intrazellulären Cholesterinbilanz herunterreguliert. Umgekehrt kommt es jedoch zu einer Stimulation der LDL-Rezeptor-Produktion, wenn im Falle einer Hemmung der HMG-CoA-Reduktase (z. B. Statine), dem Schlüsselenzym der intra-zellulären Cholesterinsynthese, die intrazelluläre Cholesterinkonzentration absinkt. Die erhöhte LDL-Rezeptor Aktivität führt zu einer gesteigerten hepatischen LDL-Aufnahme aus der Zirkulation und damit zu einem Abfall der Plasmacholesterinkonzentration. LDL-Partikel, die nicht über den LDL-Rezeptor geklärt werden, können durch einen nicht-regulierten Weg über Multiligandenrezeptoren (Scavenger-Rezeptor) aus der Zirkulation entfernt werden. Voraussetzung hierzu ist jedoch eine Modifikation der LDL-Partikel, die an extrazellulärer Matrix (Proteoglykane) in der Gefäßwand retinieren (z. B. Oxidation durch Sauerstoffradikale, enzymatische Modifikation, Aggregation). Die Aufnahme von modifizierten LDL über diesen nicht-regulierten Weg kann in der Gefäßwand zu einer Akkumulation von Cholesterinestern in Makrophagen und zur Ausbildung von Schaumzellen führen. Dieser Prozess trägt entscheidend zur Entstehung und Progression atherosklerotischer Plaques bei. Freigesetzte oxidierte Phospholipide und Oxysterole wirken als inflammatorische Stimuli und führen durch weitere Zellaktivierung zu dem Bild einer chronisch-inflammatorischen Gefäßreaktion.²⁸

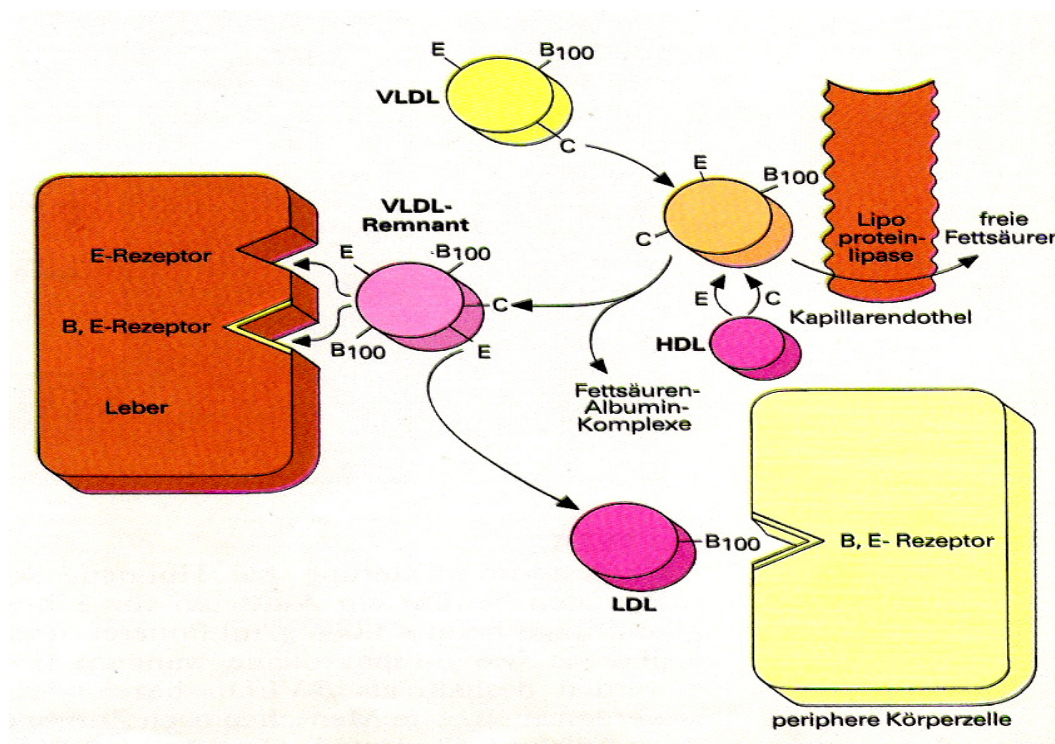


Abb. 5: VLDL-Katabolismus

²⁸ Vgl. Getz GS (2005)

2.6.3. Reverses Cholesterintransportsystem:

Der Mensch ist nicht in der Lage, den Sterolring des Cholesterins abzubauen. Daher muss der Überschuss an Sterolen über die Galle und den Darm aus dem Körper eliminiert werden. Dies ist nur durch eine Abgabe von Cholesterin durch die Zellen und durch Akzeptoren für überschüssiges Gewebecholesterin möglich. Dieser „reverse Cholesterintransport“ wird durch HDL vermittelt. An der Bildung der HDL sind mehrere Stoffwechselprozesse beteiligt. Von der Leber und dem Darm werden kleine, unreife HDL-Partikel („nascent HDL“) in die Zirkulation abgegeben, die aus Phospholipiden und Apolipoproteinen bestehen. Eine weitere Quelle der HDL sind Membrankomponenten, die nach Triglyceridhydrolyse der Chylomikronen und VLDL im Überschuss auftreten. Die noch unreifen HDL-Partikel (HDL₃) sind in der Lage, freies Cholesterin aus dem Gewebe und von anderen Lipoproteinen aufzunehmen. Der Transfer von intrazellulärem Cholesterin zur Zellmembran ist ein aktiver Vorgang, der unter anderem durch die ABCA1 Transfer Kaskade reguliert wird. HDL-Cholesterin kann durch Transferproteine auf andere Lipoproteinklassen übertragen werden. Dieser Transferweg der VLDL ist für einen Austausch von Cholesterinester der HDL mit Triglyceriden der VLDL verantwortlich, wie dies charakteristischerweise bei einer diabetischen Stoffwechselstörung mit Hypertriglyzeridämie und niedrigen HDL-Spiegeln beobachtet wird. Niedrige HDL-Cholesterinkonzentrationen sind daher Ausdruck eines gestörten Triglyceridstoffwechsels mit einem reduzierten Abtransport von Gewebecholesterin.²⁸

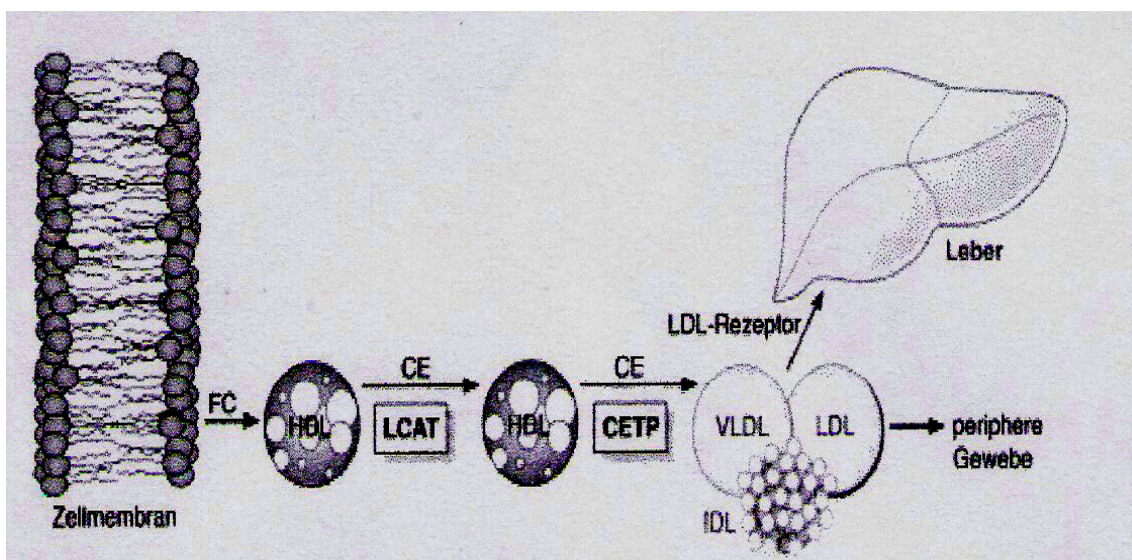


Abb. 6: Reverser Cholesterintransport

²⁹ Vgl. Chapman MJ et al (2004)

3. Lipide und Lipoproteine als Risikofaktoren für Atherosklerose

3.1. Gesamtcholesterin

In vielen retro- und prospektiven Kohortenstudien korrelierte die Plasma- oder Serum-Cholesterinkonzentration mit der Häufigkeit an koronarer Herzerkrankung. In der „Multiple Risk Factor Intervention Trial-Studie“ (MRFIT) wurden 361.662 Männer 6 Jahre lang auf die Sterblichkeit an KHK beobachtet: Bei einer Cholesterinkonzentration von 240 mg/dl war das Risiko, an der KHK zu sterben, etwa doppelt so hoch wie bei Cholesterinwerten unter 200 mg/dl, bei 280 mg/dl war es 3-mal so hoch.

Der Zusammenhang zwischen der Cholesterinkonzentration im Blut und anderen atherosklerotischen Gefäßerkrankungen ist weniger stark ausgeprägt.³⁰

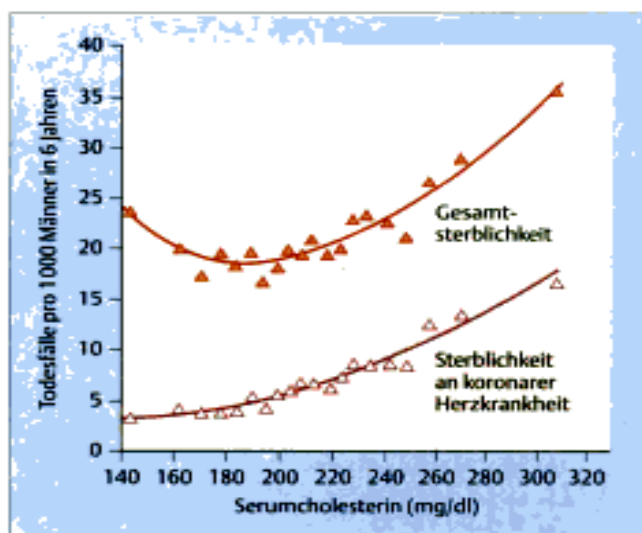


Abb. 7: Gesamtmortalität und Sterblichkeit an koronarer Herzkrankheit im MRFIT in Abhängigkeit vom Serumcholesterin. 361.662 Männer im Alter von 35-57 Jahren wurden über 6 Jahre beobachtet

3.2. LDL-Cholesterin:

Dauerhaft erhöhtes LDL-Cholesterin gilt als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer Atherosklerose, wobei eine besonders enge Beziehung zur koronaren Herzkrankheit besteht.³¹ Dies konnte z.B. in der sogenannten BUPA-Studie gezeigt werden: Bei 21.315 Männern im Alter von 35 – 64 Jahren wurde im Abstand von etwa 3 Jahren Cholesterin gemessen und bei 5696 von ihnen beim zweiten Mal auch LDL-Cholesterin.

³⁰ Vgl. Siegenthaler (2006), S. 147f

³¹ Vgl. Krebs/März (2006), S. 16

In der mittleren Beobachtungszeit von 13 Jahren wurden 538 Todesfälle durch eine ischämische Herzkrankheit dokumentiert.

Außerdem konnte in mehr als 65 Interventionsstudien mit Diät, Medikamenten (insbesondere Hemmern der HMG-CoA-Reduktase), ilealer Bypass-Operation und LDL-Apharese gezeigt werden, dass die Senkung von LDL-Cholesterin sowohl bei Personen ohne als auch bei Patienten mit KHK zu einer Verminderung kardiovaskulärer Ereignisse führt.³²

3.3. HDL-Cholesterin:

Epidemiologische Studien zeigten, dass das HDL-Cholesterin ein unabhängiger Risikofaktor zur Entstehung der KHK und anderer atherosklerotischer Erkrankungen ist.

In der Framingham-Studie war die Korrelation zwischen hohem HDL-Cholesterin und niedrigem koronarem Risiko ähnlich stark ausgeprägt wie die direkte Beziehung von hohem LDL-Cholesterin und hohem koronarem Risiko. Patienten mit HDL-Werten < 35 mg/dl hatten ein achtfach höheres Risiko als Patienten mit einem HDL-Cholesterin > 65 mg/dl.

Die deutsche PROCAM-Studie zeigte, dass Patienten mit einem HDL-Cholesterin von unter 35 mg/dl ein vierfach höheres koronares Risiko hatten als Patienten mit Werten darüber, d.h. man kann von einer Reduktion des Herzkreislauftrisikos von 2-3 % pro Anstieg des HDL-Cholesterins um 1 mg/dl ausgehen.³³ HDL hat eine antiatherogene und vasoprotektive Wirkung. Es wirkt antiinflammatorisch, antiproliferativ, verbessert die Endothelfunktion und hemmt die Oxidation Apolipoprotein-B-hältiger, proatherogener Lipoproteine.³⁴ Wichtige Ursachen niedriger HDL-Cholesterinwerte sind Übergewicht/Adipositas, Zigarettenrauchen, Bewegungsmangel, erhöhte Plasma-Triglyzeride, Diabetes mellitus, Medikamente wie z.B. Betablocker oder anabole Steroide sowie genetische Faktoren.³⁵

3.4. Triglyceride:

Welche Rolle die Triglyceride im Entstehungsprozess der Atherosklerose spielen, konnte bisher noch nicht ganz klar definiert werden. Grund dafür ist, dass Hypertriglyzeridämien häufig zusammen mit anderen Risikofaktoren auftreten. Außerdem haben sie zahlreiche Ursachen wie z.B.

³² Vgl. Siegenthaler (2006), S. 148

³³ Vgl. Traindl (2005)

³⁴ Vgl. Assmann/Schulte (1992)

³⁵ Vgl. Krebs/März (2006), S. 17

primäre Fettstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus, Metabolisches Syndrom, Übergewicht, Alkoholismus, Bewegungsmangel, Medikamente (z.B. Kortikosteroide) sowie Zigarettenrauchen. Außerdem weisen Nüchterntriglyceride im Plasma große intraindividuelle Schwankungen auf.³⁶

Vorliegende Daten weisen darauf hin, dass Hypertriglyceridämien bezüglich ihres Risikos nicht anhand der Höhe der Triglyceride beurteilt werden dürfen, sondern dass die Zusammensetzung der triglyceridreichen Lipoproteine von wesentlich größerer Bedeutung ist.

Große, triglyceridreiche VLDL-Partikel (wie bei familiärer Hypertriglyceridämie) und Chylomikronen sind nicht atherogen. Dagegen sind kleine, dichtere VLDL (wie bei familiär kombinierter Hyperlipidämie), IDL und Chylomikronen-Remnants (wie bei familiärer Dysbetalipoproteinämie) atherogen, d.h., einerseits können niedrige Triglyceridkonzentrationen um 200 mg/dl mit hohem kardiovaskulärem Risiko behaftet sein, andererseits haben deutlich höhere Konzentrationen möglicherweise kein diesbezügliches Risiko.

Es gibt jedoch Hinweise, die für bestimmte Hypertriglyceridämien als kardiovaskulärer Risikofaktor sprechen.³⁷ Diese werden nachfolgend aufgelistet:

- es finden sich häufiger kleine, dichte, hoch atherogene LDL bei bestimmten Formen der Hypertriglyceridämie
- kleine, dichte VLDL können ohne chemische Modifikation in die Makrophagen aufgenommen werden und diese in Schaumzellen umwandeln. Ein VLDL-Partikel transportiert dabei mehr Cholesterin in den Makrophagen als ein LDL-Partikel.
- Oxidierte VLDL-Remnants von Hypertriglyceridämikern führen zu einer stärkeren Anreicherung von Cholesterinestern in Makrophagen als oxidierte LDL.
- VLDL von Hypertriglyceridämikern transportieren Cholesterin auch in Fibroblasten und Endothelzellen. Triglyceridreiche Lipoproteine hemmen die Übertragung von Cholesterin durch den ABCA1-Transporter auf HDL in Makrophagen.
- Die endothelvermittelte Vasodilatation wird durch Triglyceride gehemmt.
- Bei Hypertriglyceridämien finden sich häufiger erhöhte Fibrinogenspiegel sowie eine vermehrte Aktivität von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1 (PAI-1) und dem Gerinnungsfaktor VII. Diese Faktoren sind am komplexen Geschehen der Atherosklerose beteiligt.
- Auch ein verzögerter Postprandialstoffwechsel mit passager erhöhten Triglyceriden ist ein Risikofaktor für eine vorzeitig auftretende KHK.³⁸

³⁶ Vgl. Krebs/März (2006), S. 17

³⁷ Vgl. Siegenthaler (2005), S. 148f

³⁸ Vgl. Siegenthaler (2005), S. 149

Ausgeprägte Hypertriglyzeridämien können jedoch in jedem Fall akute Gesundheitsschäden verursachen (Chylomikronämie-Syndrom).³⁹

3.5. Lipoprotein (a):

Plasmakonzentrationen von Lipoprotein (a) über 30 mg/dl werden in Verbindung mit anderen atherogenen Risikofaktoren als zusätzliches Risiko für KHK und Atherosklerose betrachtet, insbesondere wenn das LDL-Cholesterin höher als 130 mg/dl ist.⁴⁰

Liegt die LDL-Konzentration über 160 mg/dl, steigt das Risiko bereits ab einem Lipoprotein (a) von 39 mg/dl um das 4- bis 12-fache.⁴¹

Lipoprotein (a) ist therapeutisch kaum beeinflussbar. Daher sollten hohe Konzentrationen an Lp(a) dazu veranlassen, andere Risikofaktoren konsequent zu behandeln.⁴²

³⁹ Vgl. Siegenthaler (2005), S. 149

⁴⁰ Vgl. Krebs/März (2006), S. 17

⁴¹ Vgl. Siegenthaler (2005), S. 149

⁴² Vgl. Krebs/März (2006), S. 17

4. Normalwerte

Die Blutplasmakonzentration des Gesamtcholesterins, des HDL- und des LDL-Cholesterins und der Triglyceride sowie der daraus abgeleitete LDL/HDL-Quotient sind wichtige prädiktive Kenngrößen, die die Abschätzung eines Risikos für die Entstehung einer Arteriosklerose bzw. koronaren Herzkrankheit erlauben. Viele Studien zeigten, dass erhöhte Gesamtcholesterin- insbesondere hohe LDL-Cholesterin- und niedrige HDL-Cholesterinwerte im Blutplasma mit einem erhöhten Arterioskleroserisiko korreliert sind. Bei genetisch bedingtem exzessivem Anstieg des Serum-Cholesterins (z.B. familiäre Hypercholesterinämie) kommt es immer zu schweren arteriosklerotischen Veränderungen.⁴³

Die Basisdiagnostik umfasst die Bestimmung folgender Parameter:

- Triglyceride
- Gesamtcholesterin
- HDL-Cholesterin
- LDL-Cholesterin⁴⁴

4.1. Referenzbereich der Triglyceride:

Männer: 0,57 – 3,19 mmol/l (50 – 280 mg/dl)

Frauen: 0,57 – 2,28 mmol/l (50 – 200 mg/dl)

(Die Werte gelten für Stoffwechselfgesunde, normalgewichtige Erwachsene!)⁴⁵

Bei Männern bis zum 40. Lebensjahr nehmen die Triglycerid-Mittelwerte zu, erreichen einen Gipfel zwischen 40. und 55. Lebensjahr und sinken dann wieder.

Bei Frauen nimmt der Triglycerid-Mittelwert mit dem Alter kontinuierlich zu.

Der Triglycerid-Mittelwert ist generell bei Männern höher als bei Frauen.⁴⁶

⁴³ Vgl. Buddecke (1992), S. 129f

⁴⁴ Vgl. Buddecke (1992), S. 130

⁴⁵ Vgl. Buddecke (1992), S. 132

⁴⁶ Vgl. Assmann (1982), S. 145

4.2. Referenzbereich des Cholesterins:

Klinische Wertigkeit der Lipidbestimmung zur Beurteilung eines Arteriosklerose-Risikos (Angaben der European Atherosclerosis Society)

Kenngröße	Meßgröße	Idealbereich	Grenzbereich	Risikobereich
Gesamt-Cholesterin	mmol/l mg/dl	< 5,2 < 200	5,2 – 6,2 200 – 239	> 6,2 > 240
LDL-Cholesterin	mmol/l mg/dl	< 3,3 < 130	3,3 – 4,1 130 – 159	> 4,1 > 160
HDL-Cholesterin ♂	mmol/l mg/dl	> 1,4 > 55	0,9 – 1,4 35 – 55	< 0,9 < 35
HDL-Cholesterin ♀	mmol/l mg/dl	> 1,7 > 65	1,2 – 1,7 45 – 65	< 1,2 < 45
LDL/HDL-Quotient ♂		< 2,35	2,35 – 4,55	> 4,55
LDL/HDL-Quotient ♀		< 1,94	1,94 – 3,41	> 3,41

Tab. 5: Referenzbereich des Gesamtcholesterins

Für das Gesamtcholesterin besteht eine deutliche Altersabhängigkeit und es steigt mit dem Alter kontinuierlich an. Hier gibt es keine Geschlechtsunterschiede. Bis zum 50. Lebensjahr liegen die Mittelwerte des Gesamtcholesterins unter 220 mg/dl, d.h. in einem Bereich mit geringem Atheroskleroserisiko.⁴⁷

Auch beim LDL-Cholesterin steigen die Werte bei beiden Geschlechtern mit dem Lebensalter an. Bei Männern zwischen dem 20. und 45. Lebensjahr ist ein besonders steiler Anstieg zu vermerken. Ein Plateau erreicht das LDL-Cholesterin bei Männern nach dem 45. Lebensjahr, bei Frauen nach dem 50. Lebensjahr. Nach dem 70. Lebensjahr fallen die LDL-Cholesterin-Mittelwerte geringfügig ab.⁴⁸

In der Pubertät, d.h. jenseits des 15. Lebensjahres sind die HDL-Cholesterin-Mittelwerte bei Frauen um ca. 10 – 15 mg/dl höher als bei Männern. Die Altersunterschiede sind geringfügig.⁴⁹

⁴⁷ Vgl. Buddecke (1992), S. 132

⁴⁸ Vgl. Assmann (1982), S. 145f

⁴⁹ Vgl. Assmann (1982), S. 146

5. Lipidstoffwechselstörungen

Werden nur Triglyceride und Cholesterin bestimmt, unterscheidet man deskriptiv 3 Gruppen von Hyperlipidämien:

- Hypertriglyceridämie (>200 mg/dl)
- Hypercholesterinämie (>200 mg/dl)
- Kombinierte Hyperlipidämie (Erhöhung von Triglyceriden und Cholesterin)⁵⁰

Fredrickson erstellte anhand der phänotypischen Labormuster im Jahr 1967 eine erste Klassifizierung der Hyperlipoproteinämien.⁵¹

Diese Klassifikation beschreibt ohne Berücksichtigung der Ursachen sechs typische Konstellationen von Lipid- und Lipoproteinerhöhungen im Plasma. Diese sechs biochemischen Phänotypen können bei Fettstoffwechselstörungen primärer oder sekundärer Genese nachweisbar sein. Ein einzelner genetischer Defekt kann allerdings auch mehrere Phänotypen zur Folge haben und ein Phänotyp durch verschiedene Gendefekte verursacht werden. In der Praxis ist es für die Behandlung von Hyperlipoproteinämien jedoch in der Regel ausreichend, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie und gemischte (kombinierte) Formen zu unterscheiden.⁵²

Typ	Vermehrte Lipidklasse	Phänotyp
Typ I	Chylomikronen	Massive Triglyzeriderhöhung durch Erhöhung der Chylomikronen
Typ IIa	LDL	Isolierte Erhöhung des Cholesterins
Typ IIb	VLDL und LDL	Triglyzeride und Cholesterin erhöht
Typ III	β -VLDL (VLDL-Remnants)	Ratio:VLDL-Cholesterin/Triglyzeride >0.3
Typ IV	VLDL	Isolierte Erhöhung der Triglyzeride
Typ V	Chylomikronen und VLDL	Massive Erhöhung der Triglyzeride durch Erhöhung der Chylomikronen und VLDL

Tab. 6: Klassifizierung der Lipidstoffwechselstörungen nach Fredrickson

⁵⁰ Vgl. <http://www.herold-innere-medizin.de/lipide.pdf>

⁵¹ Vgl. Fredrickson (1967)

⁵² Vgl. Krebs/März (2005), S. 4

Unter ätiologischen Gesichtspunkten unterscheidet man 3 Formen der Hyperlipidämie:

- Reaktiv physiologische Form
- Sekundär symptomatische Formen
- Primäre (hereditäre bzw. familiäre) Lipidstoffwechselstörungen

5.1. Reaktiv physiologische Formen:

Hier kann man von Stoffwechselüberlastungen sprechen. Sie werden meist durch ungünstige Ernährung und ungünstigen Lebensstil induziert.

Hypertriglyceridämien: z.B. bei hohem Alkoholkonsum sowie unter kalorien- und zuckerreicher Ernährung.

Hypercholesterinämien: z.B. unter fett- und cholesterinreicher Ernährung (tierische Fette, Eier, u.a.)

Kombinierte Hyperlipoproteinämien: können unter den vorangehenden Belastungen auftreten.⁵³

5.2. Sekundär symptomatische Formen:

Ist eine Stoffwechselerkrankung, die durch Erkrankungen und Medikamente induziert ist.

Ursachen von Hypertriglyceridämien: z.B. unzureichend eingestellter Diabetes mellitus, metabolisches Syndrom, Adipositas, Schwangerschaft, Alkoholismus, Niereninsuffizienz mit Hämodialyse, Therapie mit Kortisonpräparaten und gelegentlich unter Thiaziddiuretika, Kontrazeptiva, Betarezeptorenblocker und Hormonersatztherapie bei Frauen.

Ursachen von Hypercholesterinämien: z.B. nephrotisches Syndrom, Hypothyreose, Cholestase, Diabetes mellitus, Schwangerschaft und Medikamente, z.B. Kortisonpräparate

Ursachen kombinierter Hyperlipoproteinämien: können die vorangehend beschriebenen Ursachen sein.⁵⁴

5.3. Primäre (hereditäre bzw. familiäre) Lipidstoffwechselstörungen:

5.3.1. Familiäre Hypercholesterinämien:

Familiäre Hyper- und Dyslipoproteinämien sind keineswegs selten und häufig mit einem hohen atherogenen Risiko behaftet.⁵⁵

⁵³ Vgl. <http://www.herold-innere-medizin.de/lipide.pdf>

⁵⁴ Vgl. <http://www.herold-innere-medizin.de/lipide.pdf>

⁵⁵ Vgl. Assmann (1982), S. 101

a) Polygene Hypercholesterinämie: (Phänotyp: Fredrickson Typ IIa)

Ursache hierfür sind verschiedene, zum Teil noch nicht ausreichend identifizierte genetische Faktoren (z.B. Apo-E-Polymorphismen) in Verbindung mit ungünstigen Einflüssen wie Überernährung (gesättigte Fettsäuren) und Bewegungsmangel. Bei dieser Erkrankung ist das KHK Risiko erhöht. Die Häufigkeit der polygenen Hypercholesterinämie liegt in Abhängigkeit von den Lebensgewohnheiten um 20 % und höher.⁵⁶

Es können Cholesterinwerte zwischen 250-400 mg/dl vorkommen.⁵⁷

b) Monogene Hypercholesterinämien: (Phänotyp: Fredrickson Typ IIa)

Familiäre Hypercholesterinämie: Autosomal dominanter Erbgang

Die Leber, die aus Cholesterin Gallensäure herstellt, verfügt über 70 % aller LDL-Rezeptoren. Von der Dichte der LDL-Rezeptoren an der Oberfläche der Leberzellen hängt die Fähigkeit der Leber ab, LDL-Cholesterin aus dem Blut zu eliminieren. Bei heterozygoten Merkmalsträgern besteht ein Mangel, bei Homozygoten ein Fehlen der LDL-Rezeptoren oder es findet sich nur eine minimale Rezeptoraktivität. Heterozygote Formen kommen mit einer Häufigkeit von ca. 1 : 500 vor, Homozygote ca. 1 : 1 Million Einwohner. Heterozygote haben LDL-Cholesterinspiegel zwischen 300 – 500 mg/dl und erleiden unbehandelt häufig bereits im mittleren Lebensalter Herzinfarkte. Die KHK-Manifestation tritt bei Frauen etwa 7 - 10 Jahre später auf. Homozygote haben LDL-Cholesterinspiegel zwischen 500 – 1200 mg/dl und zeigen häufig bereits im Kindes-/ Jugendalter KHK-Manifestationen.⁵⁸

Familiär defektes Apolipoprotein B 100 (FDB):

Punkt-Mutationen im Apo-B-100-Gen vermindern die Affinität des Apo-B-100 zum LDL-Rezeptor.⁵⁹ Das Apolipoprotein B 100, welches das einzige Protein der LDL ist, ist der Ligand des LDL-Rezeptors. Die Häufigkeit beträgt ca. 1 : 600 und die Vererbung erfolgt autosomal dominant. Bisher sind fast nur heterozygote Formen bekannt. Hier kommen LDL-Cholesterinwerte zwischen 350-450 mg/dl vor. Das KHK-Risiko ist vergleichbar mit der familiären Hypercholesterinämie.⁶⁰

⁵⁶ Vgl. Krebs/März (2005), S. 4

⁵⁷ Vgl. <http://www.herold-innere-medizin.de/lipide.pdf>

⁵⁸ Vgl. <http://www.herold-innere-medizin.de/lipide.pdf>

⁵⁹ Vgl. Krebs/März (2005), S. 5

⁶⁰ Vgl. <http://www.herold-innere-medizin.de/lipide.pdf>

Apolipoprotein E Varianten:

Patienten mit dem Epsilon 4-Allel des Apolipoprotein E und dem Phänotyp E3/4 oder E4/4 weisen eine verminderte LDL-Rezeptoraktivität und dadurch eine mäßige LDL-Cholesterinerhöhung auf. Unbehandelt besitzen sie ein erhöhtes KHK-Risiko. Träger des Apolipoprotein E4 weisen ein erhöhtes Risiko für die Alzheimer-Krankheit auf.⁶¹

5.3.2. Familiäre kombinierte (gemischte) Hyperlipidämien (FKHL): (Phänotyp: Fredrickson Typ IIa, IIb oder IV möglich)

Ursache ist noch ungeklärt, wahrscheinlich handelt es sich aber um eine polygenetische Störung, die zur Überproduktion von Apo B in der Leber und variierenden VLDL- und Triglyzerid-Erhöhungen führt. Die Vererbung ist uneinheitlich, in einigen Fällen autosomal dominant.

Diese familiäre Risikofaktorenkombination stellt ein potenziertes atherogenes Risiko dar und sie ist auch eine der häufigsten KHK Ursachen. Bei 10-15 % aller KHK Patienten ist eine FKHL nachweisbar. Die FKHL ist bei 0,5 % der Gesamtbevölkerung zu finden.⁶²

Es können Cholesterinwerte bis ca. 350 mg/dl und Triglyzeridwerte zwischen 200-400 mg/dl vorkommen.⁶³

5.3.3. Familiäre Hypertriglyzeridämie: (Phänotyp: Fredrickson Typ IV, selten auch Typ V)

Die familiäre Hypertriglyzeridämie kommt mit einer Häufigkeit von 1:500 in der Gesamtbevölkerung vor.⁶⁴

Sie tritt gelegentlich im Rahmen eines metabolischen Syndroms auf. Das HDL-Cholesterin ist erniedrigt. Die Triglyzeride können Werte von 200 bis > 1000 mg/dl annehmen. Bei hohen Werten besteht Pankreatitisgefahr. Bis zu 5 % aller Frauen haben eine Genmutation für das Enzym Lipoprotein-Lipase mit erhöhtem Arterioskleroserisiko. Die Erkrankung ist molekulargenetisch wahrscheinlich uneinheitlich.⁶⁵

⁶¹ Vgl. <http://www.herold-innere-medizin.de/lipide.pdf>

⁶² Vgl. Krebs/März (2005), S. 5

⁶³ Vgl. <http://www.herold-innere-medizin.de/lipide.pdf>

⁶⁴ Vgl. Krebs/März (2005), S. 6

⁶⁵ Vgl. <http://www.herold-innere-medizin.de/lipide.pdf>

5.3.4. Familiäre Dysbetalipoproteinämien/VLDL-Remnant/TypIII Hyperlipoproteinämie:

(Phänotyp: Fredrickson Typ III)

Obwohl die genetische Variante (Apolipoprotein Phänotyp E2/2 = Apo E 2 Homozygotie) mit 1:100 relativ häufig ist, manifestiert sich die Stoffwechselstörung nur selten (1:5000 bis 1:10000). Cholesterinwerte von 300-800 mg/dl und Triglyceridwerte von 400 bis > 1000 mg/dl können vorkommen. Bei hohen Werten sind gelbe Handlinienxanthome charakteristisch. Es kommt zur vorzeitigen Arteriosklerose.⁶⁶

5.3.5. Chylomikronämie-Syndrom:

Gelegentlich im Rahmen einer ausgeprägten Hypertriglyceridämie oder bei der seltenen familiären Typ V-HLP nachweisbar. Bei der sehr seltenen fettinduzierten HLP (Typ I) findet sich ein Lipoproteinlipasemangel oder Apolipoprotein CII-Mangel.⁶⁷

5.3.6. Lipoprotein (a)-Hyperlipoproteinämie = Lp(a)-Erhöhung:

Lp(a) enthält ein Apolipoprotein, das mit Plasminogen um die Bindungsstellen an den Endothelzellen konkurriert (antiplasminogene Wirkung). Außerdem steigert Lp(a) die Expression des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors 1 (PAI-1). Bei hohem Lp (a) Spiegel wird wahrscheinlich die lokale Thrombolyse im Endothelbereich der Gefäße gehemmt, wodurch eine Plaquebildung begünstigt wird. Auch andere pathogenetische Mechanismen werden diskutiert. Lp(a) Konzentrationen > 30 mg/dl gelten als selbstständiger Arteriosklerosefaktor. Lp (a) Erhöhungen sind besonders bei gleichzeitigen LDL-Cholesterinerhöhungen zu beachten – stärkere LDL-Cholesteinsenkung indiziert. Besonders bei LDL-Cholesterinerhöhungen führt die gleichzeitige Lp(a) – Erhöhung zur Steigerung des Atheroskleroserisikos.⁶⁸

5.3.7. Familiäre Hypoalphalipoproteinämien:

Hier findet man HDL-Cholesterinerniedrigungen < 40 mg/dl . Ein hoher Anteil der KHK-Patienten zeigt HDL-Cholesterinverminderungen, die jedoch nicht nur hereditär sind. Sekundäre HDL-Verminderungen finden sich u.a. bei Adipositas, Hypertriglyceridämien, Zigarettenkonsum und unter Anabolika.⁶⁹

⁶⁶ Vgl. <http://www.herold-innere-medizin.de/lipide.pdf>

⁶⁷ Vgl. <http://www.herold-innere-medizin.de/lipide.pdf>

⁶⁸ Vgl. <http://www.herold-innere-medizin.de/lipide.pdf>

⁶⁹ Vgl. <http://www.herold-innere-medizin.de/lipide.pdf>

6. Therapie der Hypercholesterinämie:

Ziel der Therapie aller Fettstoffwechselstörungen ist:

- die Primärprävention der Arteriosklerose bei fehlenden Risikofaktoren (= 1. Ziel)
- die Primärprävention der Arteriosklerose bei Vorliegen von Risikofaktoren (= 2. Ziel)
- die Sekundärprävention bei bereits bestehender Arteriosklerose mit oder ohne koronarer Herzerkrankung (= 3. Ziel)

Das Ziel der Therapie ist das Erreichen folgender Triglycerid- und Cholesterinwerte:⁷⁰

Therapieziel			
Parameter	1. Ziel	2. Ziel	3. Ziel
Triglyceride (mg/dL)	< 150	< 150	< 150
Cholesterin (mg/dL)	< 250	< 200	< 180
LDL-Cholesterin (mg/dL)	< 160	< 130	< 100
HDL-Cholesterin (mg/dL)	> 40	> 40	> 40
LDL-Cholesterin/HDL-Cholesterin	< 4	< 3	< 2

Tab. 7: Therapieziele

6.1. Therapiestufen der Hypercholesterinämie

6.1.1. Stufe 1 = Basistherapie

Hier sollen die Ernährungsgewohnheiten sowie der Lebensstil verbessert werden. Ebenso sollten die auslösenden Ursachen bei sekundären Stoffwechselstörungen beseitigt werden und zusätzliche Risikofaktoren der Atherosklerose (z.B. Hypertonie, Rauchen, Bewegungsmangel u.a.) ausgeschlossen bzw. behandelt werden.⁷¹

⁷⁰ Vgl. http://www.ladr.de/pdf/themenhefte/TH_Fettstoffwechsel.pdf

⁷¹ Vgl. http://www.ladr.de/pdf/themenhefte/TH_Fettstoffwechsel.pdf

6.1.2. Stufe 2 = Diättherapie

Wichtigste Maßnahme bei der Ernährungstherapie der Hypercholesterinämie ist die Senkung der Gesamtfettaufnahme auf unter 30 % der zugeführten Nahrungsenergie. Man sollte weniger Cholesterin und weniger langkettige, gesättigte Fettsäuren aufnehmen. Einfach und mehrfach ungesättigte Fettsäuren sollten hingegen vermehrt genossen werden, dasselbe gilt für Kohlenhydrate und Ballaststoffe. (Tabelle)⁷²

Nahrungsbestandteile	tägliche Zufuhr	Beispiele für die Praxis
Energiezufuhr	isokalorisch, hypokalorisch bei BMI >25 kg/m ²	
Gesamtfettzufuhr Fettmodifikation	<30 Energie %	bei 2.000 kcal = <65g/d
gesättigte Fettsäuren	<10 Energie %	= <22g/d
einfach ungesättigte Fettsäuren	>10–15 Energie %	= >22–32g/d
mehrfach ungesättigte Fettsäuren	<7 Energie %	<15g/d
Cholesterin	<300mg/Tag	
Kohlenhydrate	>50 Energie %	
Ballaststoffzufuhr	>35g/Tag	
Eiweiß	8–10 Energie %	
Vitamin E	15–30mg/Tag	
Vitamin C	75–150mg/Tag	
B-Carotin	2–4mg/Tag	
Fisch	Regelmäßige Zufuhr von fetten Seefischen	
Alkohol	m ≤ 20g/d, w ≤ 10g/d	
Kochsalz	<6g/d	
Obst und Gemüse	≈ 400g/Tag	

Tab. 8: Ernährungsempfehlungen bei Hypercholesterinämie

Übergewicht/Adipositas bzw. eine kalorienreiche Ernährung erhöht die Lipidkonzentration im Plasma. Daher sollte man das Gewicht reduzieren, was sich auch meist positiv auf Fettstoffwechselstörungen auswirkt. Es gehen Cholesterin und Triglyceride zurück und das HDL-Cholesterin im Plasma steigt an. Um eine Reduktion der Fettaufnahme auf insgesamt 30 % der Nahrungsenergie zu erreichen, sollte einerseits das sichtbare Fett bei Lebensmitteln tierischer Herkunft entfernt werden, andererseits ist es auch günstig, Lebensmittel mit einem hohen Gehalt an versteckten Fetten zu vermeiden. Am stärksten negativ auf den Cholesterinspiegel wirken sich die in tierischen Lebensmitteln häufig vorkommenden gesättigten Fettsäuren aus. Diese kommen v.a. in Fleisch, Fleischwaren, Butter, Rindertalg und Schweineschmalz vor.⁷³

⁷² Vgl. http://universimed.com/pdf/0711_Hypercholesterinaemie.pdf

⁷³ Vgl. Wolfram G (2002)

Das richtige Fett hilft, den Cholesterinspiegel zu senken

Einfach **ungesättigte Fettsäuren** wie Ölsäure (z.B. in Oliven-, Raps-, Haselnuss- und Sesamöl) senken den LDL-Cholesterinspiegel, verändern jedoch die HDL-Cholesterinkonzentration nicht oder nur geringfügig.⁷⁴

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren sind die Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren. Omega-6-Fettsäuren (Linolsäure und Arachidonsäure – v.a. in Getreidekeimölen vorhanden) senken sowohl den Gesamt-, LDL- und Triglyzeridspiegel als auch den HDL-Spiegel. Omega-3-Fettsäuren (v.a. in pflanzlichen Ölen, wie Lein-, Raps-, Soja- und Walnussöl) beeinflussen v.a. den Triglyzeridspiegel, nicht aber den Cholesterinspiegel.⁷⁵

Viele Studien zeigen, dass durch hohe Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren aus Fischen oder Fischölen das Risiko für tödliche kardiovaskuläre Erkrankungen, Myokardinfarkte und plötzlichen Herztod sinkt.⁷⁶ Bei Personen, die 2 bis 4 x pro Woche Fisch essen, reduziert sich das Risiko für Schlaganfälle um ca. 20 % im Vergleich zu Personen, die Fisch seltener als 1 x pro Monat essen.⁷⁷

Bei Hypercholesterinämien wird eine maximale Cholesterinaufnahme von 300 mg/Tag empfohlen. Eine Einschränkung von cholesterinreichen Nahrungsmitteln kann den Cholesterinspiegel jedoch nur um ca. 10-15 % senken, denn es gibt auch eine endogene Cholesterinsynthese. In cholesterinreichen Speisen finden sich meist auch große Mengen an gesättigten Fettsäuren. Daher ist es wichtig, diese Nahrungsmittel einzuschränken. Vermieden werden sollen v.a. Schalen- und Krustentiere wie Hummer, Krabben oder Langusten, aber auch Innereien, Eier, fettreiche Wurst- und Käsewaren sowie Mayonnaise und andere fette Saucen.⁷⁸

⁷⁴ Vgl. Wächtershäuser und Stein (2004a)

⁷⁵ Vgl. Kiefer und Kunze (2004)

⁷⁶ Vgl. Marchioli et al (2002)

⁷⁷ Vgl. He et al (2004)

⁷⁸ Vgl. Kiefer und Kunze (2004)

Reichliche Zufuhr von Kohlenhydraten und Ballaststoffen ist vorteilhaft

Komplexe Kohlenhydrate üben einen indirekten Einfluss auf den Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel aus. Um den Cholesterinspiegel zu senken, kann z.B. eine Fleischportion durch eine fettarm zubereitete Kartoffelportion ersetzt werden.⁷⁹ Günstige langkettige Kohlenhydrate sind auch in Obst, Gemüse und Getreide enthalten.⁸⁰

Mono- und Disaccharide hingegen können zu einem Anstieg der Triglyceridkonzentration führen. Diese findet man v.a. in süßen Limonaden, süßen Backwaren und Süßspeisen. Diese sollten daher vermieden werden.⁸¹

Ballaststoffe spielen in der Ernährungstherapie eine bedeutende Rolle. Eine solche Ernährungsumstellung geht mit einer Cholesterinsenkung einher. Empfohlen wird eine tägliche Ballaststoffaufnahme von mindestens 35g. Ballaststoffreich sind v.a. Vollkornprodukte, Vollkornbrot, Gemüse und Obst. Wasserlösliche Ballaststoffe findet man v.a. in Hafer- und Gerstenkleieprodukten, Hülsenfrüchten, Äpfeln, Heidelbeeren, Zitrusfrüchten und Flohsamen.⁸²

Eiweiß übt keinen direkten Einfluss auf den Cholesterinspiegel aus. Werden jedoch eiweißreiche Produkte tierischer Herkunft, die gleichzeitig auch große Mengen an Cholesterin und gesättigten Fettsäuren enthalten, durch pflanzliche Eiweißlieferanten ersetzt, kann der Cholesterinspiegel positiv beeinflusst werden. Zwei Drittel der Eiweißzufuhr sollten aus pflanzlichen und nur ein Drittel aus tierischen Quellen stammen.⁸³

Aus Studien ist ersichtlich, dass ein moderater Alkoholkonsum die HDL-Cholesterinkonzentration erhöht. Außerdem wirkt sich Alkohol positiv auf die Fibrin- und Thrombusbildung aus. Aufgrund der Nebenwirkungen ist aber ein regelmäßiger Alkoholkonsum zur medizinischen Behandlung erniedrigter HDL-Werte nicht zu empfehlen.⁸⁴

Die antioxidativen Vitamine A (z.B. in Karotten, Spinat, Leber), E (in pflanzlichen Ölen wie Weizenkeim-, Sonnenblumen-, Oliven-, Soja-, Maiskeim- und Palmöl) und C (v.a. in Obst und Gemüse) schützen vor Atherosklerose.⁸⁵

⁷⁹ Vgl. Kiefer und Kunze (2004)

⁸⁰ Vgl. Austian Atherosclerosis Society (2006)

⁸¹ Vgl. Aurstian Atherosclerosis Society (2006)

⁸² Vgl. Wolfram (2006)

⁸³ Vgl. Kiefer und Kunze (2004)

⁸⁴ Vgl. Wolfram (2006)

⁸⁵ Vgl. Kiefer und Kunze (2004)

Lieber Filterkaffee statt Espresso

Auch Kaffeekonsum ist in der Behandlung von Fettstoffwechselstörungen von Bedeutung. Die Zubereitungsart übt einen Einfluss auf den LDL-Cholesterinspiegel aus. Filterkaffee beeinflusst die Cholesterinkonzentration im Plasma nicht.⁸⁶ Skandinavisch gekochter Kaffee, Mokka, Espresso, Cappuccino und auf türkische Art zubereiteter Kaffee lassen die Cholesterinkonzentration im Serum ansteigen. Der maximale tägliche Kaffeekonsum sollte bei 5 bis 6 Tassen liegen.⁸⁷

Soja und Nüsse können empfohlen werden

Eine kürzlich publizierte Metaanalyse konnte nachweisen, dass der Konsum größerer Mengen Sojaprotein zu einer geringen Senkung der LDL-Cholesterinkonzentration um 3 % führt. Werden Sojaprodukte gegen ungünstige Nahrungsmittel mit hohen Anteilen an gesättigten Fettsäuren und Nahrungscholesterin ausgetauscht, können sie indirekt die Cholesterinkonzentration positiv beeinflussen.⁸⁸

Vom Konsum von Nüssen wurde lange Zeit aufgrund des hohen Fett- und Kaloriengehaltes abgeraten. Jedoch geht ein regelmäßiger Verzehr von Nüssen mit einem verringerten Risiko an kardiovaskulären Erkrankungen einher, was durch neuere Untersuchungen bewiesen wurde. Nüsse sind cholesterinfrei und reich an mehrfach ungesättigten Fettsäuren und Ballaststoffen. Daher beeinflussen sie den Plasma-Lipidspiegel günstig. Klinische Studien belegen, dass Nüsse das Gesamtcholesterin um 10 % senken.⁸⁹

Transfettsäuren

So genannte Transfette findet man im Milchfett von Wiederkäuern und sie entstehen bei der Fetthärtung (industrielle Hydrierung von pflanzlichen Ölen oder Fischölen) und –erhitzung aus ungesättigten Fettsäuren. Transfette führen zu einem Anstieg der LDL-Cholesterin-Konzentration im Blut und sie senken den HDL-Serumcholesterinspiegel, d.h. das Risiko einer Koronarerkrankung steigt mit zunehmender Zufuhr an Transfettsäuren. Transfettsäuren sind durch den natürlichen Ursprung in Milch- und Milchprodukten, Fleisch und Fleischwaren zu finden.

⁸⁶ Vgl. Wolfram (2005)

⁸⁷ Vgl. Wächtershäuser und Stein (2004b)

⁸⁸ Vgl. Sacks et al (2006)

⁸⁹ Vgl. Brehme (2002)

Durch die entsprechende Zubereitung findet man sie auch häufig in Gebäck und Backwaren, Snacks, Chips, Keksen, Süßwaren, Milchersatzprodukten und Convenienceprodukten. Weltweit ist die Transfettzufuhr durch hydrierte Produkte doch rückläufig.⁹⁰

6.1.3. Stufe 3 = Sport

Regelmäßiges Ausdauertraining führt zu einer zusätzlichen LDL-Cholesterinsenkung, HDL-Cholesterinerhöhung und Triglyceridsenkung. Durch Normalisierung des Körpergewichts durch Diät und Sport bessert sich eine Hypercholesterinämie.⁹¹

6.1.4. Stufe 4 = Lipidsenkende Medikamente

Falls durch eine Umstellung der Ernährung innerhalb von 3 – 6 Monaten keine Normalisierung der Plasmalipide- und lipoproteine erreichbar ist, sollte zusätzlich eine gezielte medikamentöse Therapie begonnen werden.⁹²

Eine alleinige Umstellung der Ernährung mit weniger Fett sowie mehr Bewegung kann Cholesterin maximal um 20 bis 25 % senken. Wenn genetische Veränderungen an der Hypercholesterinämie schuld sind, sogar nur um 10 bis 15 %. So wichtig Veränderungen des Lebensstils auch sind - oftmals reichen diese einfach nicht aus. Zudem sind derart strikte Diäten nur schwer einzuhalten. Gefährlich dabei ist der Effekt, dass nach abgebrochenen Diäten der Cholesterinspiegel auf sehr hohe Werte von 450 mg/dl und darüber hochschnellen kann - mit entsprechender Risiko-Erhöhung. Auch sind nicht nur übergewichtige Menschen von Stoffwechselstörungen betroffen. Gerade wenn schlanke, sportliche Menschen daran erkranken, ist ihr Risiko extrem hoch. Sie profitieren nicht von einer weiteren Gewichtsreduktion und müssen mit Lipidsenkern behandelt werden.⁹³

In Tabelle 9 wird eine Übersicht über die Wirkung und die häufigsten Nebenwirkungen der lipidsenkenden Medikamente gegeben.

⁹⁰ Vgl. www.efsa.eu.int

⁹¹ Vgl. http://www.ladr.de/pdf/themenhefte/TH_Fettstoffwechsel.pdf

⁹² Vgl. Krebs/März (2005), S. 23

⁹³ Vgl. http://www.netdokter.at/health_center/gefaesse/cholesterin_unterschaetzt.html

	Wirkung auf Lipide			Unerwünschte Wirkungen/Bemerkungen
	Cholesterin	Triglyceride	HDL-Chol.	
Ionenaustauscher	↓ 10 - 30 %	↑ 0 - 20 %	↑ 0 - 10 %	Häufig Magen-Darm-Störungen: Nausea, Flatulenz, Obstipation. Erhöhung der Transaminasen und der alkalischen Phosphate möglich; Verminderung fettlöslicher Vitamine, wenn eine hochdosierte Behandlung über lange Zeit erfolgt. Durch medikamentöse Interaktion kommt es zur verminderten Resorption anderer Medikamente.
Fibrate	↓ 10 - 20 %	↓ 25 - 60 %	↑ 0 - 30 %	Selten milde Magen-Darm-Störungen: Nausea, Diarrhoe; Myalgien, Impotenz und Erhöhung des Gallensteinrisikos. Erhöhung der Transaminasen bzw. CK, Verminderung der alkalischen Phosphatase möglich. Medikamentöse Interaktion: Wirkungsverstärkung der Antikoagulantien vom Cumarin-Typ. Bei Niereninsuffizienz: Reduktion der Dosis.
Nikotinsäure-Derivate	↓ 15 - 25 %	↓ 20 - 35 %	↑ 15 - 20 %	Flush zu Beginn der Behandlung, Pruritus, Schmerzen im Epigastrium, Erbrechen, Diarrhoe. Erhöhung der Transaminasen und der Harnsäure möglich. Verminderung der Glucosetoleranz.
Probucol	↓ 10 - 15 %	0	↓ 0 - 30 %	Selten milde Magen-Darm-Störungen: Nausea, Flatulenz, Diarrhö, Myositis. Mässige Eosinophilie möglich. QT-Verlängerung im EKG. Sehr lange biologische Halbwertszeit.
HMG-CoA-Reductasehemmer	↓ 25 - 50 %	↓ 10 - 30 %	↑ 0 - 15 %	Sehr selten Magen-Darm-Störungen: Nausea, Unwohlsein im Abdomen. Erhöhung der Transaminasen bzw. CK möglich. Über medikamentöse Interaktionen ist zur Zeit noch zu wenig bekannt. Die Kombination mit Fibraten oder Nikotinsäure ist zu vermeiden (Rhabdomyolyse-Risiko).

Tab. 9: Wirkung und Nebenwirkungen der lipidsenkenden Medikamente

Ausgesprochene Cholesterinsenker sind die Ionenaustauschharze und die HMG-CoA-Reductasehemmer.

Ionenaustauscher:

Die Hauptwirkung der Ionenaustauscher besteht in der Bindung von Gallensäuren im Darm. Der enterohepatische Kreislauf der Gallensäuren wird im Stuhl erhöht. Der biliäre Gallensäurenpool ist somit vermindert, was eine vermehrte hepatische Synthese von Gallensäuren aus dem Cholesterin stimuliert. Daraus resultieren zwei kompensatorische Veränderungen: Eine vermehrte Cholesterinbiosynthese und eine Zunahme der spezifischen High-Affinity-LDL-Rezeptoren auf den Leberzellmembranen. Dadurch wird der rezeptorvermittelte Katabolismus der LDL verstärkt, was zur Erniedrigung der LDL und der Gesamtplasma-Cholesterinkonzentration führt (Reduktion zwischen 10 und 30 %). Ionenaustauschharze haben den Vorteil, dass sie nicht resorbiert werden und auch in der Langzeitanwendung keine toxischen Nebenwirkungen erzeugen.⁹⁴

⁹⁴ Vgl. <http://www.ikch.ch/manuskripte/Diagnose%20und%20Therapie%20von%20Dyslipidaemien.pdf>

Es kann jedoch die Resorption verschiedener Medikamente durch Ionenaustauscher behindert werden (z.B. Antikoagulanzen, Digitalis etc.)

HMG-CoA-Reductasehemmer:

Sie erniedrigen in der Zelle die Cholesterinbiosynthese, d.h. sie wirken cholesterinsenkend. Dies führt zur kompensatorischen Zunahme der Anzahl und Aktivität der LDL-Rezeptoren, wodurch wiederum der LDL-Katabolismus beschleunigt und die LDL- und Gesamt-Cholesterinkonzentration erniedrigt wird. Die HMG-CoA-Reductasehemmer bewirken Cholesterinsenkungen von 25-50 %. Nebenwirkungen sind sehr selten. Gleichzeitig erfolgt auch eine Erniedrigung der Triglyceridwerte, die aber nicht so ausgeprägt ist wie die Cholesterinsenkung.

Alternative Medikamente zur Cholesterinsenkung sind die Fibrate sowie die Nikotinsäure-Derivate.

Fibrate:

Fibrate senken die Lipide, indem sie das enzymatische System der Lipoproteinlipase stimulieren. Dies fördert eine Beschleunigung des Katabolismus der triglyceridreichen Lipoproteine. Durch den erhöhten Katabolismus der VLDL kann eine Zunahme der durch diesen Prozess entstehenden LDL zustande kommen. Während der Lipolyse findet eine Übertragung von Bestandteilen der VLDL und der Chylomikronen auf die HDL statt, welche somit ihre Masse vermehren. Fibrate bewirken auch eine Hemmung der HMG-CoA-Reductase, was zu einer erhöhten Clearance der LDL durch eine Zunahme des LDL-Rezeptor-vermittelten Katabolismus führt. In erster Linie sind Fibrate aber Triglyceridsenker und bewirken eine günstige Verschiebung des Verhältnisses LDL zu HDL.

Nicotinsäure-Derivate:

Nicotinsäure-Derivate vermindern die hepatische VLDL-Synthese und infolgedessen die LDL-Produktion. Die genauen zellulären Mechanismen dieser Wirkung sind noch unbekannt, jedoch steht fest, dass eine verminderte Verfügbarkeit der Triglyceride für den Einbau in die VLDL und eine verminderte hepatische Synthese von Apolipoprotein B durch diese Medikamente hervorgerufen wird. Aufgrund der Nebenwirkungen werden Nikotinsäure-Derivate jedoch nur eingeschränkt verwendet.⁹⁵

LDL-Apherese:

Bei der LDL-Apherese werden die LDL (und VLDL) spezifisch durch extracorporale Elimination

⁹⁵ Vgl. <http://www.ikch.ch/manuskripte/Diagnose%20und%20Therapie%20von%20Dyslipidaemien.pdf>

aus dem Blutkreislauf entfernt. Dieses Verfahren kann bei der homozygoten Form der familiären Hypercholesterinämie und bei sehr schweren heterozygoten Fällen angewendet werden, da diese auf die medikamentöse Therapie schlecht ansprechen. Bei der homozygoten familiären Hypercholesterinämie (Häufigkeit ca. 1:1.000.000) sind diese Verfahren Therapie der Wahl, da die HMG-CoA-Reductasehemmer infolge kompletter Absenz des LDL-Rezeptors unwirksam sind.⁹⁶

7. Schlussfolgerung

Immer mehr Leute haben zunehmend erhöhte Cholesterinkonzentrationen im Blut. Meistens handelt es sich hierbei um LDL-Erhöhungen und HDL-Verminderungen. Im Kapitel 3 ist ersichtlich, dass hohe LDL-Cholesterinwerte sowie niedrige HDL-Werte einen wichtigen Risikofaktor für die Atherosklerose darstellen.

Die Entwicklung der atherosklerotischen Gefäßverengung erfolgt meist über Jahrzehnte ohne Beschwerden. Im fortgeschrittenen Stadium manifestieren sich dann jedoch klinische Folgeerscheinungen wie z.B. die koronare Herzkrankheit. Immerhin weisen ca. 70 % der Patienten mit einer vorzeitigen KHK eine Störung im Lipoproteinstoffwechsel auf.

Nachfolgend möchte ich nun meine Fragestellung beantworten.

Welche Rollen spielen LDL und HDL bei der Entstehung der Atherosklerose und welche Therapiemaßnahmen werden bei einer Hypercholesterinämie empfohlen bzw. bewirken eine Lipidsenkung?

Vereinfacht kann gesagt werden, dass das LDL-Cholesterin als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung der Atherosklerose gilt, d.h. Personen mit hohen LDL-Werten im Blut haben ein erhöhtes Risiko für eine koronare Herzerkrankung.

Auch das HDL-Cholesterin ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung der Atherosklerose. Personen mit niedrigen HDL-Werten im Blut haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko für eine koronare Herzerkrankung.

Besonders hoch ist das Risiko für eine Atherosklerose dann, wenn sich hohe LDL-Werte und niedrige HDL-Werte im Blut des Patienten befinden.

⁹⁶ Vgl. <http://www.ikch.ch/manuskripte/Diagnose%20und%20Therapie%20von%20Dyslipidaemien.pdf>

Bei der Behandlung von Hypercholesterinämien ist es als erstes wichtig, dass man die Ernährungsgewohnheiten sowie den Lebensstil verbessert. Ebenso sollten zusätzliche Risikofaktoren der Atherosklerose, wie z.B. Rauchen, Bewegungsmangel usw. behandelt werden.

Danach ist eine Diättherapie sinnvoll. Wichtigste Maßnahme bei der Ernährungstherapie der Hypercholesterinämie ist die Senkung der Gesamtfettaufnahme auf unter 30 % der zugeführten Nahrungsenergie. Es sollten Nahrungsmittel konsumiert werden, die wenig Fett und wenig Cholesterin enthalten und die abgesehen davon eine günstige Fettsäurezusammensetzung aufweisen, d.h. wenig gesättigte Fettsäuren, aber hohe Anteile an mehrfach ungesättigten Fettsäuren. Diese sollten die Hauptbestandteile der Mahlzeiten bilden.

Wichtig bei der Behandlung von Hypercholesterinämien ist ebenfalls ein regelmäßiges Ausdauertraining, denn Sport senkt das LDL-Cholesterin, erhöht das HDL-Cholesterin und senkt die Triglyzeride.

Sollten sich durch alleinige Umstellung der Ernährung die Cholesterinwerte im Blut nicht normalisieren, sollte zusätzlich zu lipidsenkenden Medikamenten gegriffen werden.

Ausgesprochene Cholesterinsenker bei einer Hypercholesterinämie sind die Ionenaustauschharze (bewirken Cholesterinsenkungen zwischen 10-30 %) und die HMG-CoA-Reductasehemmer (bewirken Cholesterinsenkungen von 25-50 %).

Spricht ein Patient schlecht auf die medikamentöse Therapie an wie z.B. bei der homozygoten familiären Hypercholesterinämie, besteht die Möglichkeit der LDL-Aphärese, wobei die LDL (und VLDL) spezifisch durch extracorporale Elimination aus dem Blutkreislauf entfernt werden.

Alternative Medikamente zur Cholesterinsenkung sind die Fibrate (Cholesterinsenkung von 10-20 %) sowie die Nikotinsäure-Derivate (Cholesterinsenkung von 15-25 %). Die Fibrate sind aber in erster Linie Triglyceridsenker und bewirken eine günstige Verschiebung des Verhältnisses LDL zu HDL. Die Nikotinsäure-Derivate werden aufgrund der erheblichen Nebenwirkungen jedoch nur eingeschränkt verwendet.

8. Literaturverzeichnis

Bücher:

- Assmann, G (1982): Lipidstoffwechsel und Atherosklerose, Stuttgart: F.K. Schattauer Verlag GmbH, 1982
- Böcker, Werner (2008): Pathologie, 4. Auflage, München: Urban & Fischer Verlag, 2008
- Büttner, Reinhard/Thomos, Carlos (2003): Allgemeine Pathologie, 3. Auflage, Stuttgart: Schattauer GmbH, 2003
- Buddecke, Eckhard/Fischer, Michael (1992): Pathophysiologie, Pathobiochemie, Klinische Chemie (Taschenbuch), 1. Auflage: de Gruyter, 1992
- Krebs, Kristin/März, Winfried (2006): Lipidsprechstunde. Praxisrelevante Fettstoffwechselstörungen und ihre Folgen, 1. Auflage, Stuttgart: Thieme Verlag, 2006
- Kreuzer, Jörg/ Tiefenbacher, Christiane (2003): Atherosklerose. Taschenatlas spezial, 1. Auflage, Stuttgart: Thieme Verlag, 2003
- Pschyrembel, Willibald (2004): Klinisches Wörterbuch, 260. Auflage: Walter de Gruyter, 2004
- Schwandt, Peter/Parhofer, Klaus (2006): Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Dyslipoproteinämien und Atherosklerose: Diagnostik, Therapie und Prävention, 3. Auflage: Schattauer Verlag, 2006
- Schwandt P/Richter WO (1995): Handbuch der Fettstoffwechselstörungen, Stuttgart-New York: Schattauer Verlag, 48-64
- Siegenthaler, Walter/Blum, Herbert (2006). Klinische Pathophysiologie, 9. Auflage, Stuttgart: Thieme Verlag, 2006
- Schaefer JR (1998): Präventive Kardiologie. Prophylaxe der koronaren Herzkrankheit, Schattauer Verlag: Stuttgart-New York, 1998

Zeitschriften/Studien:

- Assmann G, Cullen P, Schulte H (1998): The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years; *European Heart Journal* 19, Suppl. A: A2-A11
- Assmann G, Schulte H (1992): Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Munster study; *The American Journal of Cardiology* 70 (7): 733-737
- Beisiegel U, Weber W, Bengtsson-Olivecrona G (1991): Lipoprotein lipase enhances the binding of chylomicrons to low density lipoprotein receptor-related protein; *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 88: 8342-8346
- Brehme, U (2002): Stellenwert von Nüssen in der Ernährung für die Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. *Ernährungs-Umschau* 49 (2): 44-48
- Chapman MJ, Assmann G, Fruchart JC, Shepherd J, Sirtori C (2004): European Consensus Panel on HDL-C Raising high-density lipoprotein cholesterol with reduction of cardiovascular risk: the role of nicotinic acid-a position paper developed by the European Consensus Panel on HDL-C; *Current Medical Research Opinion* 20: 1253-1268
- Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS (1967): Fat transport in lipoproteins. An integrated approach to mechanism and disorders; *The New England Journal of Medicine* 276: 32-44
- Getz GS (2005): Immune function in atherogenesis; *Journal of Lipid Research* 46: 1-10
- Heeren J, Grewal T, Jäckle S, Beisiegel U (2001): Recycling of apolipoprotein E and lipoprotein lipase through endosomal compartments in vivo; *The Journal of Biological Chemistry* 276: 42333-42338
- He K, Song Y, Daviglius ML et al (2004): Fish consumption and incidence of stroke: a meta-analysis of cohort studies; *Stroke* 35: 1538-1542
- Kiefer I, Kunze M (2004): Hilfe bei hohen Cholesterinwerten. Kneipp-Verlag, Leoben

- Marchioli R et al (2002): GISSI-Prevenzione Investigators. Early Protection Against Sudden Death by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids After Myocardial Infarction: Time-Course Analysis of the Results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione; *Circulation* 105 (16): 1897-1903
- Mathes P, Thiery J (2005): Die Rolle des Lipidstoffwechsels in der Prävention der koronaren Herzerkrankung; *Zeitschrift für Kardiologie* 94, Suppl. 3: 43-55
- Sacks FM et al (2006): American Heart Association Nutrition Committee. Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health: an American Heart Association Science Advisory for professionals from the Nutrition Committee; *Circulation* 113 (7): 1034-1044
- Steinberg D (1987): Lipoproteins and the pathogenesis of atherosclerosis; *Circulation* 76: 508-514
- Traindl, O (2005): Was verursacht die KHK, LDL- oder HDL-Cholesterin? *Journal für Kardiologie* 12, Suppl. C: 10-11
- Wächtershäuser A, Stein J (2004a): Ernährung bei Störung des Lipidstoffwechsels. Teil 1: Entstehung und Einfluss nutritiver Faktoren. *Ernährungs-Umschau* 51 (3): 95-103
- Wächtershäuser A, Stein J (2004b): Ernährung bei Störung des Lipidstoffwechsels. Teil 1: Entstehung und Einfluss nutritiver Faktoren. *Ernährungs-Umschau* 51 (4): 144-150
- Wolfram G (2002): Ernährungstherapie bei Dyslipoproteinämien; *Aktuelle Ernährungsmedizin* 27: 172-181

Internetquellen:

- Austrian Atherosclerosis Society: Meine Blutfette sind zu hoch! Wie ernähre ich mich richtig? Empfehlungen der Österreichischen Atherosklerose Gesellschaft, URL: www.aas.at, Stand:17.4.2009
- Das unabhängige Gesundheitsweb für Österreich, URL: http://www.netdokter.at/health_center/gefaesse/cholesterin_unterschaetzt.html, Stand: 1.5.2009

- EFSA (European Food Safety Authority), URL:
www.efsa.eu.int, Stand: 29.4.2009
- Kiefer, Ingrid: Ernährungstherapie bei Hypercholesterinämie, URL:
http://www.universimed.com/pdf/0711_Hypercholesterinaemie.pdf, Stand: 26.4.2009
- Laborärztliche Arbeitsgemeinschaft für Diagnostik und Rationalisierung: Fettstoffwechsel und Arteriosklerose, URL:
http://www.ladr.de/pdf/themenhefte/TH_Fettstoffwechsel.pdf, Stand: 18.4.2009
- o.A.: Zur Bedeutung des Lipidstatus (HDL-, LDL-, Gesamtcholesterin, Triglyzeride), URL:
<http://www.diaglobal.de/ru/produkte/produktinformationen/lipidstatus.pdf>, Stand: 18.4.2009
- Oette, K.: Lipidstoffwechselstörungen, URL:
<http://www.herold-innere-medizin.de/lipide.pdf>, Stand: 20.4.2009
- Rásky: Kap. 17 der VL Sozialmedizin und Epidemiologie: Prävention von koronaren Herzerkrankungen und Krebserkrankungen, URL:
<http://www.medunigraz.at/sozialmedizin/unterlagen/M15-Kap17.pdf>, Stand: 6.5.2009
- Riesen WF: Diagnose und Therapie von Dyslipidämie, URL:
<http://www.ikch.ch/manuskripte/Diagnose%20und%20Therapie%20von%20Dyslipidaemien.pdf>, Stand: 7.5.2009
- Steinmetz, A: Ihr Cholesterin-Ratgeber, URL:
<http://www.feno.at/images/stories/bilder/2011044cholesterinRatgeber.pdf>, Stand: 19.4.2009

9. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Abb.1: Seite 3; Progression der Atherosklerose (am Beispiel der Koronararterie)

Quelle: Assmann, G. (1982): Lipidstoffwechsel und Atherosklerose, Stuttgart: F.K. Schattauer Verlag GmbH, 1982

Abb.2: Seite 4; Koronare Herzerkrankung – Todesraten (pro 100 000) in verschiedenen Ländern und Weltweite Todesursachen

Quelle: Kreuzer, Jörg/ Tiefenbacher, Christiane (2003): Atherosklerose. Taschenatlas spezial, 1. Auflage, Stuttgart: Thieme Verlag, 2003

Abb. 3: Seite 8; Zusammensetzung der Lipoproteine

Quelle: Assmann, G. (1982): Lipidstoffwechsel und Atherosklerose, Stuttgart: F.K. Schattauer Verlag GmbH, 1982

Abb.4: Seite 12; Chylomikronen-Katabolismus

Quelle: Assmann, G. (1982): Lipidstoffwechsel und Atherosklerose, Stuttgart: F.K. Schattauer Verlag GmbH, 1982

Abb.5: Seite 14; VLDL-Katabolismus

Quelle: Assmann, G. (1982): Lipidstoffwechsel und Atherosklerose, Stuttgart: F.K. Schattauer Verlag GmbH, 1982

Abb.6: Seite 15; Reverser Cholesterintransport

Quelle: Schwandt, Peter/Parhofer, Klaus (2006): Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Dyslipoproteinämien und Atherosklerose: Diagnostik, Therapie und Prävention, 3. Auflage: Schattauer Verlag, 2006

Abb.7: Seite 16; Gesamtmortalität und Sterblichkeit an KHK im MRFIT in Abhängigkeit vom Serumcholesterin

Quelle: Siegenthaler, Walter/Blum, Herbert (2006). Klinische Pathophysiologie, 9. Auflage, Stuttgart: Thieme Verlag, 2006

Tab.1: Seite 6; Stadieneinteilung der Atherosklerose

Quelle: Assmann, G. (1982): Lipidstoffwechsel und Atherosklerose, Stuttgart: F.K. Schattauer Verlag GmbH, 1982

Tab.2: Seite 10; Funktionen der Apolipoproteine

Quelle: Schwandt, Peter/Parhofer, Klaus (2006): Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Dyslipoproteinämien und Atherosklerose: Diagnostik, Therapie und Prävention, 3. Auflage: Schattauer Verlag, 2006

Tab.3: Seite 11; Enzyme des Lipoproteinstoffwechsels im Blut

Quelle: Schwandt, Peter/Parhofer, Klaus (2006): Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Dyslipoproteinämien und Atherosklerose: Diagnostik, Therapie und Prävention, 3. Auflage: Schattauer Verlag, 2006

Tab.4: Seite 11; Lipoproteinrezeptoren (R) menschlicher Zellen

Quelle: Schwandt, Peter/Parhofer, Klaus (2006): Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Dyslipoproteinämien und Atherosklerose: Diagnostik, Therapie und Prävention, 3. Auflage: Schattauer Verlag, 2006

Tab.5: Seite 21; Referenzbereich des Gesamtcholesterins

Quelle: Buddecke, Eckhard/Fischer, Michael (1992): Pathophysiologie, Pathobiochemie, Klinische Chemie (Taschenbuch), 1. Auflage: de Gruyter, 1992

Tab.6: Seite 22; Klassifizierung der Lipidstoffwechselstörungen nach Fredrickson

Quelle: Schaefer JR (1998): Präventive Kardiologie. Prophylaxe der koronaren Herzkrankheit, Schattauer Verlag: Stuttgart-New York, 1998

Tab.7: Seite 27; Therapieziele

Quelle: http://www.ladr.de/pdf/themenhefte/TH_Fettstoffwechsel.pdf

Tab.8: Seite 28; Ernährungsempfehlungen bei Hypercholesterinämie

Quelle: http://www.universimed.com/pdf/0711_Hypercholesterinaemie.pdf

Tab.9: Seite 33; Wirkung und Nebenwirkungen der lipidsenkenden Medikamente

Quelle:

<http://www.ikch.ch/manuskripte/Diagnose%20und%20Therapie%20von%20Dyslipidaemien.pdf>