

*Journal für
Orthomolekulare
Medizin*

Otto Knes

**Oxidiertes LDL-Cholesterin:
Einfluss von Vitalstoffsupplementation auf
den proatherosklerotischen Risikofaktor**

Oxidiertes LDL-Cholesterin: Einfluss von Vitalstoffsupplementation auf den proatherosklerotischen Risikofaktor

Otto Knes¹

Zusammenfassung

Der kardiovaskuläre Risikofaktor oxidiertes LDL entsteht durch radikalische Oxidationsprozesse aus LDL-Cholesterin. Trotz einer beobachtbaren Korrelation von LDL- zu oxLDL-Cholesterin ist eine gezielte Beeinflussung der oxLDL-Konzentration durch Vitalstoffsupplementation möglich.

Schlüsselwörter

Oxidativer Stress, Oxidiertes LDL-Cholesterin, Vitalstoffsupplementation, Atherosklerose

Einleitung

Herz-Kreislauf-Erkrankungen stehen nach wie vor an erster Stelle der Todesursachen in den Industrieländern. Neben den bekannten Risikofaktoren wie Hypertonie, Rauchen, Diabetes, Adipositas, Bewegungsmangel, Hyperhomocysteinämie usw. hat sich in den letzten Jahren zunehmend der oxidative Stress als Risi-

kofaktor etabliert. Die sogenannten reaktiven Sauerstoffspezies (ROS), vor allem das Superoxidationradikal (O_2^-), sind unter anderem dafür verantwortlich, dass die Bioverfügbarkeit des endothelialen Schutzfaktors Stickoxid (NO) sinkt. Bei der sehr schnellen Reaktion zwischen O_2^- mit NO entsteht das hochreaktive und toxische Peroxynitrit, das zur Schädigung des Endothels führt [7]. Neben der damit induzierten endothelialen Dysfunktion können ROS auch zur Bildung von proatherosklerotischen, oxidativ modifizierten LDL-Partikeln (oxLDL) führen [6].

Die Oxidation von LDL-Cholesterin gilt mittlerweile als Schlüsselereignis der Pathogenese der Arteriosklerose. Die ursächliche Schädigung des Endothels sowie begleitende Risikofaktoren führen zu einer Erhöhung der Gefäßpermeabilität. Dadurch gelangen vermehrt LDL-Partikel in den subendothelialen Raum, wo sie dann oxidiert werden können. Durch die Oxidation des nativen LDL verändern sich dessen Rezeptoreigenschaften, so dass es nicht mehr von der Zelle als LDL erkannt wird. Stattdessen wird das oxLDL über Scavengerrezeptoren von Makrophagen aufgenommen

¹ IABC - Institut für angewandte Biochemie AG
Hauptstrasse 137 • CH - 8274 Tägerwilten
Tel: 0041-71-666 86 20 • Fax: 0041-71-666 86 22
E-Mail: o.knes@iabc.ch

[4]. OxLDL induziert die Konvertierung von Monozyten in Makrophagen sowie deren Expression von Scavengerrezeptoren. Die Expression des Scavengerrezeptors unterliegt keiner Rückkopplungsregulation, dadurch können Makrophagen unkontrolliert oxLDL aufnehmen und sich schließlich in Schaumzellen umwandeln [13].

Superoxidationradikale entstehen während der mitochondrialen Atmung. 4 - 6% des veratmeten Sauerstoffs werden als Radikale freigesetzt [2]. Jedoch nutzen auch Monozyten bzw. Makrophagen das Superoxidationradikal im sog. „oxidative burst“ als Bestandteil der Immunfunktion. Auch in Endothelzellen existiert eine Variante des Enzyms NAD(P)H - Oxidase, die hier als Hauptquelle der Radikalproduktion gilt [14, 6]. OxLDL stimuliert seinerseits die Aktivität der NADP(H)-Oxidase und die Superoxidationbildung, was eine rückkoppelnde Verstärkung der proatherosklerotischen Prozesse bewirkt [3]. Eine Oxidation der LDL-Partikel kann auch über Singulett-Sauerstoff erfolgen.

Bisher werden in der Therapie die oxidativen Schädigungsmechanismen kaum berücksichtigt. Zwar erreicht man durch die Senkung des LDL-Spiegels im Blut durch HMG-CoA-Reduktasehemmer auch eine Verringerung der oxLDL-Konzentrationen, diese Behandlung trifft aber nicht den Kern des Problems - die Oxidation. Durch mehrere Studien wurde gezeigt, dass die Supplementation von Antioxidanzien, vor allem Tocopherolen in Tagesdosierungen ab 400 IE zu einer Anreicherung der LDL-Fraktion mit Vitamin E führt und damit die Oxidationsresistenz der LDL-Partikel verbes-

sert wird [1, 8, 11, 19, 20]. Zudem wird die Expression von Scavengerrezeptoren der Makrophagen durch Vitamin E beeinflusst [13]. Die Auswirkungen einer Interventionsstrategie durch Vitalstoffsupplemente sollen hier beschrieben werden.

Methodik

Für die Bestimmung der Konzentration von oxidiertem LDL verwenden wir einen kommerziell erhältlichen ELISA - Testkit. Der Assay nutzt den monoklonalen Antikörper mAb-4E6, der gegen die oxidierte Struktur des Apo B - 100 gerichtet ist, und bereits in verschiedenen Studien Verwendung fand [9, 10, 15]. Gesamtcholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin wurden durch eine enzymatisch - kolorimetrische Bestimmung auf einem vollautomatischen klinisch-chemischen System bestimmt, Homocystein mittels HPLC.

LDL- versus oxLDL-Cholesterin

Der Vergleich zwischen den gemessenen LDL- und oxLDL-Werten zeigt eine erkennbare Korrelation zwischen den beiden Werten. Dies ist der Ausgangspunkt für den allgemeinen Therapieansatz der Lipidsenkung zur Verringerung des Oxidationsrisikos. Dies lässt sich im Hinblick auf die Korrelation zwar nachvollziehen, trifft aber nicht die Ursache der Problematik. Die Varianzen lassen erkennen, dass eine Senkung des LDL nicht zwangsläufig auch zu einer Senkung des Oxidationsgrades führt, hohe Werte von oxLDL sind auch bei niedrigen LDL-Werten zu finden.

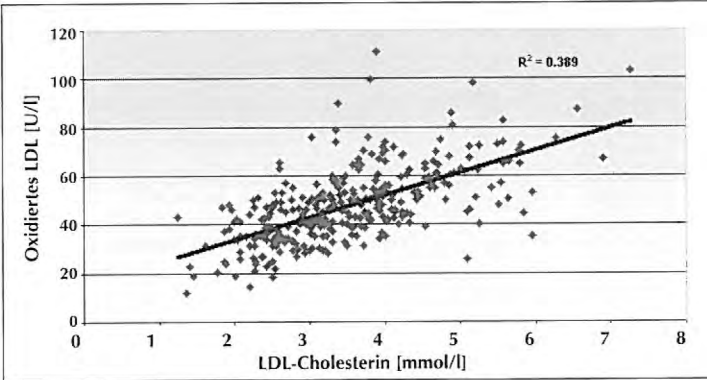


Abb.1: Korrelation zwischen LDL-Cholesterin und oxidiertem LDL-Cholesterin

Supplementation

Je nach Höhe des Wertes für oxLDL bei der Erstmessung erhielten die Patienten Vitamin E zwischen 400 und 800 IE als R,R,R - Tocopherolgemisch eingebunden in eine komplex zusammengesetzte Vitalstoffmischung, die neben Vitamin E auch weitere Antioxidanzien, einen B-Vitaminskomplex sowie Spurenelemente und Mineralstoffe in physiologischer Dosierung enthielt (HCK® - Granulatmischungen). Die Ergebnisse stammen

aus einer Datenbankrecherche, wobei konsekutiv die Daten, von denen entsprechende Kontrollwerte verfügbar waren, zur Auswertung herangezogen wurden. Der Median der Supplementationdauer lag bei 135 Tagen, wobei die Mindestdauer 2 Monate, die Höchstdauer 12 Monate betrug.

Diskussion

Die Supplementation bewirkte eine hochsignifikante Senkung von oxLDL um

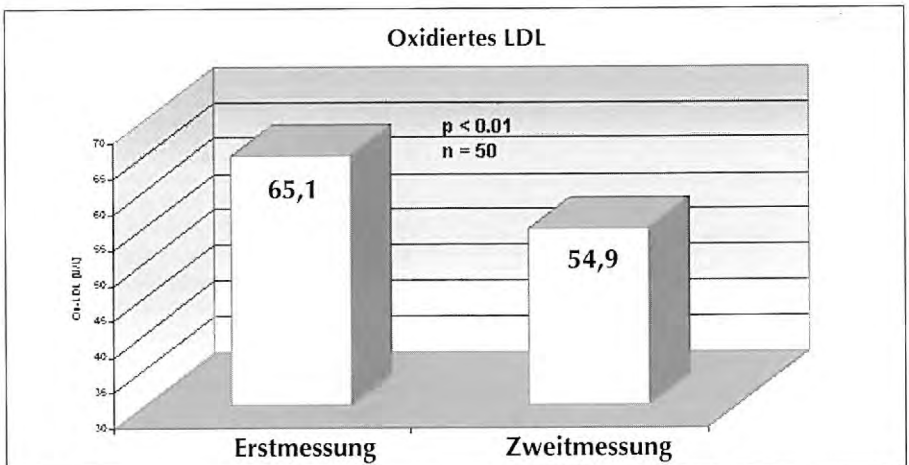


Abb. 2 : Einfluss der Supplementation auf das oxidierte LDL - Cholesterin

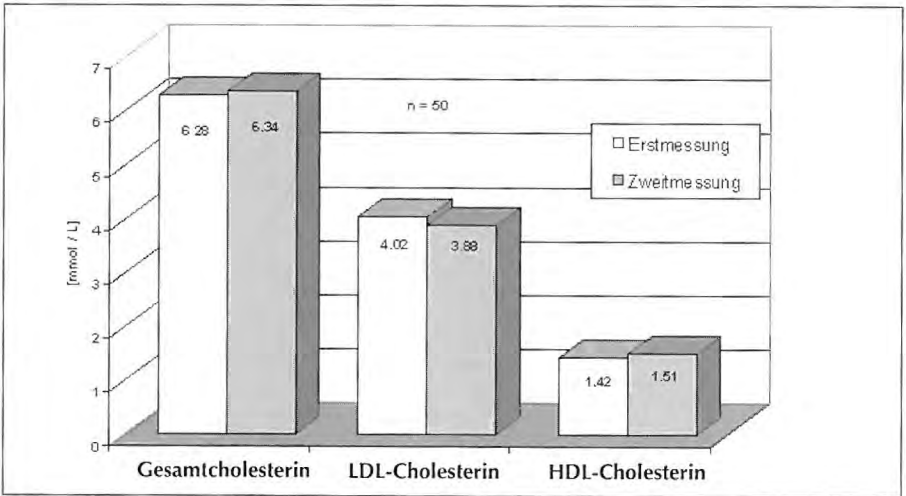


Abb. 3: Einfluss der Supplementation auf die Lipidfraktionen Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterin.

15%. Die LDL-Fraktion sowie Gesamt- und HDL-Cholesterin wurden kaum beeinflusst, jedoch ist eine tendenzielle Verbesserung des LDL/HDL-Quotienten zu beobachten. Die deutliche Beeinflussung des oxLDL bei nahezu unveränderten LDL-Spiegeln zeigt die prinzipielle Unabhängigkeit von LDL-Partikeln und deren Oxidationsrate an. Neben der bisher verfolgten Strategie - der Senkung der LDL-Fraktion durch Statine - oder begleitend dazu, stellt diese Beeinflussung des oxidativen Stresses durch entsprechende Antioxidanzien-supplementation eine vielversprechende Variante dar. Da die Konzentration von oxLDL mit zur Beurteilung des Herz-Kreislauftrisikos herangezogen werden kann, lässt sich durch eine Senkung dieses proatherogenen Risikofaktors auch eine Senkung des Herz-Kreislauftrisikos erwarten [5, 9, 10, 16]. Zudem korreliert die oxLDL-Konzentration mit Risikofaktoren des metabolischen Syndroms

[15]. Wegen der begleitenden B- Vitaminsupplementation konnte bei den Kontrollmessungen auch der Homocysteinwert um 24% (von 12.5 $\mu\text{mol/L}$ auf 9.5 $\mu\text{mol/L}$, $p < 0.01$) gesenkt werden. Damit zeigt sich eine, den individuellen Bedürfnissen angepasste, komplexe Vitalstoffsupplementation als kausales Instrument zur Beeinflussung des Atheroskleroserisikos geeignet.

Literaturverzeichnis

1. Arrol S et al.: Vitamin E supplementation increases the resistance of both LDL and HDL to oxidation and increases cholesteryl ester transfer activity. *Atherosclerosis* 2000; 150(1): 129-134
2. Berg A, König D: Oxidativer Stress und Sport. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 2000; 51(5): 177-78
3. Dalferth PF: Oxidativ modifiziertes LDL: Untersuchungen zu seiner Bildung und seinen zellulären Effekten. Dissertation. (2000) Eberhard-Karls Universität Tübingen.
4. Devaraj S et al.: Alpha tocopherol decreases CD36 expression in human monocyte-derived macrophages. *J Lipid Res.* 2001; 42(4): 521-527

5. Ehara S et al.: Elevated Levels of Oxidized LDL show a positive Relationship with the severity of acute coronary syndroms. *Circulation* 2001; 103: 1955-60
6. Griendling KK et al.: NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res* 2000; 68(5): 494-501
7. Gryglewski RJ et al.: Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. *Nature* 1986; 320(6061):454-6
8. Hirano R et al.: Effects of antioxidants on the oxidative susceptibility of low density lipoprotein. *J Nutr Sci Vitaminol* 1997; 43(4):435-44
9. Holvoet P et al.: Circulating oxidized LDL is a useful Marker for identifying Patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 844-848
10. Holvoet P et al.: Oxidized LDL and Malondialdehyde-modified LDL in Patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery disease. *Circulation* 1998;98:1487-94
11. Jialal I, Fuller CJ: Effect of Vitamin E, Vitamin C and beta-carotene on LDL Oxidation and atherosclerosis. *Can J Cardiol*. 1995 Oct; 11 Suppl G:97G-103G
12. Johnston N et al.: Oxidized LDL in Unstable coronary Artery Disease. *Circulation -Supplement* 106;(19) Abstract Nr. 368
13. Linton MF, Fazio S: Class A scavenger receptors, macrophages and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2001 12(5):489-95
14. Mohazzab et al.: NADH oxidoreductase is a major source of superoxide anion in bovine coronary artery endothelium. *Am. J Physiol*. 1994 266 (6Pt2):H568-72
15. Sigurdardottir V et al.: Circulating oxidized LDL is associated with risk factors of the metabolic syndrome and LDL size in clinically healthy 58-year old men (AIR study). *Journal of Internal Medicine* 2002; 252: 440-447
16. Sotirios T, Witztum L: Measuring Circulating oxidized LDL to evaluate coronary risk. *Circulation* 2001; 103:1930-32
17. Steinberg D: Low density Lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J. Biol. Chem*. 272: 20963-20966.
18. Ströhle A, Hahn A: Functional Foods - eine Übersicht zur aktuellen Situation. *JOM*10; 4(2002) 442-458
19. Tesoriere L et al.: Oral supplements of Vitamin E improve measures of oxidative stress in plasma and reduce damage to LDL and erythrocytes in beta-thalassemia intermedia patients. *Free Radic Res* 2001 34 (5): 529-40
20. Tesoriere L et al.: Oxidation resistance of LDL is correlated with Vitamin E status in beta-thalassemia intermedia. *Atherosclerosis* 1998; 137(2):429-35