

Cholesterin – Baustein oder Risikofaktor?

Autor

Hans-Peter Friedrichsen

Schlüsselwörter

Cholesterin, Eier, Biosynthese, Cholesterinhomeostase, Steroidhormone, Metabolismus im Gehirn, Neurodegeneration, Alzheimer, Arteriosklerose, Anthozyane

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0861-4498>

OM – Zs. f. Orthomol. Med. 2019; 17: 10–16

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 1611-5562

ZUSAMMENFASSUNG

Cholesterin ist lebenswichtiger Baustein von Membranen und Ausgangspunkt vieler Syntheseleistungen des Körpers. Ein komplexes Regulationssystem sorgt für die Aufrechterhaltung der Cholesterinbalance im Körper. Sowohl Cholesterinmangel als auch erhöhte Werte beeinträchtigen die Gesundheit. Während der gesamten Lebensdauer ist Cholesterin von Bedeutung für Aufbau, Reparatur und ungestörte Funktion des Gehirns. Störungen des Metabolismus im Gehirn zählen zu den ursächlichen Faktoren neurodegenerativer Erkrankungen. Der lange Zeit propagierte direkte kausale Zusammenhang zwischen hoher Cholesterinaufnahme z. B. aus Eiern bzw. hohem LDL-Blutspiegel und kardiovaskulären Erkrankungen konnte in wissenschaftlichen Studien nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden. Der steigende Einsatz von Statinen zur ungezielten Cholesterinsenkung ist somit nicht begründbar.



► **Abb. 1** © sakura/Adobe Stock

Cholesterin ist ein sehr bedeutender Baustein für verschiedene Membranstrukturen des Körpers sowie als Ausgangssubstanz für die Synthese von Steroidhormonen, Gallensäure und Vitamin D (einem Hormon!). Synthese, Transport innerhalb des Körpers und Metabolismus

werden durch zahlreiche Mechanismen reguliert. Die Cholesterinbalance ist sehr wichtig, um Funktionsstörungen und Krankheiten zu vermeiden. Der Cholesterinpool des Körpers speist sich aus der Aufnahme mit der Nahrung und der körpereigenen Biosynthese.

Aufnahme aus der Nahrung

Mit der Nahrung werden täglich ca. 300–400 mg Cholesterin aufgenommen. Aus den im Darmlumen vorliegenden Phospholipiden, Fettsäuren und Cholesterin werden mit Gallensäure Mizellen gebildet, die in die Enterozyten verlagert werden. Dort erfolgt die Veresterung durch ACAT2 (Acyl-CoA-Cholesterin-Acetyltransferase2) zu Cholesterinestern. Diese werden zusammen mit Triglyceriden in Chylomikronen über die Lymphbahnen und den Ductus Thoracicus ins Blut und weiter zur Leber transportiert.

Aufgrund ihres Cholesteringehalts von ca. 186 mg wurde der regelmäßige Konsum von Eiern über Jahrzehnte nicht empfohlen. Aktuelle Studien konnten allerdings keine kausalen Zusammenhänge zwischen dem Konsum von Ei und dem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen nachweisen.

Eier liefern viele wertvolle Nährstoffe

Eier enthalten zahlreiche wertvolle und gesundheitsfördernde Nährstoffe wie Eisen, Kalium, Kalzium, Magnesium, Zink und verschiedene Vitamine wie Vitamin A, B₁, B₂, B₃, B₆, B₁₂, Folsäure, Vitamin E, D und K. Das Protein aus Ei hat eine optimale Aminosäurezusammensetzung und enthält Antioxidanzien wie Phosvitin, Ovotransferrin und Ovalbumin, die z. B. die Lipidperoxidation von Cholesterin verhindern können. Eiweiß induziert einen hohen Sättigungseffekt. Neben Cholesterin finden sich im Ei auch weitere Lipide mit nachgewiesenen gesundheitsfördernden Effekten wie MUFAs (einfach ungesättigte Fettsäuren), PUFAs (mehrfach ungesättigte Fettsäuren), Phosphatidylcholine, Sphingomyelin und mit 147 mg pro Ei viel Cholin, welches essenziell für die fetale und neonatale Hirnentwicklung ist.

Weitere wertvolle Nährstoffe sind die Karotinoide: Lutein, Cryptoxanthin und Zeaxanthin, die mit erniedrigtem Risiko für Makuladegeneration, Katarakt und Arteriosklerose assoziiert werden. Täglicher Verzehr von Eiern kann bei bestimmten Personen (Hyperresponder) zu einem leichten Anstieg der Cholesterinspiegel führen. Allerdings steigen dabei sowohl LDL als auch HDL gleichermaßen an und die Ratio verändert sich nicht, sie wird eher günstiger. Regelmäßiger Verzehr von Ei führt zu Veränderung der LDL-Subfraktion hin zu großen und damit günstigeren Partikeln.

Vor allem die neueren Studien zeigen, dass der tägliche Verzehr von Eiern trotz ihres hohen Cholesteringehalts

das kardiovaskuläre Risiko nicht erhöht. Naturbelassene Eier (ohne Antibiotika- oder andere Rückstände) stellen wertvolle Lebensmittel dar. Insgesamt gibt es z. Z. keine überzeugenden wissenschaftlichen Studien, die den regelmäßigen Verzehr von Cholesterin ursächlich mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen verbinden können.

Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass die ω -3-Fettsäuren EPA (Eicosapentaensäure) und DHA (Docosahexaensäure) sowie auch Phosphatidylcholin und Sphingomyelin die intestinale Cholesterinaufnahme in dosisabhängiger Weise reduzieren.

Cholesterinbiosynthese

Der überwiegende Teil des im Körper benötigten Cholesterins, etwa 1–2 g pro Tag, wird von den Zellen selbst hergestellt. Da Cholesterin ein wesentlicher Bestandteil von Zellmembranen ist, ist auch jede Zelle zur Synthese in der Lage. Fluidität, Permeabilität und transmembranöse Signalübertragung sind in hohem Maße vom regelrechten Cholesteringehalt der Membran abhängig.

Die Cholesterinsynthese findet im ER (Endoplasmatisches Retikulum) der Zelle statt. Dabei wird aus 2 Acetatmolekülen zunächst Acetyl-CoA (über Thiolase) und daraus HMG-CoA (3-Hydroxy-3 Methylglutary-CoA) katalysiert durch HMG-CoA-Synthase. Die Umwandlung von HMG-CoA zu Mevalonsäure durch die HMG-CoA-Reduktase ist der limitierende Schritt in der Cholesterinsynthese. Hier setzen die Statine an, die über eine Hemmung der HMG-CoA-Reduktase die Synthese von Cholesterin und gleichzeitig auch die von Coenzym Q10 hemmen. Über Farnesylpyrophosphat, Squalen, 7-Dehydrocholesterin wird Cholesterin synthetisiert (► **Abb. 1**).

Cholesterinhomöostase

Es besteht eine enge wechselseitige Beziehung zwischen der intestinalen Cholesterinaufnahme, der Exkretion über Gallensäuren und der körpereigenen Synthese. Aufgrund der zahlreichen beteiligten Genaktivierungen und Proteinaktivitäten zeigt dieses aufeinander abgestimmte Regulationssystem eine hohe individuelle Variabilität. Der intrazelluläre Cholesteringehalt wird über Transkriptionsfaktoren der ER-Membran wie SREB (Sterol

► **Tab. 1** Cholesterin- und Nährstoffgehalt verschiedener Lebensmittel [1].

	2 Eier (100 g)	Butter (100 g)	Käse (100 g)	Rindfleisch (100 g)	Geflügel (100 g)
Cholesterin (mg)	372	214	107	99	75
Vitamin D (I. E.)	82	–	14	11	10
Tocopherole (mg)	0,6	–	–	–	–
Lutein/Zeaxanthin (μ g)	503	–	–	–	–

Regulatory Element binding Proteins) und LXR (Leber-X-Rezeptor) reguliert.

Wichtige Mechanismen sind:

- Physiologische Regulation der HMG-CoA-Reduktase**
 Die Regulation der HMG-CoA-Reduktase ist der bedeutendere Mechanismus. Er wird über Cholesterin im Rahmen einer Feedbackhemmung gesteuert. Bei hohen intrazellulären Cholesterinspiegeln wird der Sterolsensorbereich des SREB aktiviert und SREB im ER inaktiviert. Als Folge wird die HMG-CoA-Reduktase verstärkt abgebaut und die Cholesterinsynthese gehemmt.

Insulin stimuliert (über Reduktion von cAMP) und Glukagon inhibiert die HMG-CoA-Reduktase-Aktivität und damit die Cholesterinsynthese. Hohe Kohlenhydratzufuhr kann über diesen Mechanismus die Cholesterinspiegel erhöhen.

Auch verschiedene Cytochrom-p450-Enzyme sind an der Cholesterinregulation beteiligt. CYP7A1, auch Cholesterin-7- α -Hydroxylase genannt, ist das limitierende Enzym der Gallensäuresynthese und damit auch der hepatischen Cholesterinbalance. Funktionsstörungen dieses Enzyms führen zu erhöhten Cholesterinspiegeln, die sich nicht gut durch Statine beeinflussen lassen.

- Regulation der LDL-Rezeptoraktivität**

Der LDL-Rezeptor (LDLR) wird bei Bedarf im ER der Zelle synthetisiert und an die Zelloberfläche transportiert, um dort mit hoher Affinität an LDL zu binden. Der entstehende LDLR-LDL-Komplex wird in Vesikeln in die Zelle verlagert, wo die Vesikel verschmelzen und LDL freisetzen. Die intrazelluläre Cholesterinkonzentration reguliert die LDLR-Syntheserate.

- Rücktransport von Cholesterin**

Der Cholesterinrücktransport ist ein wesentlicher

Mechanismus für die zelluläre Cholesterinhomeostase. Dabei induzieren HDL-Partikel über ABCG1 (ATP-binding cassette transporter G1) die Freisetzung von Cholesterin aus Makrophagen und peripheren Zellen. Das von HDL aufgenommene Cholesterin wird zur Leber transportiert, über Scavengerrezeptor B1 aufgenommen, z. T. zu Gallensäure umgewandelt und an Glycin oder Taurin konjugiert über die Galle in den Darm ausgeschieden. AGEs (Advanced Glycation Endproducts) reduzieren die ABCG1-Transkription und hemmen so die Freisetzung von Cholesterin aus Makrophagen. Die daraus resultierende Cholesterinakkumulation in den Makrophagen steigert die Umwandlung zu Schaumzellen. Das bei Diabetikern erhöhte glykosylierte Albumin induziert die ROS-Bildung (Reactive Oxygen Species) und die Genexpression proinflammatorischer Mediatoren (► **Abb. 2**).

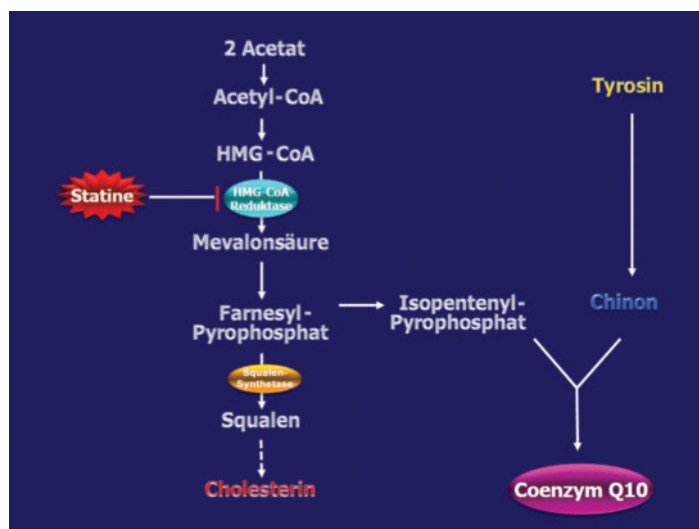
- Anpassung der Gallensäuresynthese und Cholesterinexkretion**

Das wichtigste Enzym der Gallensäuresynthese ist Cholesterin-7- α -Hydroxylase (CYP7A1). Durch Hemmung der Aktivität dieses Enzyms erfolgt eine Kontrolle der Gallensäuresynthese.

LDL-Fettsäuren-Beladung

Die atherogene Wirkung des LDL-Cholesterins wird wesentlich durch das Ausmaß der oxidativen oder nitrosativen Transformation bestimmt. Aber auch die Zusammensetzung der Fettsäuren im LDL-Partikel entscheidet über die Monozyten-Chemotaxis und die Adhäsionsaktivität – 2 wichtige Initialmechanismen der durch modifiziertes LDL ausgelösten Arteriosklerosevorgänge. Es konnte gezeigt werden, dass die diätetische Fettsäurezufuhr die Fettsäurezusammensetzung des LDL-Partikels bestimmt. Hohe Zufuhr von Linolsäure (mehrfach ungesättigte ω -6-Fettsäure) über die in der westlichen Diät stark konsumierten Pflanzenöle (Sonnenblumenöl, Weizenkeimöl) führt zu hohem Linolsäureanteil im LDL-Partikel, was mit stärkerer Oxidationsempfindlichkeit, erhöhtem oxidativen Stress, sowie vermehrter Monozyten-Chemotaxis und Adhäsionsvorgängen im Gefäßsystem verbunden ist. Eine höhere Zufuhr von Ölsäure (einfach ungesättigte ω -9-Fettsäure) wie in der Mittelmeerdiät führt zu vermehrtem Ölsäureanteil im LDL-Partikel und deutlich reduzierter Oxidationsempfindlichkeit, geringerem oxidativen Stress und weniger Chemotaxis und Adhäsion. Die vermehrte Aufnahme von Linolsäure aus gebräuchlichen Pflanzenölen fördert verschiedene Mechanismen der Arterioskleroseentstehung. Der erhöhte Konsum von Ölsäure aus Olivenöl wirkt eher protektiv.

Auch diese Erkenntnisse unterstreichen, dass nicht die im Blut gemessene Menge von Cholesterin, LDL oder HDL



► **Abb. 2** Cholesterinbiosynthese.

entscheidend ist, sondern die Beschaffenheit, Zusammensetzung und biochemische Aktivität dieser Partikel.

Auch die High Density Lipoproteine (HDL) stellen eine heterogene Gruppe von Lipoproteinen dar, die sich v. a. durch ihre jeweiligen Proteinkomponenten in ihrer Wirkung unterscheiden. Dabei zeigen nicht alle Varianten protektive Wirkungen wie hohe Cholesterinrücktransport-Kapazität und hohe antioxidative Protektion des LDL. Aus dieser Heterogenität resultieren auch die Erkenntnisse der letzten Jahre, dass höhere HDL-Werte nicht automatisch positiv und höhere LDL-Spiegel nicht automatisch negativ sind.

Steroidsynthese

Cholesterin ist die Ausgangssubstanz für die Synthese der wichtigen Steroidhormone wie Androgene, Östrogene, Progesteron, Glukokortikoide und Mineralkortikoide. Sie werden über das gemeinsame Vorläufersteroid Pregnenolon aus Cholesterin synthetisiert (►Abb. 3). Dabei wird eine Seitenkette mit 6 Kohlenstoffatomen durch das Enzym p450sccCYP11A1 entfernt.

Steroidhormonsynthetisierende Zellen haben einen erhöhten Bedarf an Cholesterin für:

- Zellmembransynthese
- transmembranösen Signaltransport
- mitochondriale Synthese von Pregnenolon, der Startsubstanz für die Steroidbiosynthese.

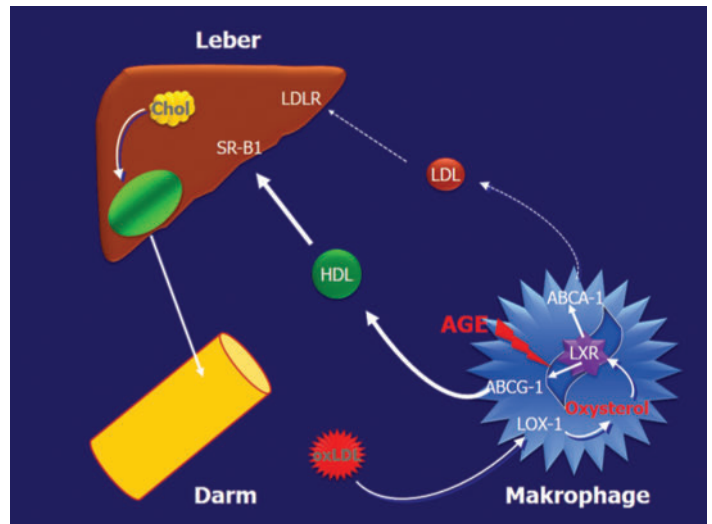
Steroidhormonproduzierende Zellen der Nebenniere, des Ovars und z. T. auch der Hoden decken ihren Cholesterinbedarf zu großen Teilen durch LDL-Aufnahme aus dem Blut

- über den LDL-Rezeptor – dies geschieht durch Endozytose des gesamten LDLR-LDL-Komplexes,
- durch eine LDL-Rezeptor-unabhängige Cholesterinaufnahme aus membranständigen LDL und HDL ohne gleichzeitige Aufnahme des Lipoproteinanteils

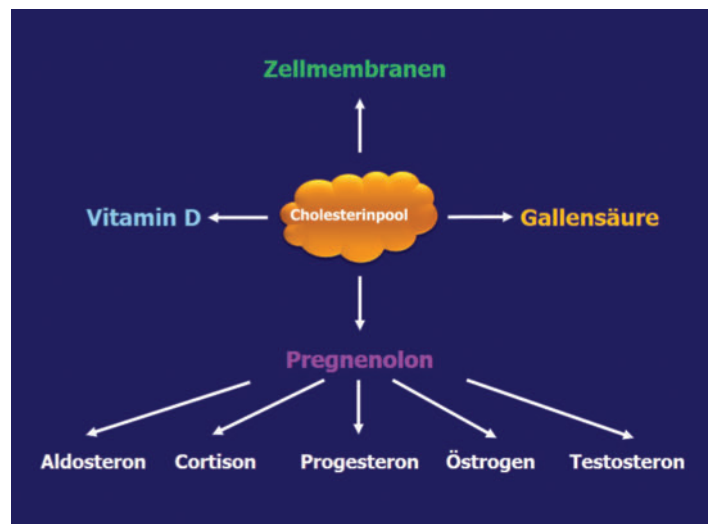
Daher kann eine starke Absenkung der Cholesterinblutspiegel sich negativ auf die Steroidhormonsynthese auswirken. Dies wird v. a. mit zunehmendem Alter der Betroffenen bedeutsam.

Cholesterinmetabolismus im Gehirn

Das Gehirn ist das Organ mit dem höchsten Cholesteringehalt. Ca. 25 % des gesamten Cholesterins finden sich hier, das sind etwa 15 mg/g Gehirn. Knapp 80 % davon finden sich in den Myelinscheiden, der Rest in den Membranen von Astrozyten und Neuronen und als wichtiger Baustein der Synapsen. Sowohl während der embryonalen Entwicklung, der kindlichen Reifung als auch während des gesamten weiteren Lebens ist Cholesterin von großer Bedeutung für den strukturellen Aufbau, die Reparatur, die Plastizität und die ungestörte Funktion des Gehirns.



►Abb. 3 Cholesterinrücktransport.



►Abb. 4 Cholesterin als Ausgangssubstanz für verschiedene Syntheseleistungen.

Mangel an Cholesterin im Gehirn stört die synaptische Vesikelbildung und die neuronale Signalübertragung und führt zu Degeneration neuronaler Strukturen. Störungen des Cholesterinmetabolismus im Gehirn sind wichtige Auslöser neurodegenerativer Erkrankungen wie Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson oder Huntington-Erkrankung.

Der Cholesterinmetabolismus im Gehirn ist durch die Blut-Hirn-Schranke von dem im übrigen Körper getrennt. Der größte Teil des Cholesterins im Gehirn wird während der strukturellen Entwicklung und Reifung zwischen der perinatalen Phase und dem jungen Erwachsenenalter, also in der Phase der Myelinisierung, synthetisiert und akkumuliert. Nach der Myelinisierungsphase sinkt der Cholesterinmetabolismus auf ein niedriges Niveau mit geringem Turnover. Die Halbwertszeit von Cholesterin beträgt im Gehirn 6 Monate bis zu 5 Jahre und in der Peripherie wenige Tage. Beim Erwachsenen sinkt die

Cholesterinsyntheserate in den Neuronen (nicht in den Gliazellen) im Vergleich zum Kind. Die Cholesterinversorgung der Neuronen erfolgt mit zunehmendem Lebensalter immer stärker durch das in Gliazellen synthetisierte Cholesterin und weniger über Eigensynthese. Überschüssiges Cholesterin wird entweder als Ester in Vesikeln intrazellulär gespeichert oder über die Peripherie ausgeschieden. Dies geschieht auf 2 Wegen:

- Nach Hydroxylierung durch die 24-Hydroxylase, die v. a. in Neuronen gebildet wird, zu 24-Hydroxycholesterin, kann dieses die Blut-Hirn-Schranke gut passieren und im HDL-Partikel über die Peripherie entsorgt werden. Dies ist der effizienteste Entsorgungsweg von überschüssigem Cholesterin aus dem Gehirn, der v. a. in Neuronen genutzt wird.
- Durch Verbindung mit ApoA1 in Lipoproteinen, die dann über LRP1 (LDL-Rezeptor related Protein 1) oder den Scavenger-Rezeptor B1 (werden beide am Endothel der Hirnarterien exprimiert) ausgeschieden werden.

Neuronale Zellen regulieren ihren Cholesteringehalt durch verschiedene, gut aufeinander abgestimmte Feedbackmechanismen. Ausgangspunkt ist die über membranständige SREBPs (Sterol Regulatory Element binding Proteins) regulierte Transkription von Genen für die Enkodierung der Enzyme für die Biosynthese von Cholesterin und Lipoproteinrezeptoren. Dadurch kann bei erhöhtem Bedarf der Cholesteringehalt erhöht oder ein Überschuss abtransportiert werden.

Das wichtigste Apolipoprotein im ZNS ist ApoE und nach der Leber ist das Gehirn das Organ mit dem zweithöchsten ApoE-Gehalt. ApoE ist wesentlich an der Cholesterinhomeostase im ZNS beteiligt. Es wird v. a. in Astrozyten und Oligodendrozyten und nicht in Neuronen gebildet und ist das wichtigste Cholesterintransportsystem zwischen den verschiedenen Hirnzellen, insb. von den Gliazellen zu den Neuronen. Die Übertragung von Cholesterin auf Lipoproteine erfolgt durch die ATP-binding cassette (ABC)-Transporter. Neben der Transportfunktion zeigt ApoE auch ausgeprägte neuroprotektive Effekte durch interzelluläre Signalvorgänge und kann so Zellen auch vor degenerativen Prozessen schützen.

Im Gehirn wurden zahlreiche LDL-Rezeptoren nachgewiesen. Liganden sind v. a. ApoE-Lipoproteine. LDLR (LDL-Rezeptor) und LRP1 (Lipoproteinrezeptor 1) sind die wichtigsten Rezeptoren, wobei LDLR bes. in Gliazellen und LRP1 v. a. in Neuronen vorkommt und die höchste Transportkapazität für ApoE zeigt.

Cholesterin und Neurodegeneration

Sowohl ein Cholesterinmangel als auch erhöhte Werte in den Zellen des ZNS können sich negativ auf die Struktur und Funktion des Gehirns auswirken und zu ursächlichen Faktoren neurodegenerativer Erkrankungen werden. Die

Konsequenzen eines Cholesterinmangels im Gehirn wurden in diesem Artikel bereits beschrieben.

Die bei Alzheimer beobachtete vermehrte Einlagerung von Cholesterin in den Zellmembranen der Neurone führt zu erhöhten Kalziumspiegeln im Zytosol und zum Zelluntergang. Bei Alzheimerpatienten liegt ApoE häufig als $\epsilon 4$ -Isoform vor. Diese zeichnet sich durch hohe Bindungsfähigkeit an Rezeptoren der Zelloberfläche aus, über die Cholesterin aufgenommen wird. ApoE $\epsilon 4$ kann die oxidative Umwandlung von Cholesterin induzieren und so auch oxidativen Stress und Inflammation erhöhen.

Die erhöhte Beladung der Zelle mit Cholesterin und seinen Oxidationsprodukten führt zu Neurodegeneration und Funktionsstörungen der Signalübertragung z. B. an den Synapsen. Verschiedene Studien zeigen bei Alzheimerpatienten auch einen Anstieg der peripheren Cholesterinspiegel. Daraus leitete sich die Empfehlung zum Einsatz von Statinen ab. In einigen Studien konnte bei Patienten, die Statine einnahmen, ein geringeres Risiko für Alzheimer gezeigt werden. Eine generelle Empfehlung zum Einsatz von Statinen bei Alzheimer und anderen neurodegenerativen Erkrankungen kann daraus allerdings nicht abgeleitet werden. So stellt sich die Situation beim Morbus Parkinson ganz anders dar. In der ARIC-Studie (15 792 Teilnehmer, 25 Jahre Follow Up) zeigte sich in der Gruppe mit höheren Cholesterinspiegeln ein geringeres Parkinsonrisiko als in der Gruppe mit niedrigeren Cholesterinspiegeln und Statineinnahme. Auch bei neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer und Parkinson handelt es sich um multifaktorielle Vorgänge, bei denen oxidativer Stress, Entzündung und möglicherweise auch Cholesterin eine Rolle spielen.

Der eindimensionale Ansatz, die Cholesterinsenkung als sinnvolle Methode und den Einsatz der Statine als Heilmittel für neurodegenerative Erkrankungen zu etablieren, ist unsinnig. Der starke Anstieg dieser Krankheiten in den Ländern, in denen die Statineinnahme seit vielen Jahren weit verbreitet ist und ständig steigt (USA, Europa) lässt diesen Ansatz nicht als sinnvoll erscheinen. Außerdem würden Statine beim Erwachsenen die Cholesterinsynthese nur in den Gliazellen hemmen, da die Neurone keine nennenswerte eigene Cholesterinsynthese besitzen. Der Mechanismus, der zu vermehrtem Cholesterineinbau in die Membranen der Neurone führt, ist nicht aufgeklärt. Es könnte sich durchaus auch um Reparaturversuche geschädigter Neurone handeln, wobei das vermehrte Cholesterin dann Folge und nicht Ursache der neuronalen Schädigung wäre.

Cholesterin und Arteriosklerose

Die Vorstellung, dass insb. erhöhte LDL-Blutspiegel ursächlich für die Arteriosklerose verantwortlich sind und daher die Senkung der LDL-Konzentration im Blut den entscheidenden Weg zur Reduktion von Arteriosklerose und

Herzinfarkt darstellt, hat sich in vielen, seriösen wissenschaftlichen Studien nicht bestätigt, dies gilt v. a. für die Statin-Metaanalysen aus 2005 (90000 Teilnehmer) und 2010 (65000 Teilnehmer). In allen Studien wurde eine zwar deutliche Reduktion der LDL-Blutspiegel erzielt, die absolute Risikoreduktion für Herzinfarkt lag allerdings nur bei 1 %.

Unterschiedliche Lipidfraktionen werden häufig mit unterschiedlicher Atherogenität verbunden. So gelten große LDL-Partikel als weniger atherogen. Auch das muss vor dem Hintergrund der Kausalität zwischen LDL, Arteriosklerose und Herzerkrankungen bewertet werden.

Auch für die oft angeschuldigten gesättigten Fette als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen fehlen bis heute die klaren, wissenschaftlichen Belege. So konnte eine Metaanalyse von 2015 keine ursächlichen Zusammenhänge zwischen dem Verzehr gesättigter Fette und erhöhtem Risiko für die Gesamtsterblichkeit, die kardiovaskuläre oder die cerebrovaskuläre Mortalität nachweisen.

Die Arteriosklerose muss heute als Kombination aus gestörtem Lipidtransport und oxidativen bzw. entzündlichen Prozessen im Gefäßsystem betrachtet werden. Eine besondere Bedeutung kommt dabei dem HDL-Cholesterin zu. HDL-Infusionen konnten beim Menschen die Rückbildung arteriosklerotischer Plaques bewirken. Es wurde berechnet, dass ein HDL-Anstieg um 1 mg/dl eine Reduktion des Herz-Kreislauf-Risikos um 2–3 % bewirkt. Ursächlich dafür ist v. a. der Abtransport von Cholesterin aus den Zellen der Peripherie. Wichtige Komponenten des Cholesterinrücktransports durch HDL sind neben dem HDL-Protein ApoA-1 die ATP-binding cassette transporter ABCA1 und ABCG1, die für die Ausschleusung von ca. 70 % des Cholesterins aus cholesterinbeladenen Makrophagen verantwortlich sind. In der Leber wird Cholesterin entweder direkt aus dem HDL-Partikel über den Scavengerrezeptor SRB1 intrazellulär aufgenommen oder indirekt über die Weitergabe als Ester an ApoB-haltige Lipoproteine mit anschließender intrazellulärer Aufnahme über den LDL-Rezeptor.

HDL-Partikel zeigen direkte antioxidative, antiinflammatorische und antithrombotische Wirkungen, die abhängig sind von den Proteinen, Enzymen und Lipiden des Lipoproteins. Paraoxonase 1 und Lipolactonase schützen z. B. HDL und auch LDL vor oxidativer Modulation. Eine veränderte Zusammensetzung der Proteine, Lipide und Enzyme kann zu gestörter Funktion des HDL-Partikels und so auch zu prooxidativen und proinflammatorischen Effekten führen. Dies wird u. a. bei Patienten mit Adipositas und Metabolischem Syndrom beobachtet. In verschiedenen Tier- und Zellstudien konnte gezeigt werden, dass Flavonoide antioxidative und antiinflammatorische Wirkung entfalten. Zahlreiche Studien zeigen positive Effekte von sekundären

Pflanzenstoffen bei oxidativem Stress oder Entzündung. In seiner Metaanalyse von 2013, bei der insgesamt 344 488 Studienteilnehmer berücksichtigt wurden, konnte Wang zeigen, dass der regelmäßige Verzehr von Polyphenolen das kardiovaskuläre Risiko dosisabhängig reduzieren konnte.

In verschiedenen placebokontrollierten Studien konnten durch die Einnahme von Anthozyanen (320 mg) deutliche Effekte gezeigt werden:

- Erhöhung des HDL-Serumspiegels um 10–20 %
- Erhöhung der HDL-Paraoxonase-Aktivität um 22 %
- Erhöhung der antioxidativen Kapazität von HDL um 21 %

Die in den Studien eingesetzte Menge an Anthozyanen ist mit 320 mg/d deutlich höher als die durchschnittliche tägliche Aufnahme von 4–5 mg/d mit der Nahrung. Letztere lässt sich aber gezielt steigern. 210 g Blaubeeren enthalten 360 mg Anthozyane.

Fazit

Cholesterin ist ein lebenswichtiger Baustein und Ausgangspunkt vielfältiger Syntheseleistungen. Die ausreichende Versorgung der Zellen wird auf vielfältige Weise vom Körper sichergestellt. Dass diese wertvolle Substanz zum Risikofaktor erklärt wurde, ist nicht nachvollziehbar und konnte durch seriöse Studien auch nie ausreichend belegt werden. Der weltweit steigende Einsatz von Statinen zur Cholesterinsenkung kann aus wissenschaftlicher Sicht nicht begründet werden.

Über den Autor



Dr. Hans-Peter Friedrichsen ist in privatärztlicher Praxis in Freiburg niedergelassen mit den Schwerpunkten Orthomolekularmedizin und Prävention. Er ist fachlicher Leiter der Medizinischen Woche Baden-Baden, Begründer und Herausgeber der Zeitschrift für Orthomolekulare Medizin, Initiator und Gründungsvorstand des Deutschen Berufsverbandes der Umweltmediziner. Seit 1985 ist er als Dozent und Kursleiter in der ärztlichen Weiterbildung mit den Schwerpunkten Orthomolekularmedizin, Naturheilverfahren, Prävention und Umweltmedizin sowie als Autor tätig.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Hans-Peter Friedrichsen
Schönbergstr. 11a
79291 Merdingen

Literatur

- [1] USDA. United States Department of Agriculture. National Nutrient Database for Standard Reference. Release 1 April 2018

- [2] McNamara DJ. The Fifty Year Rehabilitation of the Egg. *Nutrients* 2015; 7: 8716–8722
- [3] Zeisel SH, Niculescu MD. Perinatal choline influences brain structure and function. *Nutr Rev* 2006; 64: 197–203
- [4] Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med* 1971; 74: 1–12
- [5] Dawber TR, Nickerson RJ, Brand FN, Pool J. Eggs, serum cholesterol, and coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 617–625
- [6] Bechthold A, Boeing H, Schwedhelm C et al. Food groups and risk of coronary heart disease, stroke and heart failure: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017; 1–20
- [7] Kritchevsky SB. A review of scientific research and recommendations regarding eggs. *J Am Coll Nutr* 2004; 23 (Suppl. 6): 596S–600S
- [8] Xu L, Lam TH, Jiang CQ et al. Egg consumption and the risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: Guangzhou Biobank Cohort Study and meta-analyses. *Eur J Nutr* 2018; doi: 10.1007/s00394-018-1692-3. [Epub ahead of print]
- [9] Terasaka N, Wang N, Yvan-Charvet L, Tall AR. High-density lipoprotein protects macrophages from oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis by promoting efflux of 7-ketocholesterol via ABCG1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 15093–15098
- [10] Alphonse PA, Jones PJ. Revisiting Human Cholesterol Synthesis and Absorption: The Reciprocity Paradigm and its Key Regulators. *Lipids* 2016; 51: 519–536
- [11] Brown MS, Radhakrishnan A, Goldstein JL. Retrospective on Cholesterol Homeostasis: The Central Role of Scap. *Annu Rev Biochem* 2018, 87: 1.1–1.25
- [12] Berger S, Raman G, Vishwanathan R et al. Dietary cholesterol and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2015; 102: 276–294
- [13] Sharpe LJ, Brown AJ. Controlling cholesterol synthesis beyond 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMGCR). *J Biol Chem* 2013; 288: 18707–18715
- [14] Quintão E, Grundy SM, Ahrens EH Jr. Effects of dietary cholesterol on the regulation of total body cholesterol in man. *J Lipid Res* 1971; 12: 233–247
- [15] Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 431–438
- [16] Tsimikas S et al. LDL isolated from Greek subjects on a typical diet or from American subjects on an oleate-supplemented diet induces less monocyte chemotaxis and adhesion when exposed to oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 122–130
- [17] Turpeinen AM. A high linoleic acid diet increases oxidative stress in vivo and affects nitric oxide metabolism in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1998; 59(3): 229–233
- [18] Payne AH, Hales DB. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocr Rev* 2004; 25: 947–970
- [19] Azhar S, Reaven E. Scavenger receptor class BI and selective cholesterylester uptake: partners in the regulation of steroidogenesis. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 195:1–26
- [20] Mellon SH, Vaudry H. Biosynthesis of neurosteroids and regulation of their synthesis. *Int Rev Neurobiol* 2001; 46: 33–78
- [21] Björkhem I, Meaney S, Fogelman AM. Brain cholesterol: long secret life behind a barrier. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 806–815
- [22] Goritz C, Mauch DH, Pfrieger FW. Multiple mechanisms mediate cholesterol-induced synaptogenesis in a CNS neuron. *Mol Cell Neurosci* 2005; 29: 190–201
- [23] Linetti A, Fratangeli A, Taverna E et al. Cholesterol reduction impairs exocytosis of synaptic vesicles. *J Cell Sci* 2010; 123: 595–605
- [24] Dietschy JM, Turley SD. Cholesterol metabolism in the central nervous system during early development and in the mature animal. *J Lipid Res* 2004; 45: 1375–1397
- [25] Pfenninger KH. Plasma membrane expansion: a neuron's Herculean task. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10: 251–261
- [26] Quan G, Xie C, Dietschy JM, Turley SD. Ontogenesis and regulation of cholesterol metabolism in the central nervous system of the mouse. *Brain Res Dev Brain Res* 2003; 146: 87–98
- [27] Morell P, Jurevics H. Origin of cholesterol in myelin. *Neurochemical Research* 1996; 21: 463–470
- [28] Saher G, Brügger B, Lappe-Siefke C et al. High cholesterol level is essential for myelin membrane growth. *Nature Neuroscience* 2005; 8: 468–475
- [29] Panzenboeck U, Balazs Z, Sovic A et al. ABCA1 and scavenger receptor class B, type I, are modulators of reverse sterol transport at an in vitro blood – brain barrier constituted of porcine brain capillary endothelial cells. *J Biol Chem* 2002; 277: 42781–42789
- [30] Numakawa T, Suzuki S, Kumamaru E et al. BDNF function and intracellular signaling in neurons. *Histol Histopathol* 2010; 25: 237–258
- [31] Björkhem I, Heverin M, Leoni V et al. Oxysterols and Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 2006; 114: 43–49
- [32] Lahiri DK. Apolipoprotein E as a target for developing new therapeutics for Alzheimer's disease based on studies from protein, RNA, and regulatory region of the gene. *J Mol Neurosci* 2004; 23: 225–233
- [33] Block RC, Dorsey ER, Beck CA et al. Altered cholesterol and fatty acid metabolism in Huntington disease. *J Clin Lipidol* 2010; 4: 17–23
- [34] Di Paolo G, Kim TW. Linking lipids to Alzheimer's disease: cholesterol and beyond. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12: 284–296
- [35] Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993; 261: 921–923
- [36] Schmechel DE, Saunders AM, Strittmatter WJ et al. Increased amyloid β -peptide deposition in cerebral cortex as a consequence of apolipoprotein E genotype in late-onset Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90: 9649–9653
- [37] Xiong H, Callaghan D, Jones A et al. Cholesterol retention in Alzheimer's brain is responsible for high beta- and gamma-secretase activities and A-beta production. *Neurobiol Dis* 2008, 29: 422–437
- [38] Cutler RG, Kelly J, Storie K et al. Involvement of oxidative stress-induced abnormalities in ceramide and cholesterol metabolism in brain aging and Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 2070–2075
- [39] Yu E, Hu FB. Dairy Products, Dairy Fatty Acids, and the Prevention of Cardiometabolic Disease: A Review of Recent Evidence. *Curr Atheroscler Rep* 2018; 20: 24
- [40] Wu JH, Zheng M, Catterall E et al. Contribution of Trans-Fatty Acid Intake to Coronary Heart Disease Burden in Australia: A Modelling Study. *Nutrients* 2017; 9: 77
- [41] Parthasarathy S, Raghavamenon A, Garelnabi MO, Santanam N. Oxidized low-density lipoprotein. *Methods Mol Biol* 2010; 610: 403–417