



Antihyperlipidämische Medikamente – Teil I

Prof. Gerald Schwank

Institut für Pharmakologie und Toxikologie

Universität Zürich

HS-2024

Übersicht

Nach der Vorlesung sollten Sie folgende Fragen beantworten können:

- Wie ist der Cholesterinstoffwechsel reguliert? Wie werden Fettstoffe im Blut transportiert und im Gewebe aufgenommen?
- Was sind Lipoproteine? Wie unterscheiden sich LDL und HDL in der Zusammensetzung und Funktion?
- Welche Ursachen für Hypercholesterolemie gibt es?
- Welche verschiedenen Klassen von Lipidsenkern gibt es? Wie ist deren Wirkungsweise?
- Welche Therapien könnten in der Zukunft Hypercholesterolemie permanent heilen?

Lipide des Blutplasmas

■ Tab. 24.1 Konzentrationsbereiche der im Serum von Gesunden vorkommenden Lipide

Lipid	Konzentrationsbereich	
	(mg/100 ml)	(mmol/l)
Triacylglycerine	50–200	0,6–2,4
Phosphoglyceride	160–250	2,2–3,4
Cholesterin (frei + verestert)	150–220	3,9–6,2
Nichtveresterte Fettsäuren	14–22	0,5–0,8

Lipoproteine

- Da bei Lipiden die hydrophoben Eigenschaften überwiegen ist ihr Transport im wässrigen Medium, dem Blutplasma, schwierig. Daher sind Transportvesikel notwendig.
 - Für nicht veresterten Fettsäuren steht als Transportvehikel das Serumalbumin zur Verfügung.
 - Alle anderen Lipide des Plasmas müssen durch Bindung an spezifische Transportproteine in Form der Lipoproteine transportiert werden.
- Lipoproteine bestehen aus Cholesterin, Triglyzeriden, Phospholipiden und Apolipoproteinen. Sie werden nach ihrer Dichte benannt.

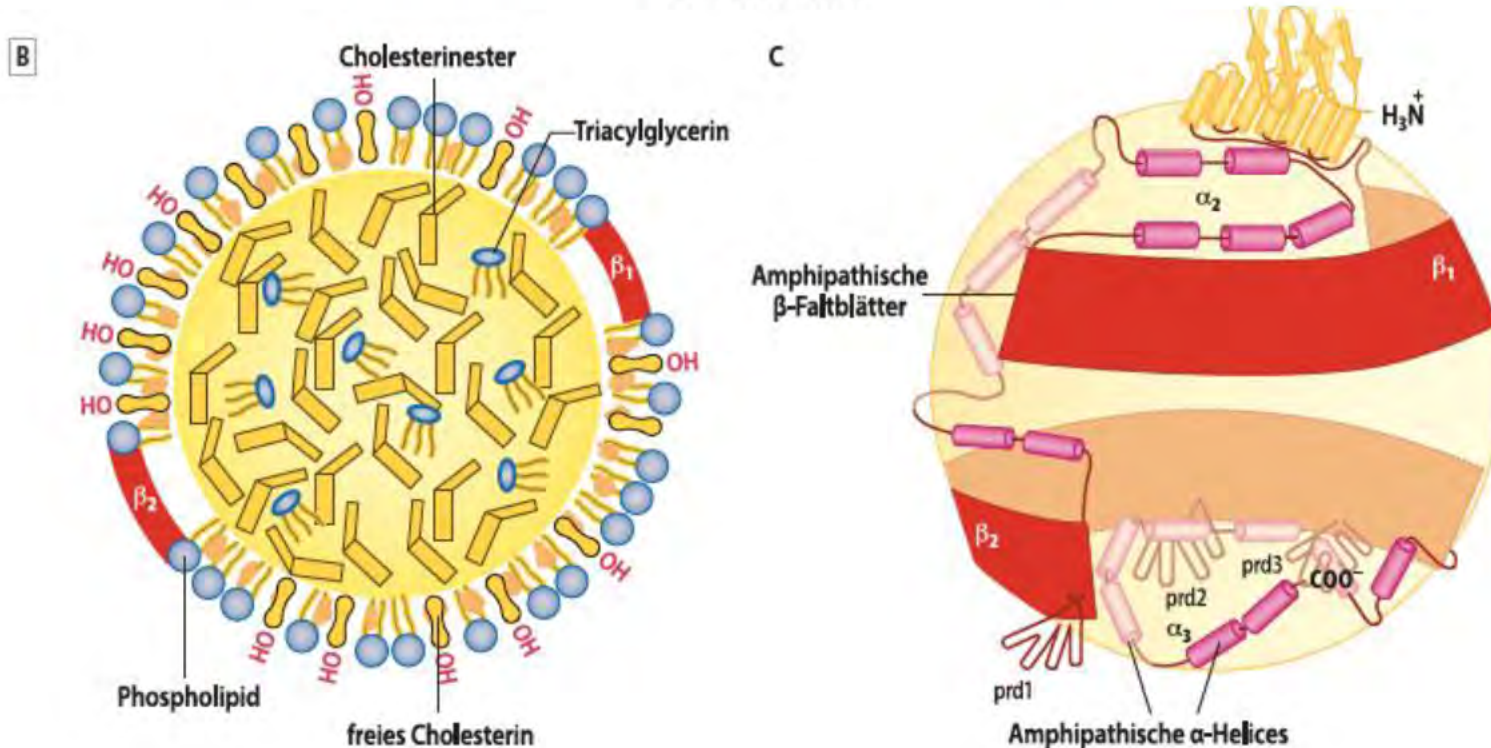
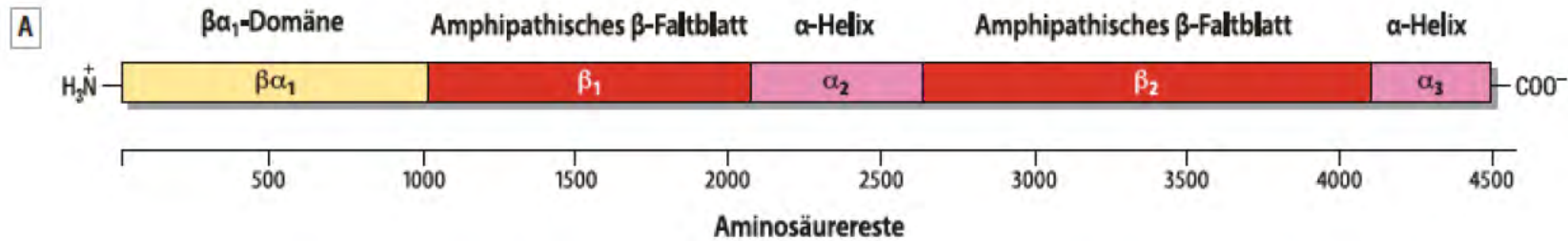
Einteilung der Lipoproteine

■ Tab. 24.2 Physikalische Eigenschaften, chemische Zusammensetzung und Haupt-Apolipoproteine der verschiedenen Lipoproteinklassen

	Chylomikronen	VLDL	LDL	HDL
Dichte (g/ml)	0,93	0,93–1,006	1,019–1,063	1,063–1,21
Durchmesser (nm)	75–1200	30–80	18–25	5–12
Triacylglycerine (%)	86	55	6	4
Cholesterin und Cholesterinester (%)	5	19	50	19
Phospholipide (%)	7	18	22	34
Apolipoproteine (%) davon	2	8	22	42
Apo A I	+	–	–	+
Apo A II	–	–	–	+
Apo A IV	+	–	–	+
Apo A V	–	+	–	+
*Apo B ₄₈	+ (48 %)	–	–	–
*Apo B ₁₀₀	–	+ (25 %)	+ (95 %)	–
Apo C I	(+)	+	–	+
Apo C II	+	+	–	+
Apo C III	+	+	–	+
Apo D	–	–	–	+
Apo E	+	+	+	+
Apo M	–	+	–	+

Aufbau eines LDL Lipoproteins

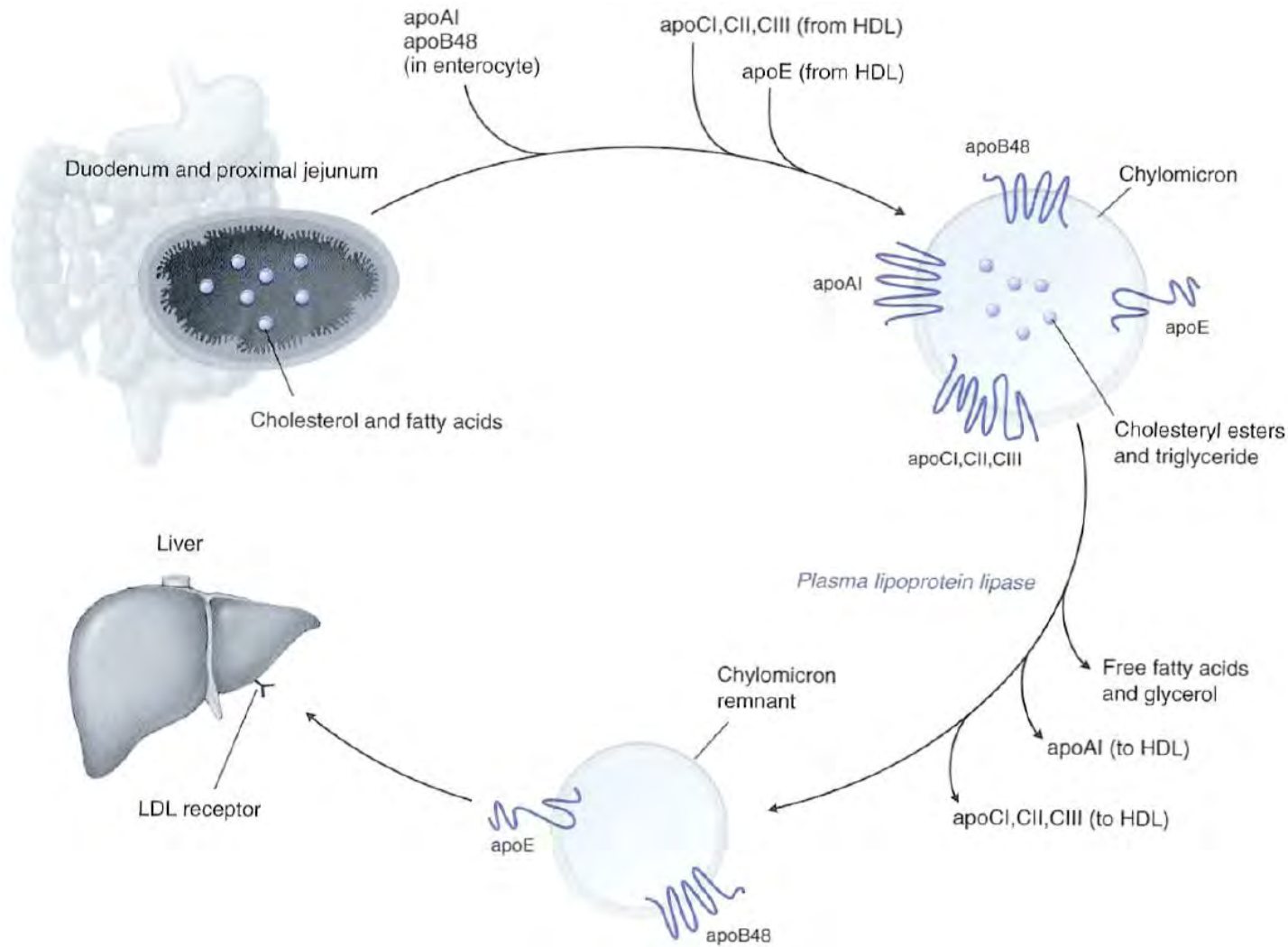
Domänen des Apolipoproteins B100 (Apo B100).



Funktion und Umsatz einzelner Lipoproteine

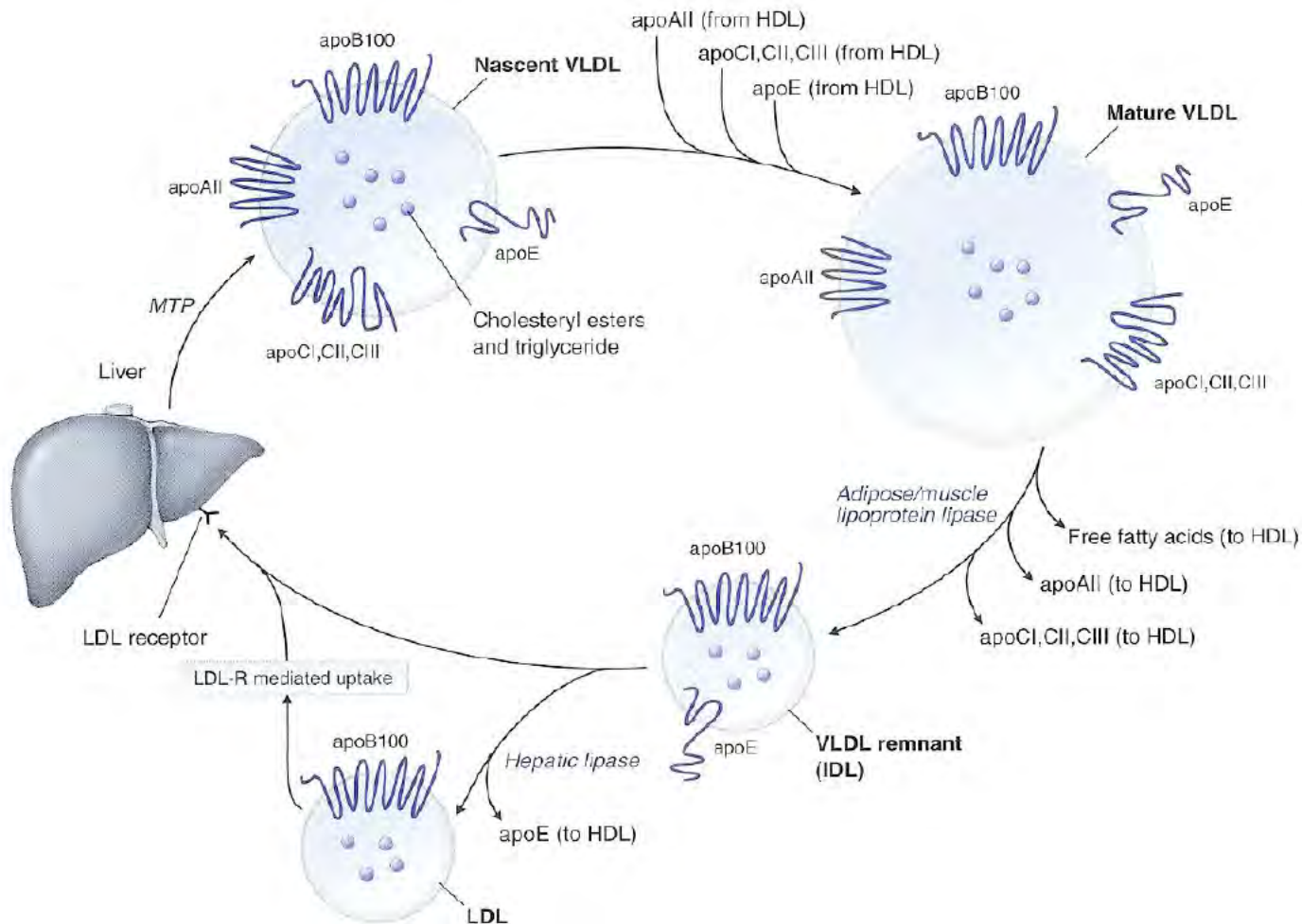
- Chylomikronen und VLDL sind die besonders Triacylglycerinreichen Lipoproteine. Die ersteren sind für den Transport von mit der Nahrung aufgenommenen Triacylglycerinen, die letzteren für den Transport der in der Leber aus endogenen Quellen synthetisierten Triacylglycerine verantwortlich.
- LDL entsteht hauptsächlich aus VLDL durch Abspaltung von freien Fettsäuren
- Transportiert Cholesterin zwischen Organen und zur Leber

Chylomikronen: Fett Transport in die Leber



Chylomikronen entstehen in den Mucosazellen der duodenalen Schleimhaut:
Zuerst entstehen unreife Chylomikronen wenn Phospholipide mit dem Apolipoprotein B48 assoziieren.
Die Reifung von Chylomikronen erfolgt durch Aufnahme von Lipiden wie Cholesterin, Triacylglycerin und Phosphoglyceride sowie weiteren Apolipoproteinen.

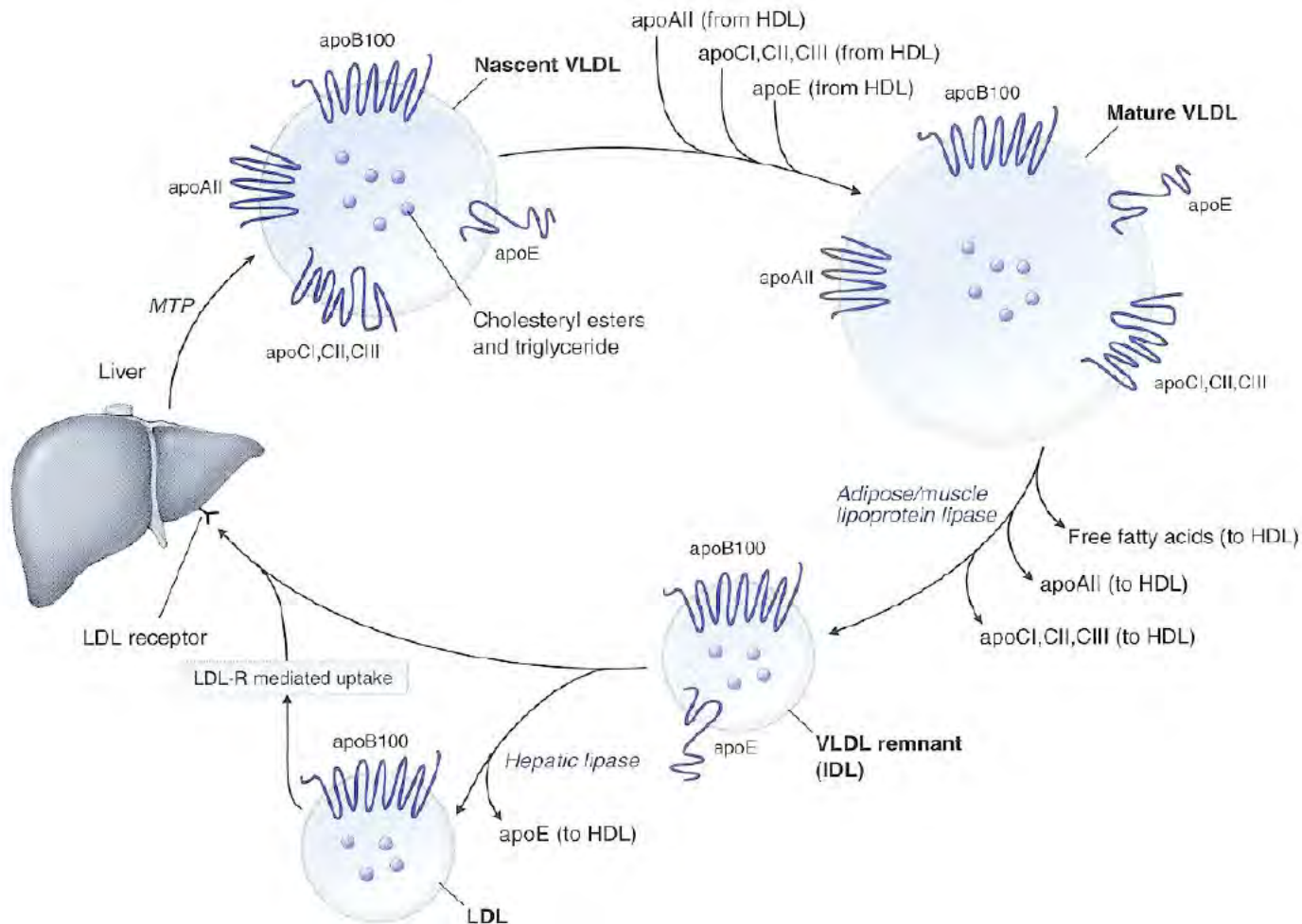
VLDL und LDL: Fett Transport von der Leber zu anderen Geweben



Bildung von VLDL in der Leber: Apolipoprotein B100 wird synthetisiert und mit Triacylglycerinen beladen (unreifes VLDL). Fusion mit Lipidvesikeln, die ausser Triacylglycerinen auch Phosphoglyceride, Cholesterin und Cholesterinester enthaltenführen zu fertigen VLDL. Diese gelangen in den Golgi-Apparat und werden von dort sezerniert.

Umsetzung in Peripherie: Während VLDL durch den Blutkreislauf zirkuliert, interagiert es mit dem Enzym Lipoproteinlipase (LPL), das an der inneren Oberfläche von Blutgefäßen lokalisiert ist. LPL spaltet die Triglyceride im VLDL, wodurch freie Fettsäuren freigesetzt werden, die von den umliegenden Geweben aufgenommen und entweder gespeichert oder zur Energiegewinnung verwendet werden.

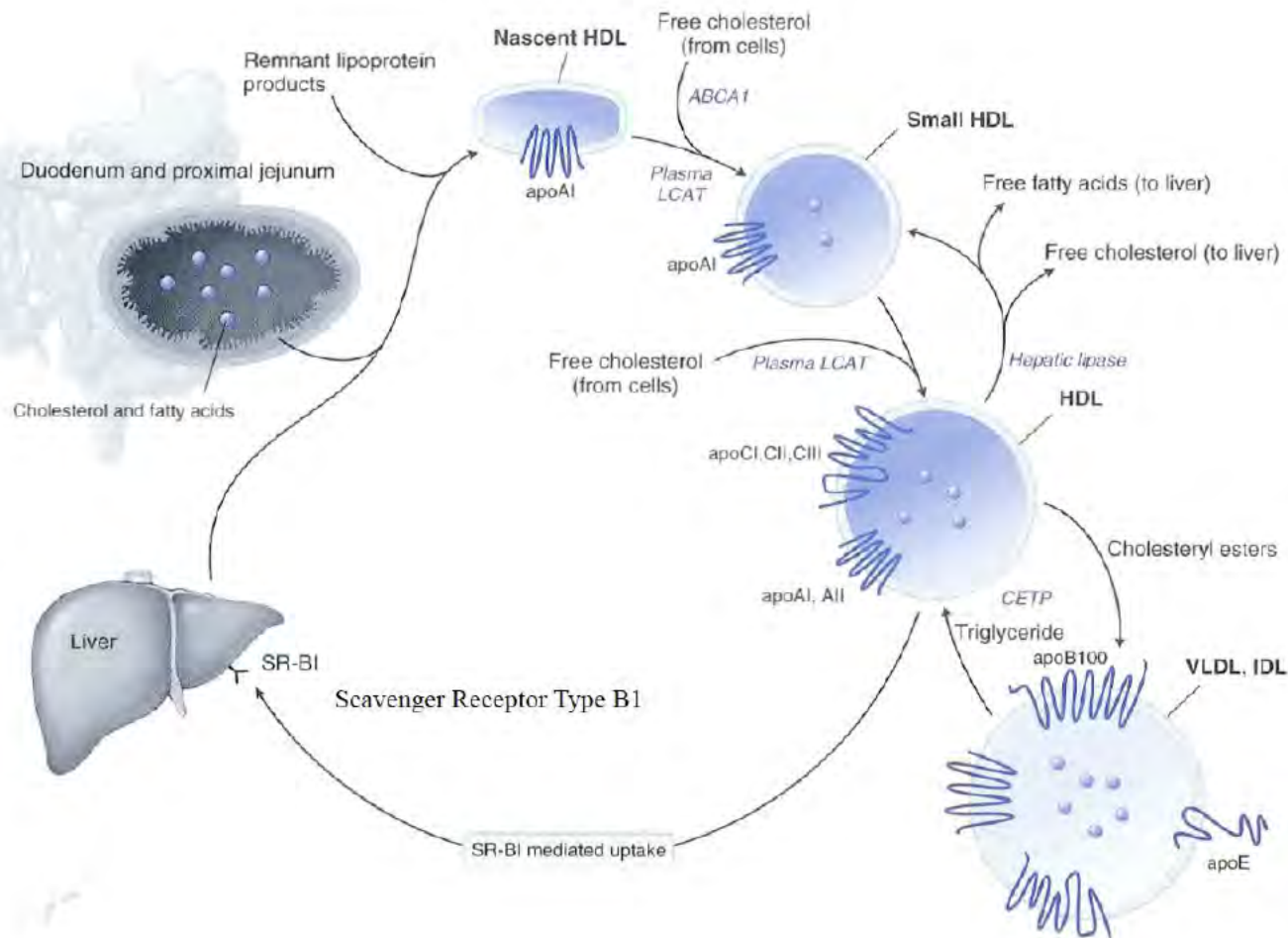
VLDL und LDL: Fett Transport von der Leber zu anderen Geweben



Umwandlung von VLDL zu LDL: Nach dem Verlust eines Großteils seiner Triglyceride durch die Aktivität von LPL wird VLDL zu LDL umgewandelt, welches hauptsächlich Cholesterin enthält.

Aufnahme von LDL durch Zellen: LDL-Partikel binden an LDL-Rezeptoren auf der Oberfläche von Zellen, insbesondere in der Leber, aber auch in anderen Geweben. Nach Bindung wird LDL in die Zelle aufgenommen und in Lysosomen abgebaut, wobei Cholesterin freigesetzt wird, das die Zelle für verschiedene Funktionen nutzen kann.

HDL: Lipidtransport zwischen den Geweben



Reverse-Cholesterol-Transport: überschüssiges Cholesterin wird aus den peripheren Geweben und Arterienwänden zurück zur Leber transportiert

Bildung und Reifung von HDL: HDL wird als lipidarmes Protein (Apoprotein A-I) in der Leber und im Darm freigesetzt. In der Anfangsphase sammelt dieses Protein freie Cholesterinmoleküle aus den umgebenden Geweben und inneren Arterienwänden.

Umesterung von Cholesterin: Das im HDL enthaltene Enzym Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT) konvertiert freies Cholesterin in Cholesterinester, die sich im Inneren des HDL-Partikels ansammeln, wodurch es reifer und dichter wird.

Rücktransport zur Leber: Das reifere HDL bindet über spezielle Rezeptoren, insbesondere den Scavenger-Rezeptor B1 (SR-B1), an die Leberzellen. Durch diesen Rezeptor wird das Cholesterin aus dem HDL in die Leber überführt und abgebaut/ausgeschieden.

LDL Aufnahme in Zellen

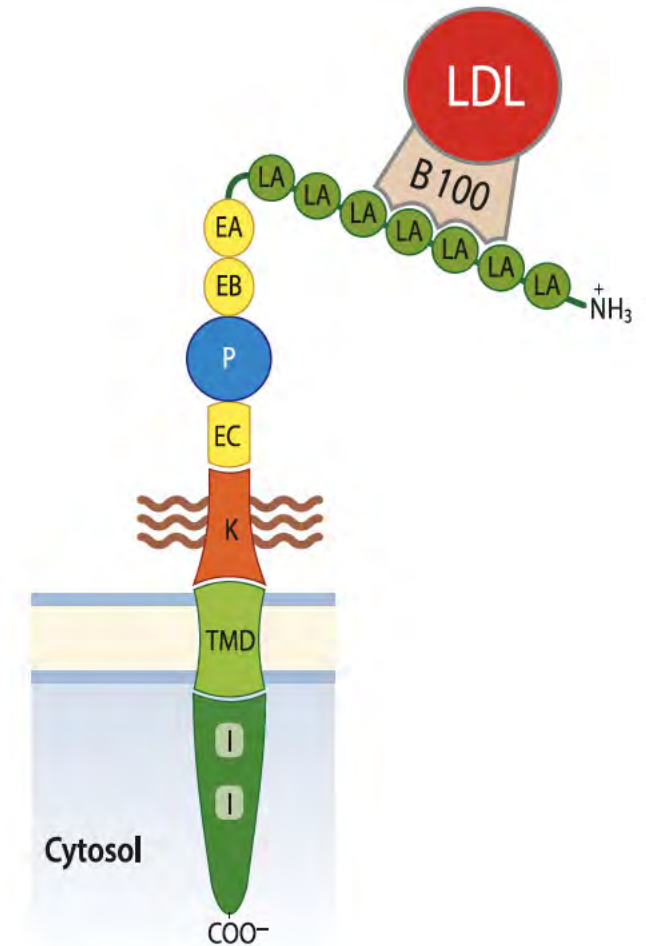
Hepatozyten (Leberzellen) und andere Zellen in nicht-hepatischen Geweben können LDL über spezielle Rezeptoren, die als LDL-Rezeptoren bekannt sind, aufnehmen.

Aufnahme in nicht-hepatische Gewebe:

Zellen in verschiedenen Geweben des Körpers, wie z.B. die Zellen der Nebennieren oder der Gonaden, können ebenfalls LDL über den LDL-Rezeptor aufnehmen.

In diesen Zellen wird das Cholesterin, das aus dem abgebauten LDL freigesetzt wird, hauptsächlich für die Synthese von Steroidhormonen verwendet. Steroidhormone wie Kortisol, Östrogene, Progesteron und Testosteron werden aus Cholesterin hergestellt.

ApoB bindet an den LDL Rezeptor



LDL Aufnahme in Zellen

Aufnahme in Hepatozyten (Leberzellen):

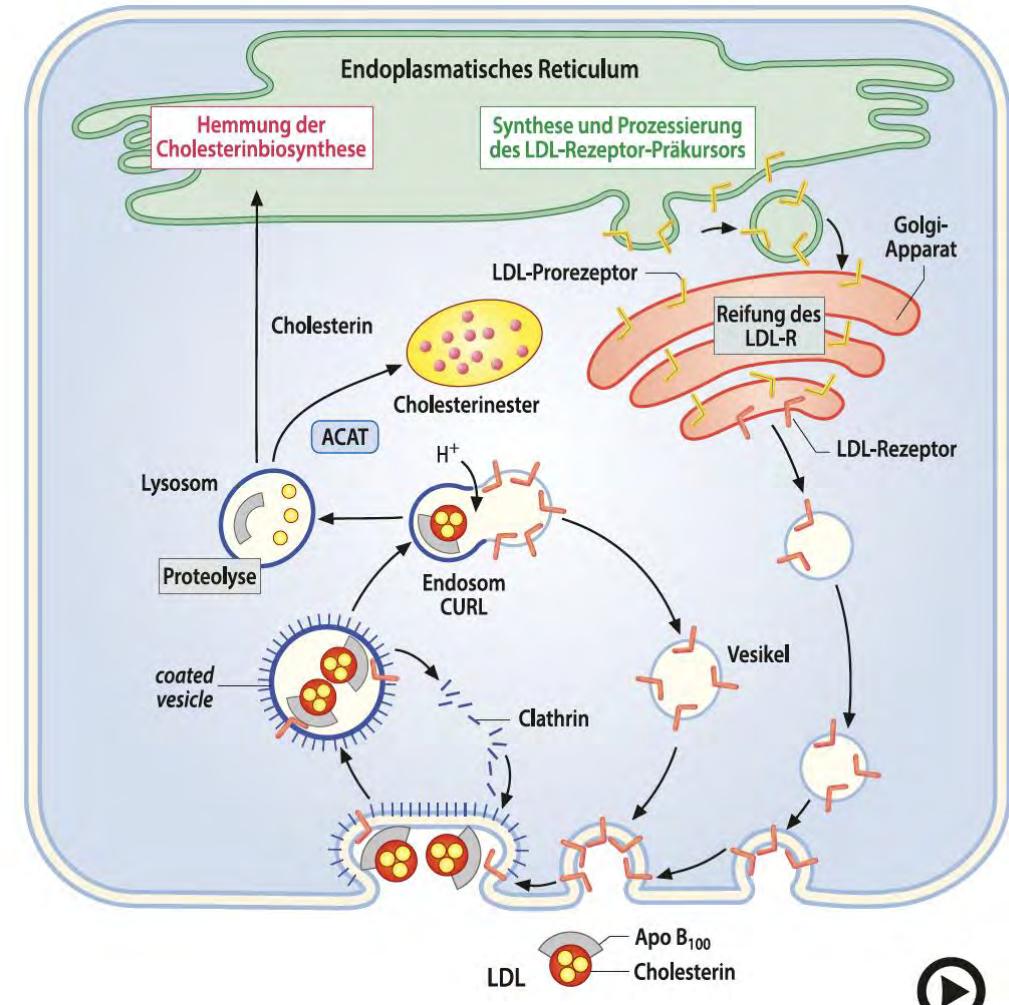
Wenn LDL an den LDL-Rezeptor einer Leberzelle bindet, wird der LDL-Rezeptor-Komplex in die Zelle aufgenommen. Dieser Prozess wird als rezeptorvermittelte Endozytose bezeichnet.

Innerhalb der Zelle werden die Lipoproteine in Lysosomen abgebaut, wo Cholesterin und andere Lipide freigesetzt werden.

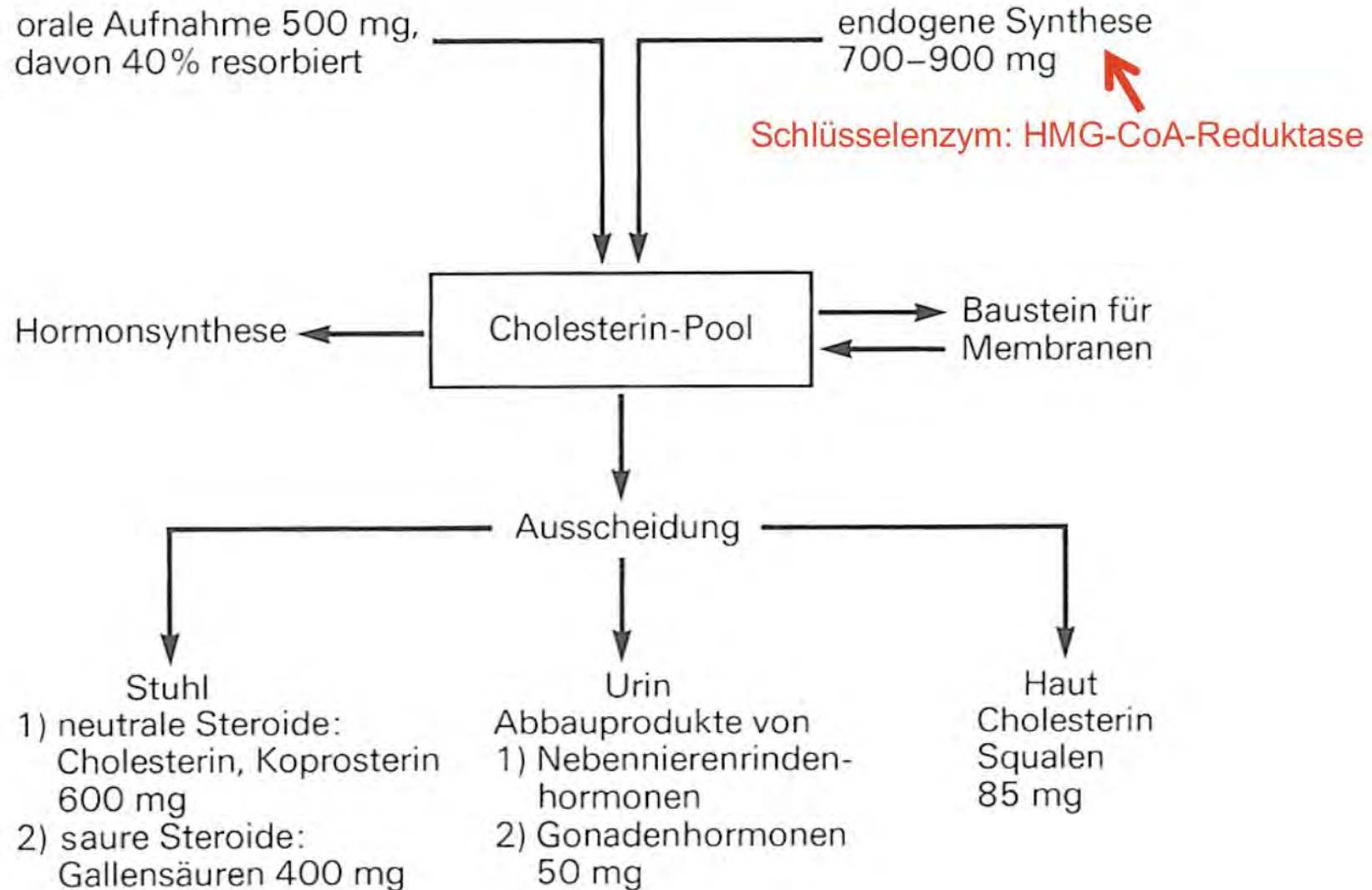
Das freigesetzte Cholesterin kann dann in der Leber zu Gallensäuren umgewandelt und über die Galle in den Darm ausgeschieden werden.

Das Cholesterin kann auch zur Herstellung anderer wichtiger Moleküle verwendet werden, wie z. B. Steroidhormone oder Vitamin D.

Wenn die Leberzellen ausreichend Cholesterin aufgenommen haben, wird die Produktion von LDL-Rezeptoren reduziert, um die Aufnahme weiteren LDLs zu verhindern. Dies erhöht den LDL Cholesterinspiegel im Blut.

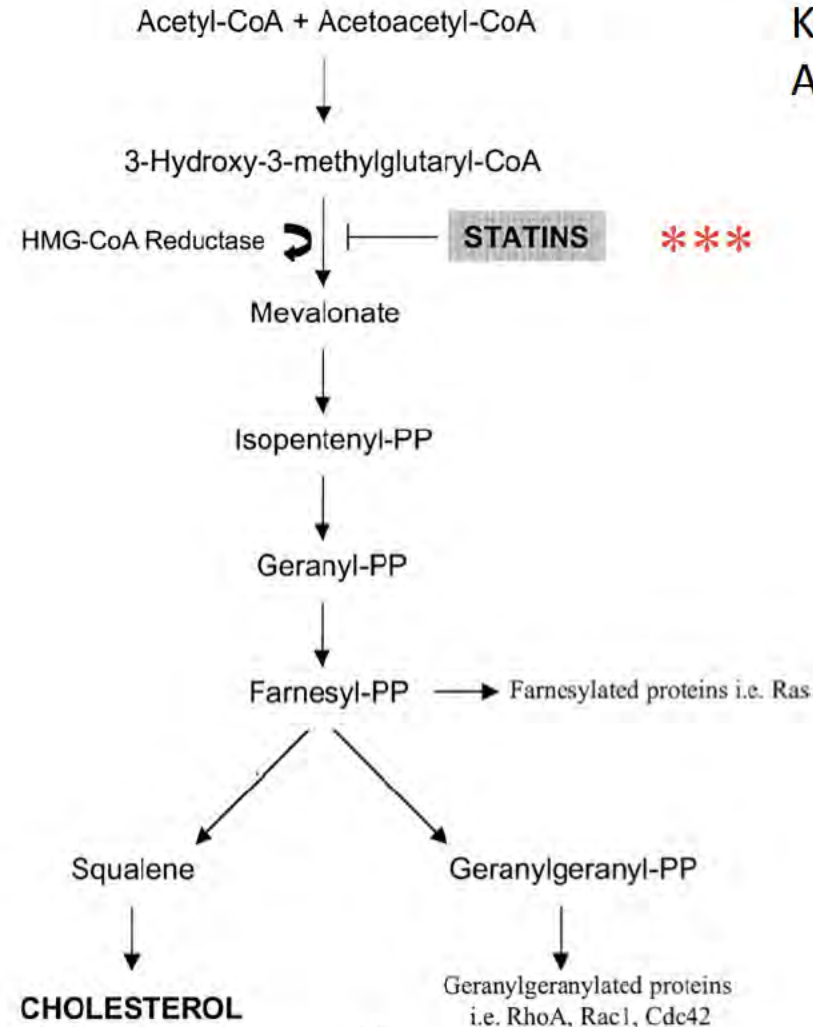


Cholesterinstoffwechsel

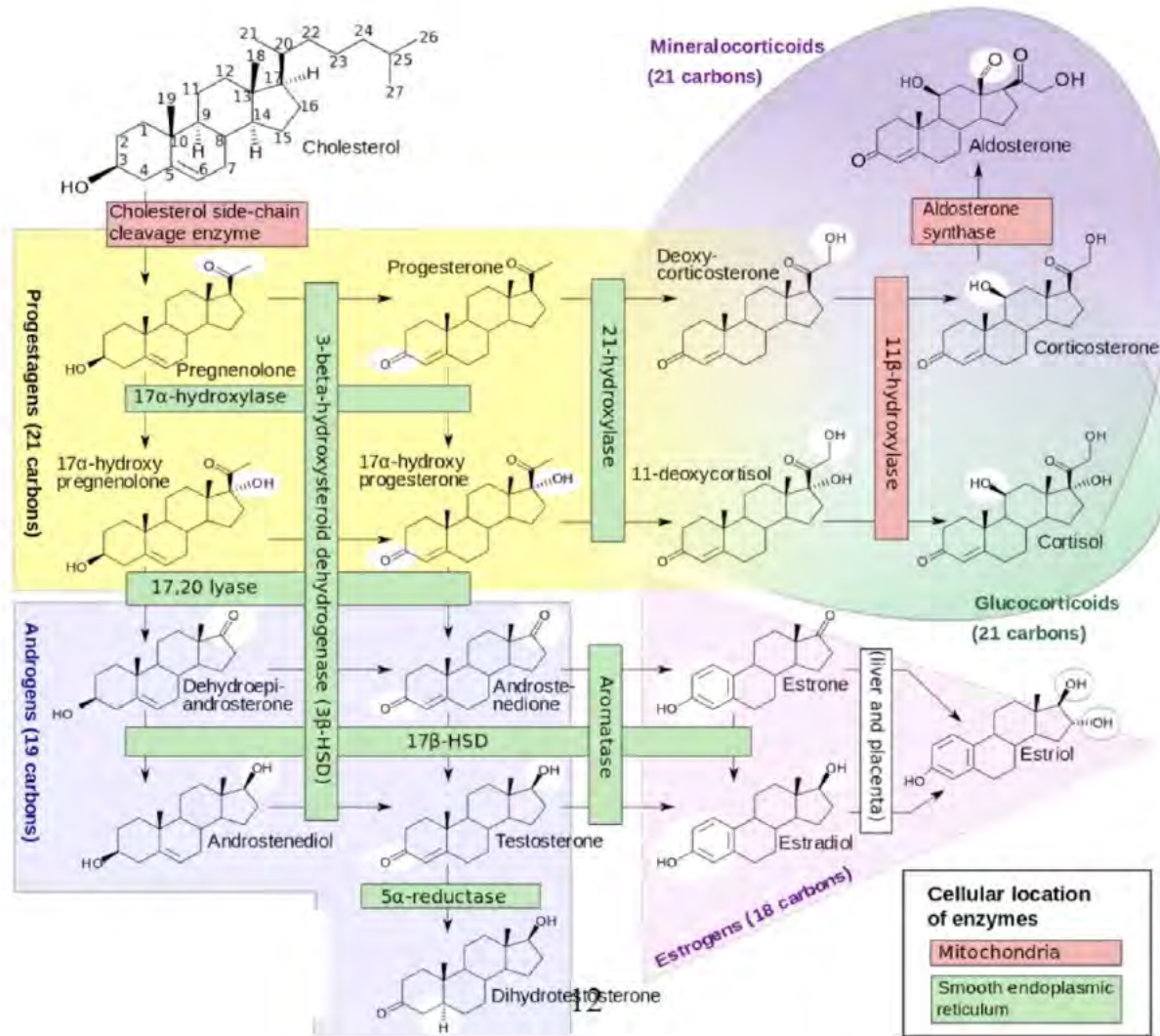


Cholesterinstoffwechsel

Acetyl-CoA stammt aus dem Abbau von Kohlenhydraten, Fettsäuren und Aminosäuren.



Schicksal des Cholesterins: Hormonsynthese



Glukokortikoide: Zum Beispiel Cortisol, welches in der Nebennierenrinde produziert wird.

Mineralokortikoide: Zum Beispiel Aldosteron, ebenfalls in der Nebennierenrinde produziert. Steuert den Salz- und Wasserhaushalt im Körper.

Geschlechtshormone:

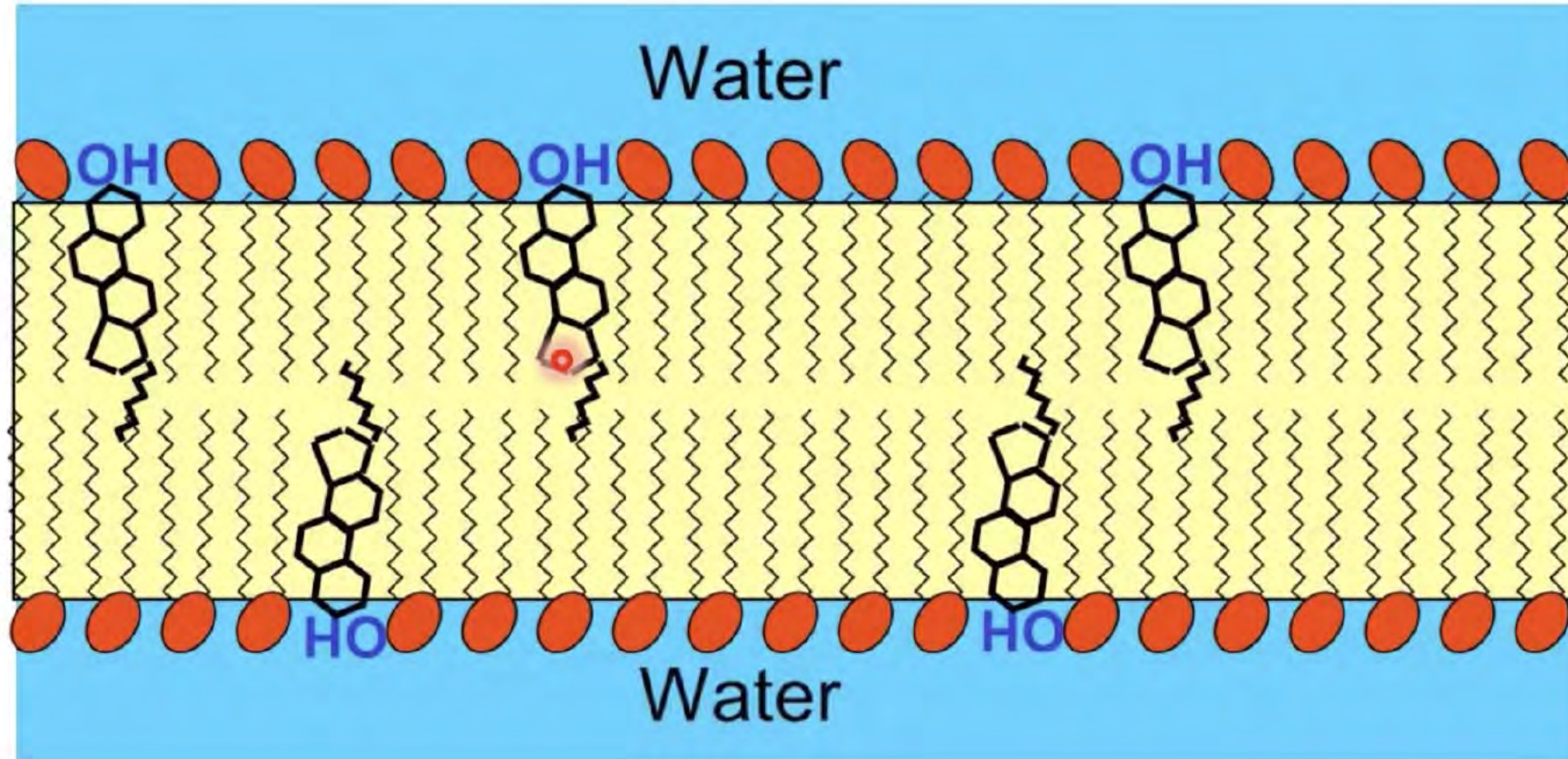
Androgene wie Testosteron.

Östrogene wie Estradiol.

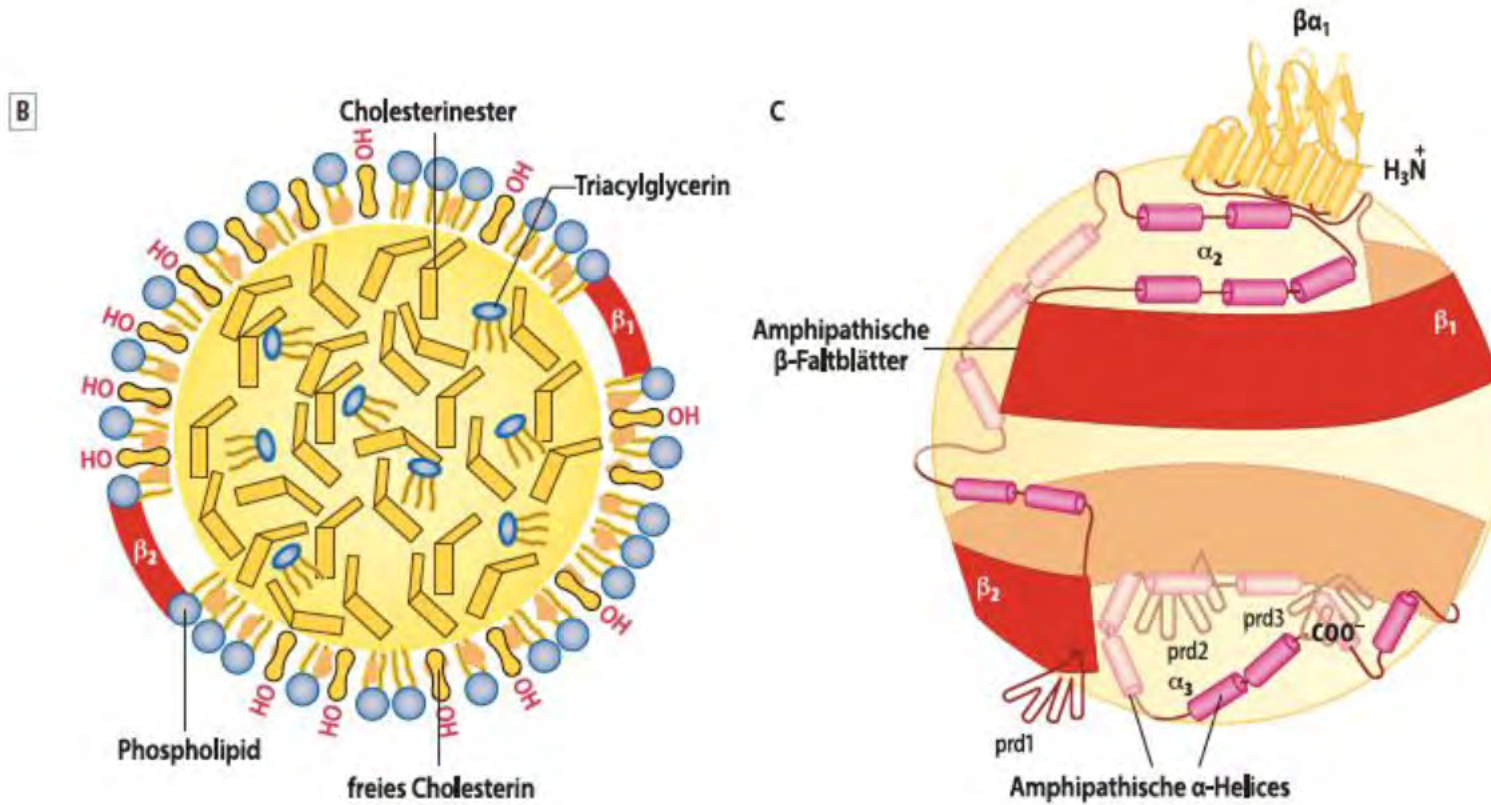
Progesteronaft.

Vitamin D: Es wird aus Cholesterin in der Haut unter dem Einfluss von UV-Licht hergestellt und ist wichtig für die Kalzium- und Phosphat-Homöostase im Körper.

Schicksal des Cholesterins: Membransynthese



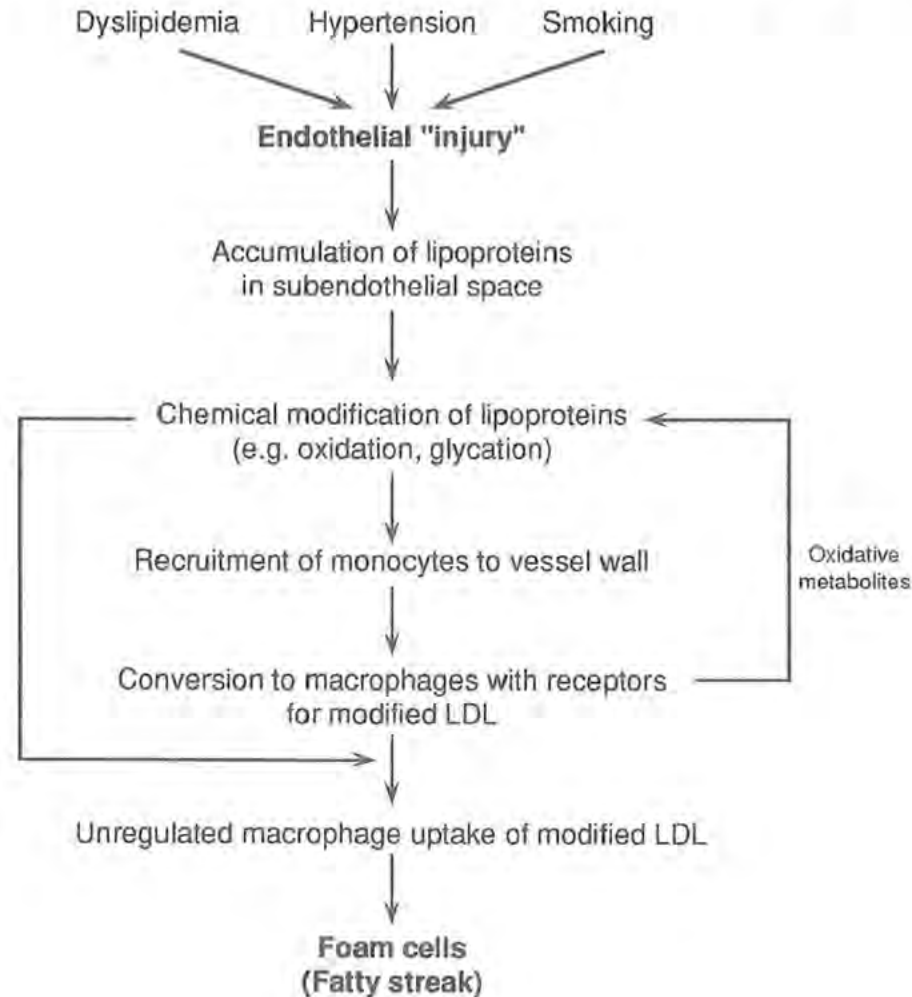
Schicksal des Cholesterins: Lipoproteine



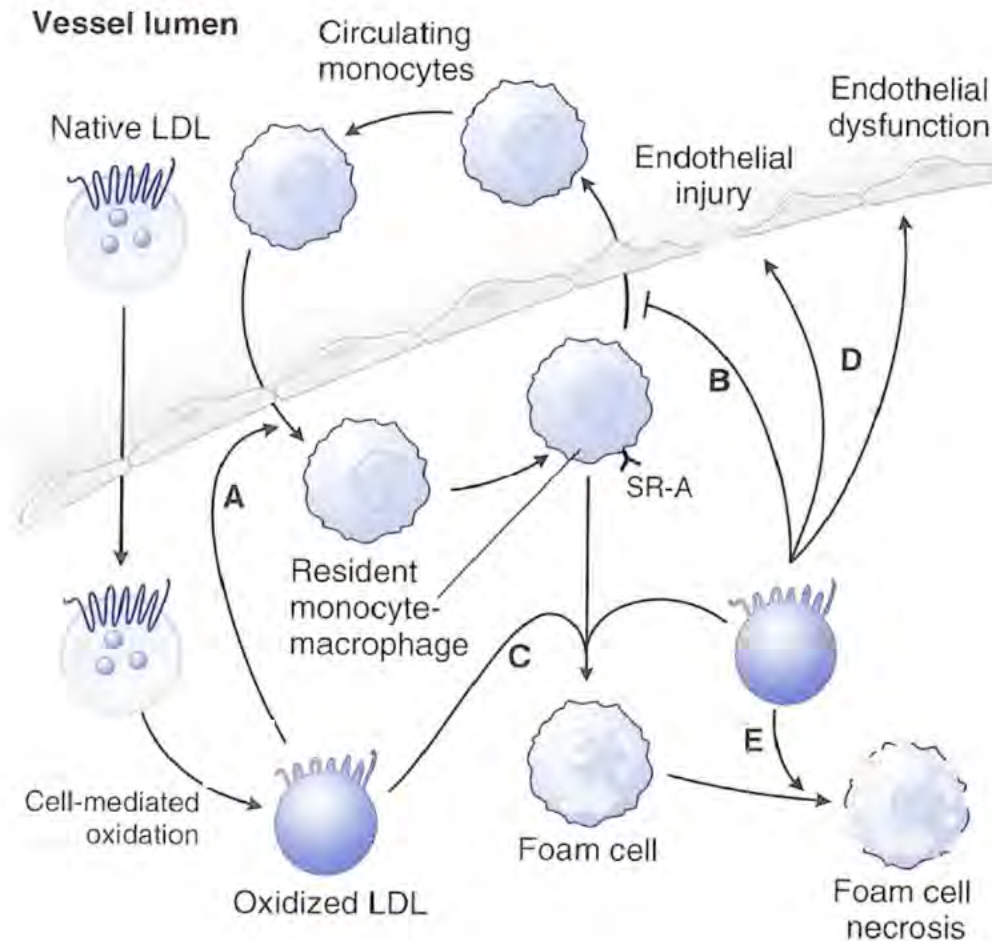
Warum ist Hyperlipidämie problematisch?

- **Atherosklerose:**
 - Hyperlipidämie, insbesondere ein hoher LDL-Cholesterinspiegel, fördert die Bildung von atherosklerotischen Plaques in den Arterien. Diese Plaques bestehen aus Fett, Cholesterin, Kalzium und anderen Substanzen im Blut.
 - Im Laufe der Zeit können diese Plaques wachsen und die Arterien verengen, wodurch der Blutfluss behindert wird. Wenn eine Plaque bricht, kann dies zu einem Blutgerinnsel führen, das den Blutfluss blockieren kann.
- **Herzinfarkt und Schlaganfall:**
 - Aufgrund der oben beschriebenen Atherosklerose ist das Risiko für einen Schlaganfall bei Personen mit Hyperlipidämie erhöht.
- **Periphere Arterienerkrankung:**
 - Atherosklerose kann auch die peripheren Arterien betreffen, insbesondere die Arterien der Beine. Dies kann zu Schmerzen beim Gehen, zu Geschwüren oder in schweren Fällen sogar zu einer Gangrän führen.
- **Akute Pankreatitis:**
 - Sehr hohe Triglyceridwerte, oft in Verbindung mit bestimmten genetischen Faktoren oder sekundären Bedingungen wie Diabetes, können zu einer akuten Pankreatitis führen.

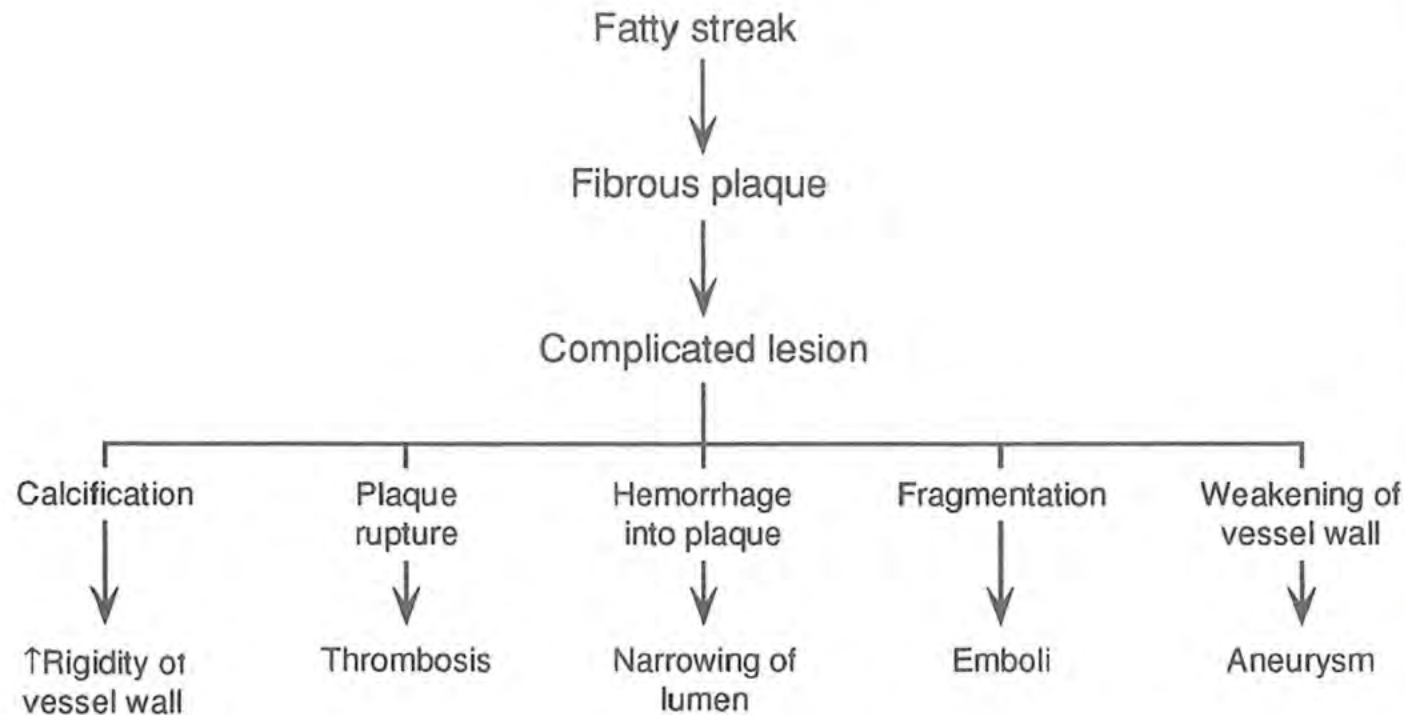
Pathogenese der Atherosklerose



Wechselwirkung zwischen Endothelzellen, LDL cholesterol und Makrophagen



Pathogenese der Atherosklerose II



Entwicklung des Plaques:

Mit der Zeit sammeln sich mehr Zellen, Lipide und andere Stoffe in der betroffenen Stelle an, was zur Bildung eines "fettigen Streifens" führt. Dieser Streifen wächst weiter und zieht glatte Muskelzellen an, die Kollagen und andere Matrixproteine produzieren. Das Ergebnis dieses Prozesses ist die Bildung eines fibrosen Plaques.

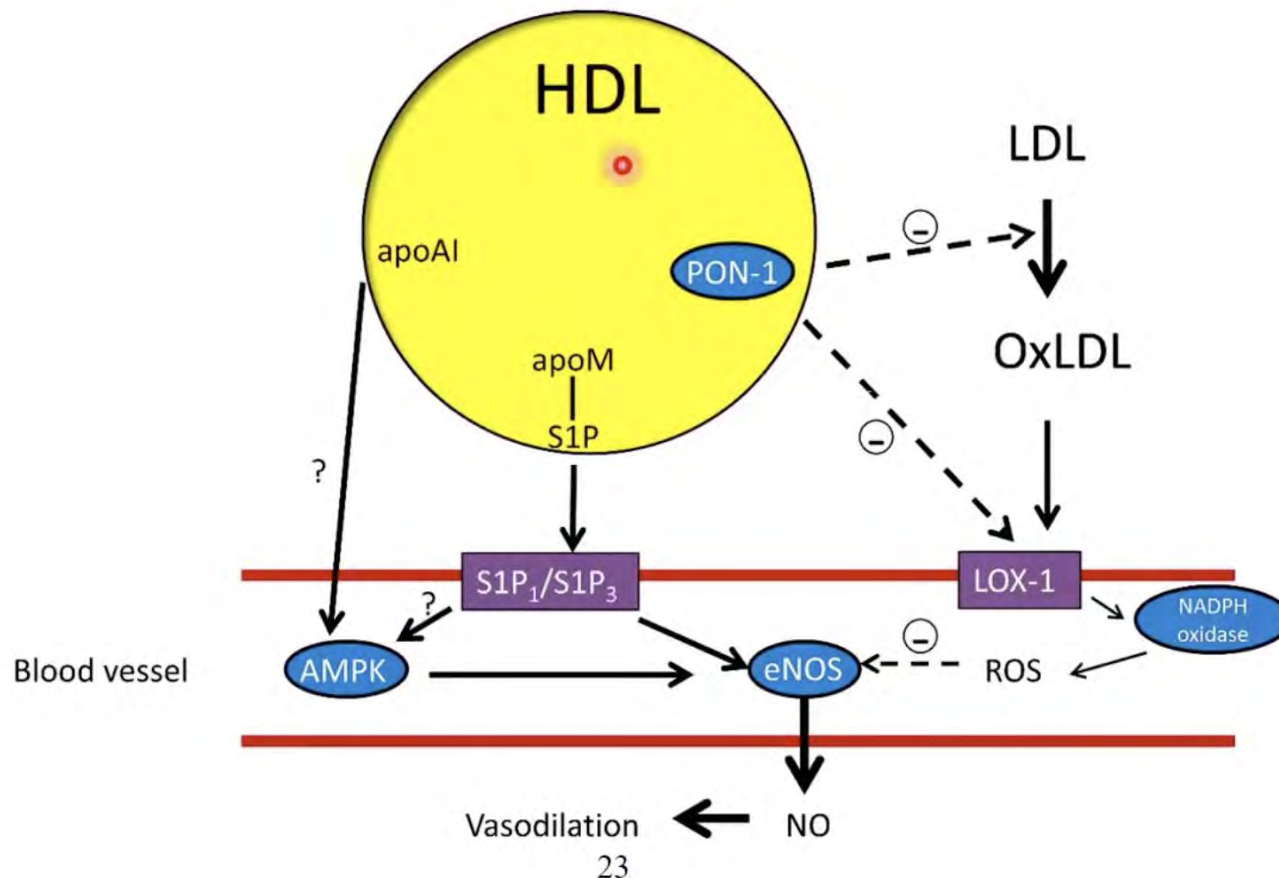
Fibrose Plaques und Atherosklerose: Diese Plaques bestehen aus einem Kern aus Lipiden und toten Zellen und einer festen, fibrosen "Kappe" aus glatten Muskelzellen und Matrixproteinen. Diese Struktur führt zur Verdickung und Verengung der Arterie, was den Blutfluss behindern kann. Außerdem können diese Plaques reißen oder brechen, wodurch Blutgerinnsel entstehen können, die den Blutfluss noch weiter blockieren oder zu einem entfernten Ort im Körper wandern können (was zu einem Herzinfarkt, Schlaganfall führen kann).

Wie führt LDL zur Entwicklung von Atherosklerose?

Ablagerung in den Arterien: LDL kann sich in den Wänden der Arterien ablagern und Plaques bilden. Mit der Zeit können diese Plaques die Arterien verengen und verhärten.

- **Oxidation:** Wenn LDL-Partikel oxidiert werden (durch den Kontakt mit freien Radikalen in den Arterien), werden sie instabiler und reaktiver. Diese oxidierten LDL-Partikel sind besonders schädlich für die Arterienwände und fördern Entzündungen.
- **Entzündungsreaktion:** Die Ablagerung von oxidiertem LDL in den Arterien zieht Immunzellen an, insbesondere Makrophagen. Diese Makrophagen versuchen, das LDL zu "fressen", werden dabei aber zu sogenannten "Schaumzellen". Dieser Prozess fördert Entzündungen und führt zur Bildung von Plaques in den Arterien.
- **Beeinträchtigung der Arterienfunktion:** Durch die Ablagerung von LDL und die resultierende Entzündung wird das Endothel, die innere Schicht der Arterie, beschädigt. Dies kann die Funktion der Arterie beeinträchtigen und das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen erhöhen.

HDL kann vor Atherosklerose schützen



- **Reverser Cholesterintransport:** HDL hat die Fähigkeit, Cholesterin aus den Wänden der Arterien und anderen Geweben zu entfernen und es zur Leber zurückzutransportieren. Dort kann das Cholesterin dann aus dem Körper ausgeschieden oder in andere Moleküle umgewandelt werden.
- **Schutz vor Oxidation:** HDL hat antioxidative Eigenschaften. Das bedeutet, es kann die Oxidation von LDL verhindern oder reduzieren. Oxidiertes LDL ist besonders schädlich für die Arterien, da es Entzündungen fördert und zur Bildung von Atherosklerose beiträgt.
- **Unterstützung der Endothelfunktion:** HDL kann die Produktion von Stickstoffmonoxid, einer Substanz, die die Blutgefäße erweitert, stimulieren. Dies verbessert die Durchblutung und verringert das Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Hypercholesterinämie:

Es gibt zwei Haupttypen von primärer Hypercholesterinämie:

- Primäre Hypercholesterinämie: genetisch bedingt
- Sekundäre Hypercholesterolemie: Folge einer Begleiterkrankung

Ursachen für eine sekundäre Hypercholesterinämie:

- **Ernährung:** Eine Ernährung, die reich an gesättigten Fetten und Cholesterin ist, kann den Cholesterinspiegel im Blut erhöhen.
- **Übergewicht:** Fettleibigkeit kann den Cholesterinspiegel erhöhen und gleichzeitig den HDL-Cholesterinspiegel senken.
- **Diabetes:** Ungenügend kontrollierter Diabetes kann zu erhöhten LDL-Cholesterinspiegeln und verringerten HDL-Cholesterinspiegeln führen.
- **Nierenkrankheiten:** Chronische Nierenerkrankungen können zu einer Erhöhung des Cholesterinspiegels im Blut führen.
- **Lebererkrankungen:** Verschiedene Lebererkrankungen, wie Hepatitis oder Zirrhose, können zu Hypercholesterinämie führen.
- **Schilddrüsenunterfunktion** (Hypothyreose): Eine Unterfunktion der Schilddrüse kann den Cholesterinspiegel erhöhen.
- **Medikamente:** Einige Medikamente können den Cholesterinspiegel beeinflussen. Dazu gehören bestimmte Kortikosteroide und Immunsuppressiva.
- **Alkohol:** Ein übermäßiger Alkoholkonsum kann den LDL-Cholesterinspiegel erhöhen.
- **Rauchen:** Das Rauchen kann zu einer Verringerung des HDL-Cholesterins führen, obwohl es nicht direkt den Gesamtcholesterinspiegel erhöht.

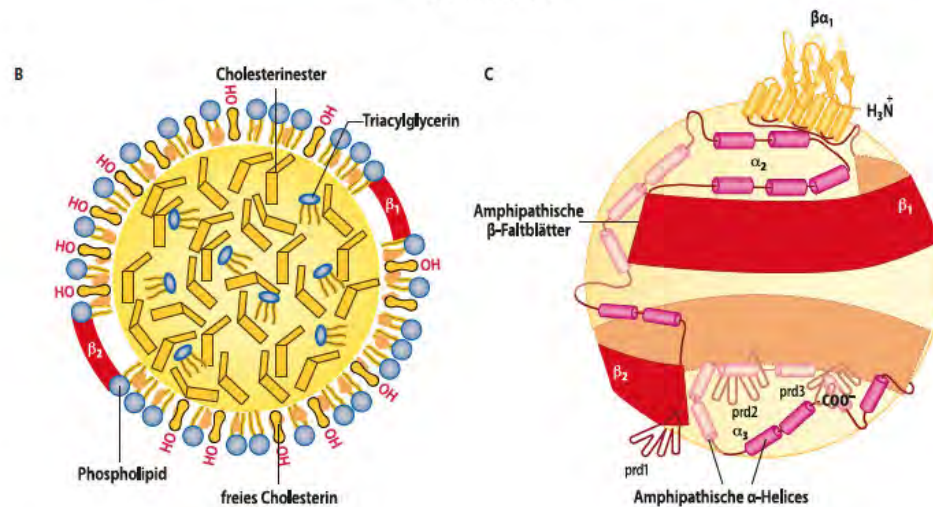
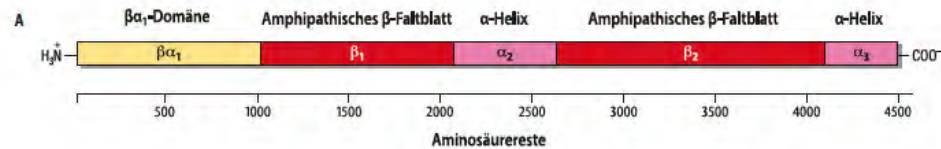
Ursachen für Familiäre Hypercholesterinämie (HF):

- Es gibt verschiedene Formen der FH, die auf genetischen Mutationen in verschiedenen Genen basieren:
- **Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie (HeFH):**
 - Dies ist die häufigste Form der FH. In HeFH hat eine Person eine Mutation (von einem Elternteil geerbt) in einem der für den Cholesterinstoffwechsel verantwortlichen Gene. Personen mit HeFH haben Cholesterinspiegel, die etwa das Doppelte des Normalwerts betragen und ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen.
- **Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH):**
 - HoFH ist eine seltenere und schwerere Form der FH. Bei dieser Form haben Individuen Mutationen in beiden Kopien des betroffenen Gens (von beiden Elternteilen geerbt). Die Cholesterinspiegel bei Personen mit HoFH können zwei- bis dreimal so hoch sein wie bei HeFH und führen oft bereits in der Kindheit oder Jugend zu kardiovaskulären Problemen.

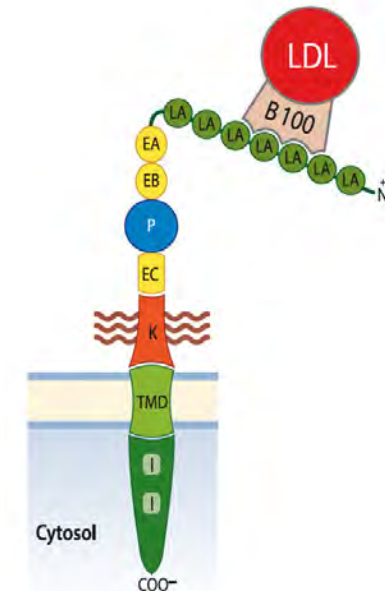
Ursachen für FH

- FH wird durch Mutationen im LDL-Rezeptor-Gen (LDLR-Gen), im Apolipoprotein-B-Gen (APOB-Gen) oder im Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9-Gen (PCSK9-Gen) verursacht.
- LDLR (67%), APOB (14%) and PCSK9 (2%)

ApoB ist ein Apolipoprotein welches gebraucht wird um Cholesterin löslich zu machen



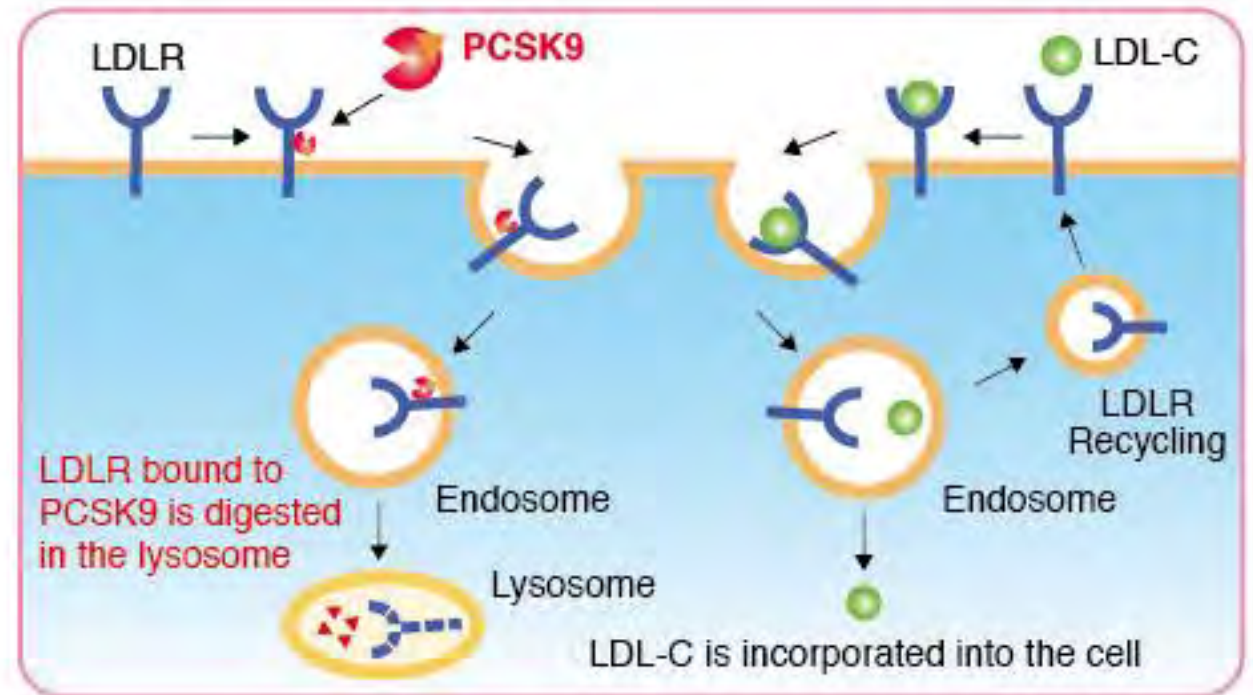
LDL-R wird gebraucht um LDL in Hepazocyten aufzunehmen und abzubauen



Familiäre Hypercholesterinämie

PCSK9 steuert den lysosomalen Abbau des LDL-Rezeptors

- Neben der Endocytose von LDL/LDL-Rezeptor und dem Recycling des Rezeptors ist auch ein lysosomaler Abbau des LDL-Rezeptors bekannt.
- Das lysosomale Enzym PCSK9 (Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9) degradiert LDL-Rezeptoren auf den Hepatocyten der Leber.
- Es resultiert ein Anstieg der LDL-Konzentration im Blut. Eine Hemmung von PCSK9 führt daher zu einem Anstieg der LDL-R-Dichte und senkt den Plasmaspiegel von LDL.



Behandlung der Hyperlipidemie

Ziel: Normalisierung der Konzentration von Cholesterin und Triglyzeriden im Plasma.
Entscheidend ist das Risiko einer koronaren Herzkrankheit.

Gesamt Cholesterin < 190 mg/dl

LDL < 115 mg/dl

AGLA Risikorechner

Nur anwendbar bei scheinbar gesunden Personen.

Mit der Nutzung des AGLA Risikorechners bestätigen Sie, dass Sie die [Nutzungsbedingungen](#) gelesen haben und damit einverstanden sind.

Bitte beachten Sie die [Erläuterungen zum AGLA Risikorechner](#).

Allgemeine Angaben

Alter (20–75 Jahre)

 Jahre

Syst. BD in mmHg (100–225 mmHg)

 mmHg

Geschlecht

☐ Mann ☐ Frau

Blutfettwerte

LDL (1.94–6.47 mmol/l)

 mmol/l

HDL (0.65–1.94 mmol/l)

 mmol/l

TG (0.57–4.52 mmol/l)

 mmol/l

Weitere Angaben

Raucher

☐ Ja ☐ Nein

**Herzinfarkt bei Eltern, Grosseltern
oder Geschwister vor dem 60.**

Lebensjahr

☐ Ja ☐ Nein

Seit Oktober 2022

[Diabetes](#) wird direkt einer Risikokategorie zugeordnet.



Rechnen

Eingaben löschen

Was kann man pharmakologisch tun?

