

Philipp Gebhardt

Phosphatidylcholin – ein natürlicher Wirkstoff für Leber- und Gefäßgesundheit

Die Fettleber entsteht durch eine Störung des Fettstoffwechsels der Leber und betrifft etwa ein Viertel der Bevölkerung, mit steigender Inzidenz. Das im Lecithin enthaltene Phospholipid Phosphatidylcholin nimmt aufgrund seiner zwischen Wasser und Fett vermittelnden Wirkung eine Schlüsselstellung im Fettstoffwechsel des Körpers ein. Darüber hinaus trägt Phosphatidylcholin zu einem normalen Homocysteinspiegel bei, wodurch auch die Gesundheit der Gefäße in günstiger Weise beeinflusst wird.

Als Bestandteil der Zellmembranen aller Lebewesen wird Phosphatidylcholin mit der Nahrung konsumiert, jedoch liegen die aufgenommenen Mengen meist unter den Zufuhrempfehlungen der EFSA.

Fettleber – eine Erkrankung mit zunehmender Relevanz

Die Fettlebererkrankung zeichnet sich durch eine in der Regel reversible Einlagerung von Fetten (Triglyceriden) in den Leberzellen aus. Sie ist die weltweit häufigste Erkrankung der Leber und entsteht durch eine Störung des Fettsäure- und Triglyceridstoffwechsels der Hepatozyten. Meist wird die nicht-alkoholische Form der Erkrankung (*Non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) auf ein Missverhältnis zwischen Energiezufuhr (Überernährung) und Energieumsatz (z.B. Bewegungsmangel) zurückgeführt. Überschüssige Energie wird dabei als Fett auch in der Leber gespeichert, so dass ein durch Fehl- und Überernährung hervorgerufenen Übergewicht (Adipositas) zu den Hauptrisikofaktoren der Erkrankung zählt.

Auf der anderen Seite entsteht die alkoholische Fettlebererkrankung (*Alcoholic fatty liver disease*, AFLD) durch die übermäßige Bildung von Acetyl-CoA („aktivierte Essigsäure“), das beim Alkoholabbau gebildet wird und bei entsprechendem Alkoholkonsum zunehmend in Form von Fettsäuren und Triglyceriden in den Leberzellen gespeichert wird.

Die alkoholische Fettlebererkrankung lässt sich anamnestisch über die Bewertung der Trinkgewohnheiten von der nichtalkoholischen Form abgrenzen. Jedoch ist die Menge konsumierten Alkohols nicht immer nachvollziehbar und Mischformen beider Erkrankungsursachen sind vermutlich häufig.

In den vergangenen 10 Jahren hat sich die Prävalenz der Adipositas vor allem in der westlichen Welt erheblich erhöht. Auch in Deutschland ist ein Trend zum Übergewicht zu beobachten. Während nach einer Untersuchung des Robert-Koch-Instituts im Jahr 1998 18,9% der Männer und 22,5% der Frauen adipös waren, stiegen diese Zahlen bis zum Jahr 2010 auf 22,3% bzw. 23,9% an (2). Gleichzeitig erhöhte sich nach einer

2016 veröffentlichten Meta-Analyse der Anteil der von einer Fettlebererkrankung betroffenen Personen im Zeitraum von 2005 bis 2010 weltweit von 15% auf 25%. In Europa wird die Häufigkeit der NAFLD mit 24% angegeben, so dass inzwischen etwa jeder Vierte davon betroffen ist (3). Auch der Anteil übergewichtiger Kinder und Jugendlicher hat sich im Vergleich zu den 1980er- und 1990er-Jahren in Deutschland um 50% erhöht, so dass NAFLD auch im jugendlichen Alter zunehmend diagnostiziert wird (4). Auf der anderen Seite ist Übergewicht keine Voraussetzung für die Entwicklung einer NAFLD, da auch normalgewichtige Personen häufig davon betroffen sind (5). Das epidemiologische Ausmaß spiegelt sich in einer englischen Studie wider, die einen Anstieg der Krankenhauseinweisungen aufgrund einer Fettlebererkrankung zwischen 2001 und 2016 um den Faktor 26 (Abb. 1) dokumentiert.

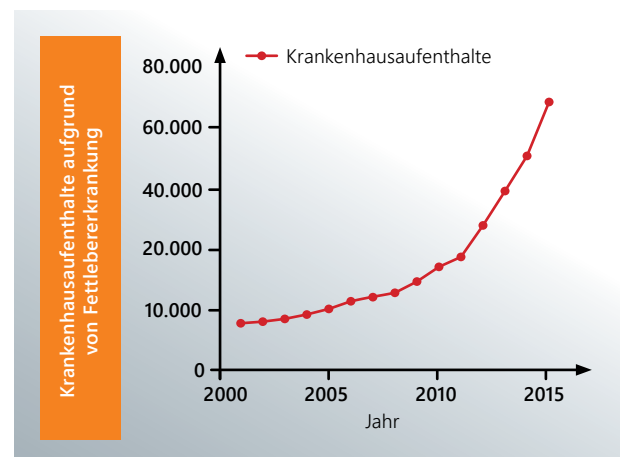


Abbildung 1: Zunahme der Krankenhausaufenthalte aufgrund von Fettlebererkrankungen in England zwischen 2001 und 2016 (modifiziert aus 1).

Ebenso wie die alkoholische Form kann auch die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung über eine Steatohepatitis mit dem Auftreten von Entzündungen und Fibrosen (narbiger Gewebeumbau) zu einer Leberzirrhose voranschreiten. Voraussetzung für beide Formen ist eine Akkumulation von Fett in der Leber durch ein Missverhältnis von Fetteinstrom bzw. Fettsynthese gegenüber der aus der Leber ausgeschleusten bzw. oxidierten Menge an Fett.

Phosphatidylcholin – das physiologische Phospholipid aus Lecithin

Für den Transport der wasserunlöslichen Lipide zu den Zellen des Körpers sind bestimmte Transportvesikel, sogenannte Lipoproteine (VLDL) verantwortlich, die in der Leber gebildet werden. Lipoproteine setzen sich zu einem Großteil aus Phospholipiden zusammen (Abb. 2). Diese amphiphilen („beides liebenden“) Moleküle bestehen aus einem hydrophilen („wasserliebenden“) sowie einem lipophilen („fettliebenden“) Teil. Sie können sich mit Fetten verbinden, so dass die hydrophilen Kopfgruppen eine Hülle bilden, die die Fetttropfen umschließt und den Transport im Blut ermöglicht. Mit einem Anteil von etwa 70% stellt Phosphatidylcholin dabei das wichtigste Phospholipid für die Funktion der verschiedenen Lipoproteine dar (6).

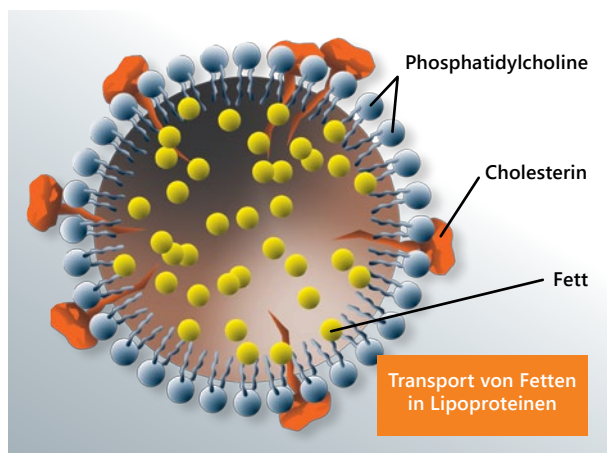


Abbildung 2: Für den Transport von Fetten im Blut werden diese in Lipoproteine verpackt. Aufgrund seiner zwischen Wasser und Fett vermittelnden Eigenschaften ermöglicht Phosphatidylcholin die Bildung der Lipoproteine.

Für die Herstellung ausreichender Mengen Phosphatidylcholin ist der Körper auf die Zufuhr der Vorstufe Cholin angewiesen. Cholin kann in der Leber gebildet werden, jedoch ist die Kapazität dieser endogenen Synthese begrenzt, so dass ein zusätzlicher Bedarf besteht, Cholin mit der Nahrung aufzunehmen. Als Teil der Zellmembranen aller Lebewesen stellt Phosphatidylcholin auch die wichtigste, natürliche Cholinquelle dar, die in unterschiedlichen Mengen mit der Nahrung zugeführt wird. Viele der cholinreichen Lebensmittel weisen ebenfalls einen höheren Fett- und Cholesteringehalt auf, so dass eine Verringerung des Fettkonsums oft mit einer unzureichenden Cholin-Versorgung und einer Einschränkung der körpereigenen Phosphatidylcholinsynthese verbunden ist. Bei einem Mangel an Phosphatidylcholin können in der Leber produzierte Fettsäuren, die normalerweise in Verbindung mit dem Phospholipid ins Blut transportiert werden, nicht in Lipoproteine verpackt und

ausgeschleust werden. Die Akkumulation von Fetten hat dann eine zunehmende Steatose der Leber zur Folge. Über den Mangel an Phosphatidylcholin führt eine unzureichende Cholinzufuhr damit zur klinischen Manifestation einer Fettleber und letzten Endes zur Schädigung des Organs (7) (Abb. 3).

Die Folgen eines Phosphatidylcholin-Mangels konnten in einer Interventionsstudie (2007) mit 57 gesunden Erwachsenen während einer kontrollierten Cholinmangelernährung simuliert werden. Unter den Versuchsbedingungen entwickelten 77% der Männer, 80% der Frauen nach der Menopause und 44% der prämenopausalen Frauen eine Verfettung der Leber, Leberschäden und/oder Muskelschäden. Die Symptome waren vollständig reversibel, nachdem Cholin wieder mit der Nahrung zugeführt wurde (8). Vor diesem Hintergrund hat die EFSA (Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit) angemessene tägliche Aufnahmemengen für Cholin von 400 mg für Erwachsene, 480 mg für Schwangere und 520 mg für stillende Frauen festgelegt (EFSA 2016) (9). Dem gegenüber steht jedoch lediglich eine tatsächliche durchschnittliche Zufuhr im Bereich von 291 – 468 mg, wie aus Daten der EFSA berechnet wurde (10). Angesichts der begrenzten körpereigenen Synthesekapazität und einer schwankenden Aufnahme mit der Nahrung bietet sich eine zusätzliche Zufuhr an, um die Gesundheit der Leber und der Gefäße sicherzustellen.

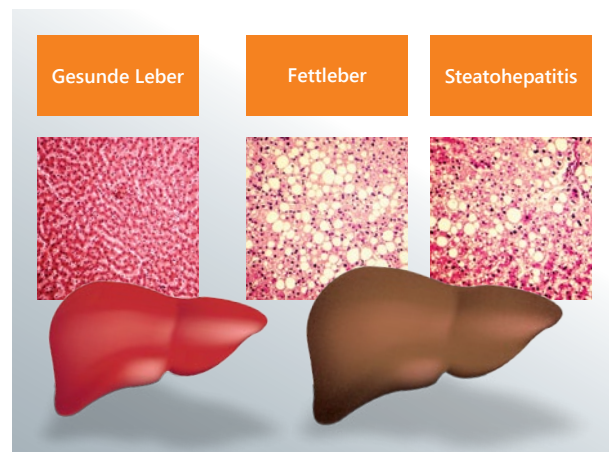


Abbildung 3: Die Fettlebererkrankung ist durch eine zunehmende Einlagerung von Fett in die Leberzellen (Hepatozyten) charakterisiert. Die Krankheit kann sich zu einer entzündlichen Form (Steatohepatitis) entwickeln.

Die Empfindlichkeit für ein Phosphatidylcholindefizit ist von verschiedenen Faktoren abhängig und bei prämenopausalen Frauen im Vergleich zu postmenopausalen Frauen und Männern weniger ausgeprägt (11). Dies wird auf entsprechend höhere Spiegel des Hormons Östrogen zurückgeführt, das die endogene Phosphatidylcholinproduktion durch einen aktivierenden Einfluss auf das Enzym Phosphatidylethanolaminmethyltransferase (PEMT) fördert. Durch den Transfer von Methylgruppen

pen auf Phosphatidylethanolamin dient PEMT der endogenen Herstellung von Phosphatidylcholin. Eine verringerte PEMT-Aktivität führt somit zu einer geringeren Phosphatidylcholin-synthese bei postmenopausalen Frauen und erhöht das Risiko eines Defizits.

Darüber hinaus wird berichtet, dass fast die Hälfte der Frauen in den USA (und wahrscheinlich auch in Europa) einen oder mehrere Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) im PEMT-Gen tragen. Dies sind vererbte genetische Variationen, die dazu führen, dass das Gen nicht durch Östrogen aktiviert werden kann (12). Unter einer Cholinmangelernährung im klinischen Umfeld hatten diese Frauen ein besonders hohes Risiko, Leberfunktionsstörungen zu entwickeln, die durch die erneute Zufuhr von Cholin rückgängig gemacht werden konnten (13). Obwohl die zugrundeliegenden Mechanismen wissenschaftlich aufgeklärt wurden, befassten sich bis jetzt nur wenige epidemiologische Studien mit dem Risiko von Lebererkrankungen im Zusammenhang mit der Cholinversorgung. Eine Untersuchung mit 664 NAFLD-Patienten ergab in diesem Rahmen bei postmenopausalen Frauen eine deutliche Assoziation des Fibrosegrades mit einer geringen Cholin-Aufnahme (14). Aufgrund der zunehmenden Inzidenz der Erkrankung und eines wechselseitigen Einflusses zwischen Übergewicht und Fettleber (15) ist eine ausreichende Versorgung mit Phosphatidylcholin jedoch von herausragender Bedeutung für die Gesundheit.

Neben den Lipoproteinen sehr geringer Dichte (VLDL), die für den Abtransport von Fetten aus der Leber sorgen, ist Phosphatidylcholin auch für die Bildung und Funktion von Lipoproteinen hoher Dichte (HDL) von essentieller Wichtigkeit. Die Hauptaufgabe der HDL besteht darin, überschüssiges Cholesterin aus den peripheren Geweben, wie den Wänden der Blutgefäße, zurück zur Leber zu transportieren, wo es über die Gallenflüssigkeit ausgeschieden werden kann. HDL wird umgangssprachlich auch als „gutes Cholesterin“ bezeichnet, da höhere Blutspiegel mit einem geringeren Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen verbunden sind (Abb. 4).

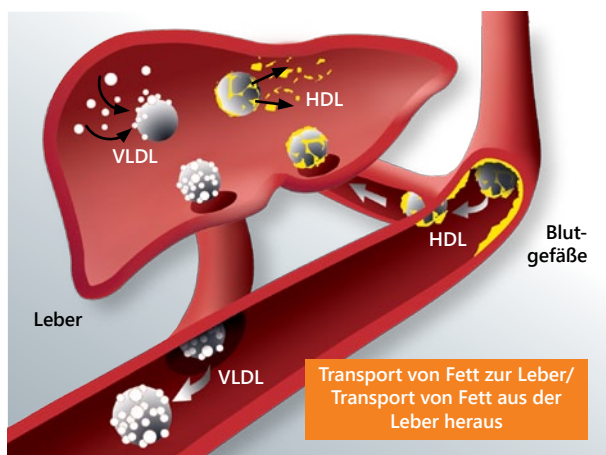


Abbildung 4: Die Leber stellt das zentrale Organ für den Lipidstoffwechsel dar. Die in ihr gebildeten Lipoproteine sehr geringer Dichte (VLDL) transportieren Fette von der Leber in den Körper. Auf der anderen Seite schleusen Lipoproteine hoher Dichte Fette zurück in die Leber. Dabei tragen sie auch zum Abtransport von Fetten aus den Gefäßen bei.

Homocystein – Ein wichtiger Faktor der Gefäßgesundheit

Einen weiteren Beitrag zur Gefäßgesundheit leistet Phosphatidylcholin als alternative Quelle von Methylgruppen, die zur Senkung des Homocysteinspiegels benötigt werden. Erhöhtes Homocystein wird als unabhängiger Risikofaktor für Arteriosklerose angesehen. Es wird angenommen, dass Homocystein die Erkrankung fördert, indem es die Flexibilität von Gefäßen verringert und eine direkt schädigende Wirkung auf Endothelzellen ausübt (16). Bei einer ausreichenden Verfügbarkeit von Methylgruppen kann Homocystein jedoch zur Aminosäure Methionin „recycelt“ werden, wodurch ein Anstieg auf kritische Werte vermieden wird. Die inverse Assoziation von erhöhten Homocysteinspiegeln mit der Aufnahme von Cholin aus der Nahrung konnte durch die Analyse von Daten einer breit angelegten epidemiologischen Studie mit mehr als 3.700 Teilnehmern deutlich herausgestellt werden (17).

Phosphatidylcholin- und Cholingehalt verschiedener Lecithine mit steigendem Aufreinigungsgrad.

Lecithin-Typ	Gehalt an Phosphatidylcholin, PC [g/100 g]	Cholingehalt [g/100 g]
Flüssiglecithin	12	1,56
Entöltes Lecithinpulver	20	2,6
Aufgereinigtes Lecithin	50	6,5
Aufgereinigtes Phosphatidylcholin	90	11,7

Regulatorik

Phosphatidylcholin ist Hauptbestandteil der Lecithine, die von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) als GRAS (Generally Recognized As Safe) eingestuft wurden (18). Auch die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) sieht Lecithine als sicher an und hat deshalb keine Obergrenze für den Verzehr festgelegt (19).

Fazit

Neben diätischen Interventionen und vermehrter Bewegung stellt die Ergänzung mit natürlichen, lipotropen Substanzen wie Phosphatidylcholin eine vielversprechende, nebenwirkungs-freie Option für die Therapie und Prävention der Fettleber dar. Als funktionsbestimmender Bestandteil der Lipoproteine ist es von essentieller Bedeutung für den Fettstoffwechsel und trägt als Quelle von Methylgruppen zur Absenkung erhöhter Homocysteinspiegel bei.

Literatur:

- (1) Rowe, I. A. (2018). Too much medicine: overdiagnosis and overtreatment of non-alcoholic fatty liver disease. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 3(1), 66-72.
- (2) Mensink, G., Schienkiewitz, A., Haftenberger, M., Lampert, T., Ziese, T., & Scheidt-Nave, C. (2013). Overweight and obesity in Germany.
- (3) Younossi, Z. M., Koenig, A. B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., & Wymer, M. (2016). Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, 64(1), 73-84.
- (4) Kurth, B. M., & Schaffrath, A. R. (2007). The prevalence of overweight and obese children and adolescents living in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 50(5-6), 736-743.
- (5) Kumar, R., & Mohan, S. (2017). Non-alcoholic fatty liver disease in lean subjects: characteristics and implications. *Journal of clinical and translational hepatology*, 5(3), 216.
- (6) Cole, L. K., Vance, J. E., & Vance, D. E. (2012). Phosphatidylcholine biosynthesis and lipoprotein metabolism. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1821(5), 754-761.
- (7) Zeisel, S. H., Da Costa, K. A., Franklin, P. D., Alexander, E. A., Lamont, J. T., Sheard, N. F., & Beiser, A. L. E. X. A. (1991). Choline, an essential nutrient for humans. *The FASEB journal*, 5(7), 2093-2098
- (8) Fischer, L. M., DaCosta, K. A., Kwock, L., Stewart, P. W., Lu, T. S., Stabler, S. P., ... & Zeisel, S. H. (2007). Sex and menopausal status influence human dietary requirements for the nutrient choline. *The American journal of clinical nutrition*, 85(5), 1275-1285.
- (9) EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2016. Scientific opinion on Dietary Reference Values for choline. *EFSA Journal* 2016;14(8):4484, 70 pp. doi:10.2903/j.efsa.2016.4484
- (10) Vennemann, F. B., Ioannidou, S., Valsta, L. M., Dumas, C., Ocké, M. C., Mensink, G. B., ... & Mattison, I. (2015). Dietary intake and food sources of choline in European populations. *British journal of nutrition*, 114(12), 2046-2055.
- (11) Zeisel, S. H., & Da Costa, K. A. (2009). Choline: an essential nutrient for public health. *Nutrition reviews*, 67(11), 615-623.
- (12) Resseguie, M., Song, J., Niculescu, M. D., da Costa, K. A., Randall, T. A., & Zeisel, S. H. (2007). Phosphatidylethanolamine N-methyltransferase (PEMT) gene expression is induced by estrogen in human and mouse primary hepatocytes. *The FASEB Journal*, 21(10), 2622-2632.
- (13) da Costa, K. A., Kozyreva, O. G., Song, J., Galanko, J. A., Fischer, L. M., & Zeisel, S. H. (2006). Common genetic polymorphisms affect the human requirement for the nutrient choline. *The FASEB Journal*, 20(9), 1336-1344.
- (14) Guerrerio, A. L., Colvin, R. M., Schwartz, A. K., Molleston, J. P., Murray, K. F., Diehl, A., ... & Scheimann, A. O.

(2012). Choline intake in a large cohort of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *The American journal of clinical nutrition*, 95(4), 892-900.

(15) Dietrich, P., & Hellerbrand, C. (2014). Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 28(4), 637-653.

(16) Zhao, J., Chen, H., Liu, N., Chen, J., Gu, Y., Chen, J., & Yang, K. (2017). Role of Hyperhomocysteinemia and Hyperuricemia in Pathogenesis of Atherosclerosis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 26(12), 2695-2699.

(17) Cho, E., Zeisel, S. H., Jacques, P., Selhub, J., Dougherty, L., Colditz, G. A., & Willett, W. C. (2006). Dietary choline and betaine assessed by food-frequency questionnaire in relation to plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring Study. *The American journal of clinical nutrition*, 83(4), 905-91

(18) U.S. Food and Drug Administration, 2013. 21CFR184.1400 revised as of April 1, 2013.

(19) EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS), Mortensen, A., Aguilar, F., Crebelli, R., Di Domenico, A., Frutos, M. J., & Leblanc, J. C. (2017). Re-evaluation of lecithins (E 322) as a food additive. *EFSA Journal*, 15(4), e0474

Abbildungen vom Autor

Weitere Informationen:

Philipp Gebhardt
Lipoid GmbH
p.gebhardt@lipoid.com
www.lipoid.com.



Autor:

Philipp Gebhardt
MitoTherapie
p.gebhardt@mitotherapie.de
www.mitotherapie.de