

Cholesterin – Zur Physiologie, Pathophysiologie und Klinik

Springer

Berlin

Heidelberg

New York

Barcelona

Budapest

Hongkong

London

Mailand

Paris

Santa Clara

Singapur

Tokio

Hans-Jürgen Holtmeier

CHOLESTERIN

Zur Physiologie, Pathophysiologie
und Klinik

Mit 72 Abbildungen
und 105 Tabellen



Springer

Prof. Dr. med. H.-J. HOLTMEIER

Prof. (Innere Medizin) der Universität Freiburg i. Br.
ehem. Prof. und Leiter der Abteilung Ernährungsphysiologie
der Universität Hohenheim (Stuttgart)
Facharzt für Innere Medizin

70839 Gerlingen

ISBN-13: 978-3-540-60671-0
DOI: 10.1007/978-3-642-61104-9

e-ISBN-13: 978-3-642-61104-9

Die Deutsche Bibliothek – CIP-Einheitsaufnahme

Holtmeier, Hans-Jürgen: Cholesterin – zur Physiologie, Pathophysiologie und Klinik: Mit 105 Tabellen/Hans-Jürgen Holtmeier – Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1996
ISBN-13: 978-3-540-60671-0

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1996

Reprint of the original edition 1996

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Umschlaggestaltung: Springer-Verlag, Design & Production
Satz: K + V Fotosatz, Beerfelden

Vorwort

Anlässlich der *Verleihung des Nobelpreises* 1985 an Michael Brown und Joseph Goldstein wurde im Nobel-Vortrag gesagt:

Cholesterin ist das am höchsten ausgezeichnete kleine Molekül in der Biologie. Dreizehn Nobelpreise wurden an Forscher vergeben, die einen großen Teil ihres Lebenswerks dem Cholesterin gewidmet haben. Seit es 1784 zum erstenmal aus Gallensteinen isoliert wurde, übt Cholesterin eine fast hypnotische Faszination auf Forscher unterschiedlichster naturwissenschaftlicher und medizinischer Disziplinen aus . . .

Jeder, der sich mit dieser Materie befaßt hat, wird diesen Satz bestätigen können. Die vorliegende Schrift will kein umfassendes Lehrbuch über Cholesterin sein, ein Stoff der in zahlreiche Wissenschaftsgebiete, beginnend von der Biochemie über die Physiologie und Pathophysiologie bis hin in die medizinische Klinik hineinreicht. Bei der Beschreibung der biochemischen, physiologischen und klinischen Aspekte sollen nur die wesentlichen, für das Verständnis der Zusammenhänge wichtigen Forschungsergebnisse berücksichtigt werden. Die Tatsache, daß sich die Forschung über Cholesterin auf so viele Wissenschaftsgebiete ausdehnt, macht es dem praktizierenden Arzt so schwierig, die vielfältige Bedeutung von Cholesterin richtig einzuschätzen. Möge diese Schrift dazu beitragen, solche Umstände etwas aufzuhellen.

Cholesterin ist kein „Schadstoff“, wie dies heute viele Menschen zu glauben scheinen, sondern eine der wichtigsten Substanzen im Stoffwechsel von Mensch und Tier. Der Marburger Pathologe *Beneke* hat ihn bereits 1866 als die *Ursubstanz allen menschlichen und tierischen Lebens* bezeichnet. Ich möchte mit der vorliegenden Schrift versuchen, einige Irrtümer abzubauen, die sich in den letzten Jahren verbreitet und vielen Menschen eine geradezu panische Angst vor dem Tod an Herzkranzgefäßversagen und vor dem „Giftstoff“ Cholesterin eingejagt haben. In der Tat ist die Angst ungerechtfertigt, denn die tödlichen Herzinfarkte sind in Deutschland drastisch rückläufig. Die Sterbefälle gingen bei den 45–50jährigen Männern von 1972–1994 um 61,5% zurück. Das Statistische Bundesamt¹ Wiesbaden signalisierte die allgemeine Wende am

¹ s. Abb. 11.1

8. Mai 1978 mit den Worten:

„1977 erstmals weniger Herzinfarktote“

Ich möchte zugleich dem Wunsch nachkommen, meine fachliche Meinung als langjähriges Mitglied der Sachverständigenkommission der Transparenzkommission am ehemaligen Bundesgesundheitsamt in Berlin (in Fragen für Fettstoffwechselstörungen) in Anlehnung an meinen dort 1992 gehaltenen Vortrag in ausführlicher Buchform festzuhalten.

Dieses Buch, hinter dem über 20 Jahre wissenschaftliche Arbeit steckt, stimmt in einigen Punkten nicht mit der derzeitigen *Ansicht* über die *Rolle* des Cholesterins im Stoffwechsel und für Krankheiten überein. Ich möchte einen Satz zitieren, den der verstorbene Petr Skrabanek 1994 einem seiner Aufsätze voraussageschickt hat:

Fast all unser Wissen verdanken wir nicht denjenigen, die zugestimmt haben, sondern denjenigen, die anderer Meinung waren.

(Charles Caleb Colton)

Möge das Buch freundlich von der Umwelt aufgenommen werden und seinen Weg gehen.

Norderney, 1996

H.-J. Holtmeier

Inhaltsverzeichnis

Einführung	1
1 Biochemie und Physiologie des Cholesterinstoffwechsels	11
Das Steranringssystem	11
Die Steroide	11
Die Sterine	14
– Cholesterin (Cholesterol)	14
– Ergosterin	14
– Gallensäuren	15
– Nebennierenrinden- und Keimdrüsenhormone	16
Zur Entdeckung von Cholesterin	16
Zur Biosynthese des Cholesterins	17
– Zur Rolle der HMG-CoA-Reduktase	19
Unerschöpfliche Reserven für die endogene Cholesterinsynthese	20
Die nichtsteroidalen Isoprenoide	23
Bedeutung von Cholesterin im Organismus	24
Verteilung von Cholesterin im Organismus	33
Stoffwechselwege des Cholesterins	34
Cholesterinverluste sind höher als die Zufuhr	35
– Unbeschränkte Ausscheidungsmöglichkeit für überschüssiges Cholesterin	35
Der Weg des Cholesterins im Organismus	35
– Die rezeptorvermittelte Endozytose	38
2 Die Lipoproteine	39
Chylomikronen	40
VLDL und IDL	43
LDL	43
HDL	44
Aufgaben der Lipoproteine	45
3 Cholesterin und Athero- bzw. Arteriosklerose	47
Die Arteriosklerose hat multifaktorielle Ursachen	47
Die Atherosklerose hat verschiedene Erscheinungsbilder	47

Erscheinungsbild der „gewöhnlichen“ Atherosklerose und der genetisch bedingten Hypercholesterinämie	48
– Die familiäre Hypercholesterinämie liefert keine Erklärung für die gewöhnliche Atherosklerose	55
Cholesterin und Atherosklerose	55
– Tierexperimente	58
– Die experimentelle Kaninchenatherosklerose	58
Zur menschlichen Atherosklerose	61
– Die Verletzungstheorie	61
– Ist eine Regression der Arteriosklerose möglich?	64
Die klassischen Risikofaktoren der Atherosklerose	67
Autoxidation, Antioxidantien und Immunabwehr	69
– Autoxidation und Antioxidantien	69
– Oxidierte Sterole und Atherogenese	70
– Oxidierte Sterole und Membranen	71
– Oxidiertes Nahrungscholesterin	73
– Zur chemischen Umwandlung oxidierteter Sterole im Magen- und Darmtrakt	74
– Biologische Oxidation und Reduktion	74
– Modifizierte Lipoproteine und Atherogenese	76
Gefahren der Überdosierung von essentiellen Fettsäuren	77
Aufbau und Funktion der Zellmembran	78
Einfluß von Fettsäuren auf die Immunabwehr	80
Cholesterin und Immunabwehr	81
4 Krankheiten des Cholesterinstoffwechsels	83
Krankheiten durch LDL-Rezeptorendefekte	83
– Vorgeburtliche Cholesterinablagerungen sprechen gegen eine gewöhnliche Atherosklerose	85
Zur Gentherapie des LDL-Rezeptordefektes	93
Krankheiten des Enzymstoffwechsels	97
– Die Mevalonazidurie	97
– Vergleichbare Wirkungen unter der Mevalonazidurie und CSE-Hemmstoffen	98
– CSE-Hemmstoffe greifen nicht am Cholesterin an	105
– Nebenwirkungen der CSE-Hemmstoffe	105
– Die Mevalonsäurebestimmung im Urin ist ein sicheres Indiz für die Hypercholesterinämie	107
Zur therapeutischen Wirkung von CSE-Hemmstoffen	107
Der Einfluß von Lipidsenkern auf die Myokardinfarktsterblichkeit in Deutschland (1979–1992)	112
Einzelheiten zu lipidsenkenden Medikamenten und Studien ..	116

5 Cholesterin, Infektionskrankheiten und Krebs	117
Erniedrigte Serumcholesterinspiegel bei Krebs und Infektionskrankheiten	117
Intravenöse Cholesterininjektionen	119
6 Die Bedeutung des enterohepatischen Kreislaufes	121
Die Gallenblase	121
Gallenblase als Ausscheidungsorgan für überschüssiges Cholesterin	122
Cholesterinausscheidung über die Galle	126
Der Cholesterinumsatz	128
Resorption im enterohepatischen Kreislauf	128
Diskussion über die Cholesterinresorption	130
7 Das Nahrungscholesterin	133
Nahrungscholesterin ist „nicht essentiell“	133
Das Angebot an Nahrungscholesterin	134
Es gibt keinen isolierten Nahrungscholesterinentzug	138
Kann Nahrungscholesterin den Serumspiegel beeinflussen? ..	140
Warum eine cholesterinarme Diät nicht wirkt	141
Die regulierende Rolle des Schlüsselenzyms (HMG-CoA-Reduktase)	144
8 Der Plasmacholesterinspiegel	147
Die Aufrechterhaltung von Normalbereichen im Blutserum .	147
Viele Faktoren beeinflussen den Serumcholesterinspiegel	148
Serumcholesterin als Symptom	149
Streß erhöht den Cholesterinspiegel	151
Ab wann liegt eine Hyperlipidproteinämie vor?	152
Anstieg des Serumcholesterins aber Rückgang der Koronarmortalität	166
Weltweit unterschiedliche Höhe des Serumcholesterinspiegels	169
– Normalverteilungen Gesunder lassen sich nicht aus Krankensbefunden ableiten	170
Die Gauß'sche Verteilung gilt nur mit Einschränkungen	170
– Fraglicher Grenzwert von 200mg%	170
Ist das Herzinfarkttrisiko bei hohem Cholesterinspiegel höher?	172
Lagern Schaumzellen Cholesterin in den Arterien ab und führen zum Herzinfarkt?	173
9 Zur Normalverteilung des Serumcholesterinspiegels	175

10 Cholesterin: Wandel von Krankheiten und Todesursachen ...	177
Wieviele Menschen leben in den verschiedenen Altersklassen?	179
– Obergrenze der Lebensfähigkeit des Menschen	180
– Zwei Hauptsterbeursachen	181
– Entwicklung der Sterbeziffern	183
– Zusammenfassung	184
Rückläufige Risikokrankheiten	185
Rückläufige Gesamtsterblichkeit: Indiz für Rückgang an Risikokrankheiten für die Atherosklerose	185
11 Starker Rückgang der Herzinfarktsterblichkeit in Westdeutschland	197
Statistisches Bundesamt:	
„1977 erstmals weniger Herzinfarkt-tote“	197
– Die „Wende“ beginnt 1977/1979	197
– Einige Wissenschaftler bewerten den Rückgang der Herzinfarkt-mortalität unzureichend	201
– Die starke Anhäufung von Sterbefällen im Greisenalter kann die rückläufige Tendenz in den jüngeren Altersgruppen „verdecken“	204
– Zusammenfassung	208
12 Was versteht die ICD-Systematik unter „Koronartod“ (KHK)?	219
Was ist eine koronare Herzkrankheit?	221
Zur Geschichte der ICD-Systematik	221
Welchen Anteil nehmen die Sterbefälle an „akutem Myokardinfarkt“ innerhalb der Gruppe der „ischämischen Herzkrankheiten“ ein?	226
Was versteht die ICD-Systematik unter einer „koronaren Herzkrankheit“?	234
Krankheiten, die zur ICD-Systematik „ischämische Herzkrankheiten“ gehören (ICD-Nr. 410–414)	235
Verschiedene Möglichkeiten, Sterbestatistiken zu beurteilen ..	236
– Die standardisierten Sterbeziffern	236
– Bewertung einer Statistik nach der Gesamtzahl Verstorbenen	237
– Berechnung standardisierter Sterbeziffern	238
– Zusammenfassung	238
13 Zum Rückgang der „Koronarmortalität“ in den USA	241
Cholesterinverzehr und und ‚kardiovaskuläre‘ Sterbefälle in den USA	241

Irrtümliche Vergleiche mit ungeeigneten Sterberegistern	245
– „Cardiovascular Disease“ und „Ischemic Heart Disease“	247
Koronarmortalität und Nahrungsverzehr in den USA	267
Änderung der Ernährung in den USA von 1945–1977	272
14 Warum geht die Myokardinfarktsterblichkeit zurück?	277
„Erfolge haben viele Väter“	277
Klassische Risikofaktoren für die Koronarsklerose	278
Risikokrankheit „Diabetes mellitus“	282
– Diabetes mellitus von 1932–1972	284
– Diabetes mellitus von 1973–1993	285
– Zusammenfassung	287
Vorkommen von Diabetes mellitus in der Welt	289
Risikofaktor Hypertonie	298
– Zur Rolle der Hypertonie als Risikofaktor	300
Risikofaktor Nikotinabusus	307
– Zusammenfassung	309
15 Rückgang von Risikokrankheiten und -faktoren	
in 2 Weltkriegen	315
Die HMG-CoA-Reduktase steuert den Cholesterinspiegel auch unter Hungerzuständen	315
Verschlechterung der Ernährung im Weltkrieg	316
Schwächung des Immunsystems unter Hungerzuständen	317
Erbabhängige Krankheiten „ruhten“ in Hungerzeiten	322
Statistiken reagieren träge	323
Risikofaktoren sind unterschiedlich zu bewerten	323
Die Erbanlagen sind wichtig	324
– Unterschiedliche Erblasten in den Völkern der Welt	324
– Wer die richtigen Gene hat	325
Multifaktorielle Ursachen in der Entstehung der Atherosklerose	325
Man darf nicht nur den Cholesterinstoffwechsel sehen	326
Gesunde Ernährung	327
Cholesterin, Beweisführung und Korrelation	327
Simvastatin- (1994) und Pravastatinstudie 1995	333
16 Cholesterin und Interventionsstudien	335
Studien mit multiplen und einzelnen Risikofaktoren	335
– Zur Framingham-Studie	338
– Interventionsstudien mit multiplen Risikofaktoren	339
– Interventionsstudien mit einzelnen Risikofaktoren	339
Verschiedene Interventionsstudien	341

– Die LRC-Studie	342
– Studien zur Primär- und Sekundärprävention	343
– Gesamtbewertung der Interventionsstudien nach Ravnskov (1992)	344
– Interventionsstudien bei vorhandener Stenose der Koronargefäße	344
Studien mit CSE-Hemmstoffen	345
– Allgemeines	345
– Zu den Simvastatin-Studien	350
– Es kommt auch auf die statistische Darstellung an	354
– Verhalten der Frauen	357
Wurden die Endprodukte des „Mevalonsäureweges“ untersucht?	360
– Zusammenfassung	361
Tabellenanhang	363
Literatur	437
Sachverzeichnis	455