

Primer és szekunder hyperlipoproteinaemiák jelentősége fokozott kardiovaszkuláris kockázatú betegekben

Paragh György

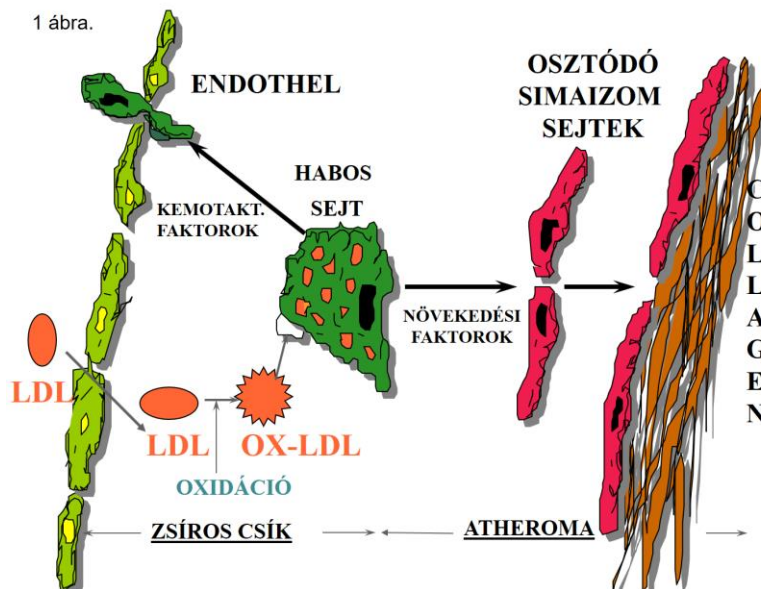
egyetemi tanár, Debreceni Egyetem, Klinikai Központ¹

Az LDL-koleszterin szerepe az érlelmeszesedés kialakulásában

A kardiovaszkuláris halálozás Európában a vezető halálok. Magyarországon az európai országokhoz képest a kardiovaszkuláris halálozás tekintetében ezen belül is kedvezőtlen a helyzet. A közép-európai régió országaiban a nyugat-európai országokhoz képest háromszor magasabb a halálozás. Hazánkban 40 éves korban várható élettartam férfiaknál 6,8 évvel, nőknél 4,8 évvel alacsonyabb a többi európai országéhoz képest. Magyarországon a 65 éves kor után az egészségben eltöltött évek száma 5 év, míg a három legkedvezőbb Európai országban 12,5 év (Blakely et al., 2017). A 100 000 lakosra jutó 779 kardiovaszkuláris halálozás kétszerese az Európai átlagnak (McCrindle and Gidding, 2016; Nichols et al., 2014; Pérez de Isla, Saltijeral Cerezo and Mata, 2017). Korábbi epidemiológiai tanulmányok igazolták azt, hogy a szív-érrendszeri halálozásban az úgynevezett kardiovaszkuláris rizikófaktorok játszanak fontos szerepet. Ezen kardiovaszkuláris rizikófaktorok közé tartozik a dohányzás, a magas vérnyomás, a magas vérzsírszint, és a cukorbetegség. 1978-ban, végzésem után a Debreceni Egyetem ÁOK I.sz. Belklinikáján az Intenzív Osztályon kezdtem dolgozni, ahol nagy számban kezeltünk akut miokardiális infarktusos betegeket. Ez is hozzájárult ahhoz, hogy a figyelmem a kardiovaszkuláris rizikófaktorok felé irányuljon. 1985-ben Goldstein és Brown Nobel díjat kapott az LDL receptor lipidanyagcserében játszott szerepének tisztázásáért. Ez is meghatározta azt, hogy a kardiovaszkuláris rizikófaktorok közül a hyperlipoproteinaemiákkal kezdtem foglalkozni. Goldstein és Brown vizsgálataiból kiindulva vizsgáltuk az LDL és a módosult LDL szerepét hypercholesterinaemiás és diabeteses betegeken. Azt találtuk, hogy a kontroll egyénekhez képest a koleszterin szintézis gátlás csökkent a hypercholesterinaemiás betegeknél (Paragh et al., 1997). Hasonló elváltozást találtunk a diabeteses betegeknél. Ott az LDL degradációja csökkent a kontroll csoporthoz képest és csökkent a monocyta makrofágok ApoE szekréciója, a koleszterin szintézis gátlása és ennek eredményeként fokozódott a habossejtté

¹ A szerző tudományos eredményeiért az MTA DAB Plakett kitüntetést kapta. Írása a DAB 2022. évi közgyűlésén elhangzott előadásának szerkesztett és bővített változata

történő alakulásuk (Paragh et al., 1998). Ezek az eredmények is megerősítették azt, hogy az LDL-nek és a módosult LDL-nek jelentős szerepe van az érlemezés kialakulásában. A keringésben lévő LDL felszaporodása megváltoztatja az endothel sejtek működését. Az endothel sejtek felszínén fokozódik az adhéziós molekulák expressziója, mely a gyulladásos sejtek felhalmozódásához és a subendothelialis térbe történő vándorlásához vezet. Ezen kívül az endothel sejtek permeabilitása is fokozódik, mely elősegíti az LDL subendothelialis térbe történő bejutását. A monocyták a subendothelialis térben makrofágokká alakulnak, a felszínükön megjelennek az úgynevezett scavenger receptorok, melyeknek a feladata az, hogy a módosult LDL-t felvegyék. A nagy mennyiségben a subendothelialis térbe került LDL oxidálódik és ez az oxidált LDL felvételre kerül, és mivel a scavenger receptoron keresztül történő felvétel nem váltja ki azt a feedback mechanizmust, amely meggátolná a sejt további koleszterin felszívódását, létrejön a habos sejt, ami az érlemezés kezdeti lépése. (1 ábra)



Öröklődő (familiális) hypercholesterinaemia (FH)

Familiális hypercholesterinaemiában (FH) csökken az LDL receptorok száma, vagy károsodik a funkciója. Ennek eredményeként jelentős mértékben megemelkedik a koleszterin szint, és ez azt eredményezi, hogy az illető egyénél – mivel örökletes betegségről van szó – gyermekkortól kezdve az endothel sejtek fokozott koleszterinterhelésnek vannak kitéve, és így már korai gyermekkorban az FH homozigóta formájában, míg a heterozigóta formájában korai felnőttkorban kialakul az érlemezés (Huijgen et al., 2012; Starr et al., 2008). Ezt bizonyítják azok a tanulmányok is, amelyek azt mutatták, hogy a FH-s betegek heterozigóta formájában a nő betegek 25%-ának, a férfi betegek 50%-ának van

kardiovaszkuláris szövődménye, a koronária betegség rizikója 3,5–16-szor nagyobb, a perifériás érbetegség rizikója pedig 5–10-szer nagyobb az egészséges egyénekhez képest. Ezen egyének élettartama mintegy 15 évvel csökken (Hovingh and Kastelein, 2016). Erre a betegségre jellemző a szív-érrendszeri elváltozáson kívül, hogy 45 éves kor előtt a szaruhártyán fehér gyűrű jelenik meg, az inak felett csomók, valamint az, hogy a családban férfiaknál 55 éves kor előtt, nőknél 60 éves kor előtt fordulnak elő korai szív-érrendszeri betegségek. Hollandiában ezen klinikai tünetek és anamnesztikus adatok, valamint nagyszámú genetikai vizsgálat alapján összeállítottak egy kritériumrendszert az FH diagnózisára, ez az úgynevezett Dutch kritérium (Austin et al., 2004). Ezen kritériumrendszert felhasználva az észak-alföldi régióban – adatbányászati módszerrel vizsgálva a korábban kórházban kezelt betegeknek milyen gyakorisággal fordul elő FH – 1 342 124 beteg adatát elemeztük a Dutch kritérium alapján. Nyolc betegnek volt biztos FH diagnózisa, 225 betegnek valószínű, és több mint 11 000 betegnek lehetséges FH. Ezen eredmények alapján a becsült prevalencia 1:340 volt (Paragh et al., 2018). (2. ábra)

2. ábra: Adatbányászati módszerrel az Észak-alföldi régióban előforduló FH betegek

Lipid parameters of patients categorized according to the Dutch Lipid Clinic Network criteria.						
	DLCN score	number of patients	Ratio (%)	Total cholesterol (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
Definite FH	>8	6	0.001	10.3 ± 0.7	8.1 ± 0.6	2.42 ± 0.4
Probable FH	6-8	225	0.017	9.38 ± 3.0	7.61 ± 2.4	1.54 ± 0.6
Possible FH	3-5	11,706	0.87	7.34 ± 1.2	5.26 ± 0.8	1.58 ± 0.4
Total	>3	11,937	0.89			

Prevalence of cardiovascular risk factors in patients categorized according to the Dutch Lipid Clinic Network criteria.										
	DLCN score	Number of patients	Ratio (%)	Current smoker (%)	Hypertension (%)	Diabetes mellitus (%)	Chronic kidney disease (%)	Obesity (%)	Low HDL-C level (%)	Hypothyroidism (%)
Definite FH	>8	6	0.001	16.9	65.5	23.2	21.4	8.9	25.7	8.9
Probable FH	6-8	225	0.017	18.5	71.3	21.8	30.6	5.6	19.0	10.5
Possible FH	3-5	11,706	0.87	16.2	70.6	21.9	17.7	7.1	16.3	9.4

225 beteg a Dutch kritérium alapján a 6-8-as pontszámot érte el (az átlag koleszterin 9.38 mmol/L, átlag LDL-C: 7.61 mmol/L volt).

11 706 beteg 3-5 pontszámot ért el (átlag koleszterin 7.34 mmol/L, átlag LDL-C: 5.26 mmol/L).

A becsült FH prevalencia 1:340, mely más Európai országok prevalenciájához hasonló.

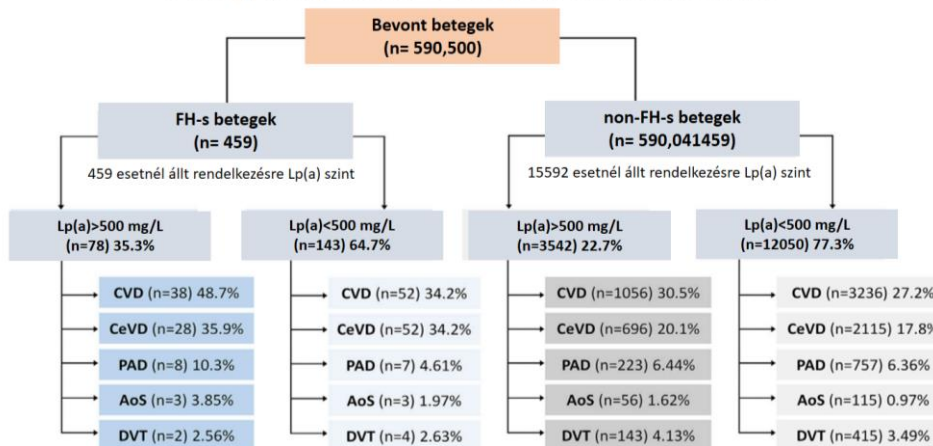
Szintén vizsgáltuk a kardiovaszkuláris rizikófaktorok előfordulási gyakoriságát ebben a populációban (dohányzás, hypertonia, diabetes mellitus, krónikus veseelégtelenség, obesitás, alacsony HDL-C szint, hypothyreosis). Az egyéb rizikófaktorok társulása növelte a kórházi ellátás gyakoriságát idős korban.

Paragh G, Harangi M, Karányi Z, Daróczy B, Németh Á, Fülöp P.: Atherosclerosis. 2018 Oct;277:262-266.

Az LDL-hez hasonló másik lipoprotein partikula az Lp(a), mely abban különbözik az LDL-től, hogy a máj által termelt lipoprotein (a) fehérje kapcsolódik az LDL-hez, így megváltoztatja annak szerkezetét és funkcióját (Anuurad et al., 2006). A szerkezetben képződő mikrothrombusok feloldásában szerepet játszó plazmin képződést gátolja. A felszínen lévő oxidált foszfolipidek krónikus gyulladást tartanak fenn és az LDL módosulása miatt a receptoron történő lebontás lassul és ezáltal növekszik a koleszterin szint, mely hozzájárul a korai érmezsenedéshez (Boffa, Marcovina and Koschinsky, 2004). Korábbi epidemiológiai vizsgálatok pozitív összefüggést mutattak az Lp(a) szint és a koszorúér betegség

között (Craig et al., 1998). A statin kezelés ellenére ezen betegeknél 3% feletti a 10 éves kardiovaszkuláris halálozás és 10% feletti a halálos és nem halálos kardiovaszkuláris kockázat. Korábbi vizsgálatok azt mutatták, hogy 100 mg/dl Lp(a) csökkenés mintegy 20%-os kardiovaszkuláris rizikó csökkenést eredményez (Burgess et al., 2018). Szintén adatbányászati módszerrel vizsgáltuk a klinikán kezelt betegeknél hogy alakul az Lp(a) szint, és milyen kapcsolat található az Lp(a) szint és a kardiovaszkuláris kockázat között. Mintegy 600 000 egyén adatát elemeztük. 459 egyén a Dutch kritérium alapján FH-s volt, a többi egyének nem volt FH-ja. Azt találtuk, hogy az FH-ban szenvedőknél észlelt magas Lp(a) szint szignifikánsan növelte a kardiovaszkuláris, cerebrovaszkuláris, perifériás érbetegség, az aorta stenosis és a mélyvénás thrombosis rizikóját az azonos Lp(a) kategóriába tartozó nem FH-s betegekhez képest (Németh et al., 2022). (3. ábra)

3. ábra: A vizsgálati populáció szerkezete, a bevont betegek száma, valamint a betegek csoportokra és alcsoportokra való felosztása



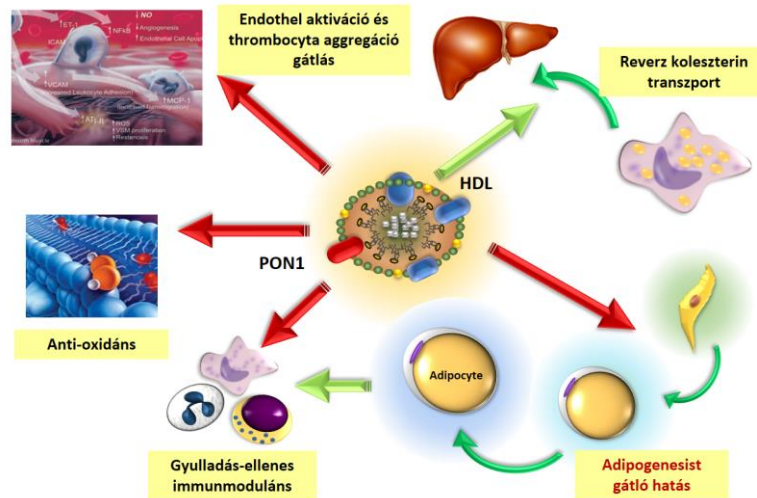
Németh Á.: Front. Genet. 13:849197. doi: 10.3389/fgene.2022.849197

Hogyan véd a HDL-C az érlemezés ellen?

A Framingham tanulmány vizsgálataira hívták fel a figyelmet, hogy az LDL-C kívül más lipid frakciónak is szerepe lehet a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásában. Azt mutatták ki, hogy azonos LDL koncentráció mellett, ha a HDL-C szint alacsonyabb, akkor nagyobb a szív-érrendszeri betegségek előfordulásának gyakorisága (Castelli, 1988). Később Durrington és munkatársai azt állapították meg, hogy 1% HDL emelkedés 3%-kal csökkenti a koszorúér-betegség rizikóját (Durrington PN, 1995). A lipidfrakciók közül a HDL az, ami véd az érlemezéssel szemben. Mivel magyarázható a HDL ezen kedvező hatása? A HDL direkt endothel sejtekre gyakorolt hatásával, és azzal, hogy a HDL a perifériás sejtektől a fölös koleszterint a májba szállítja, és ebből a koleszterinből epesav képződik, és így a szervezet a fölös koleszterin tartalmától

meg tud szabadulni. Ezen kívül gyulladáscsökkentő hatása és antioxidáns hatása is van. Ennek az antioxidáns hatásnak a fő letéteményese a HDL részecskében a HDL-hez kötött enzim a paraoxonáz (PON1). (4. ábra)

4. ábra: A HDL ANTIATHEROGÉN HATÁSA



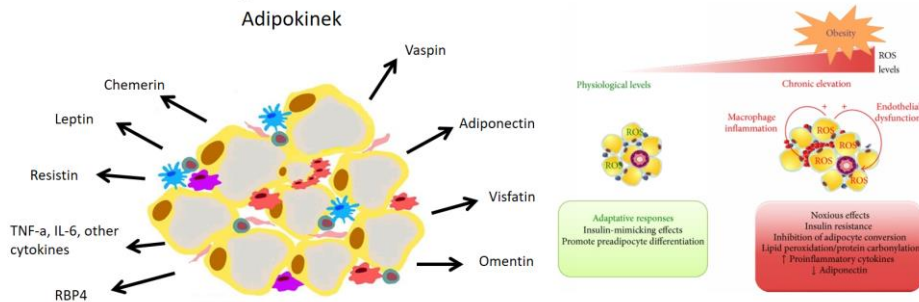
A lipid peroxidok hidrolízise által gátolja az oxidált LDL képződését és ezáltal az érlemezés folyamatát. 15 hyperlipidaemiás egyén limfocitáit vizsgáltuk, hidrogén peroxiddal (H_2O_2) váltottuk ki a DNS károsodást és néztük a lipid peroxidációra jellemző TBARS szintet, mely fokozott lipid peroxidációban nő és a nitrogén monoxid szintet, mely csökkenti az endothel károsodást. A DNS károsodását comet assay-vel vizualizálni lehet. Azt találtuk, hogy a hyperlipidaemiás betegek limfocitáiban a DNS károsodás szignifikánsan nagyobb volt az egészséges kontrollhoz képest. Ezen betegek PON1 aktivitása, arileszteráz aktivitása szignifikánsan alacsonyabb volt a kontroll betegekhez képest. Negatív korrelációt találtunk a PON1 aktivitás és az oxidatív DNS károsodása között. Ezek az eredményeink is megerősítik a HDL-hez kötött PON1 antioxidáns hatását (Harangi et al., 2002; Harangi et al., 2004).

Elhízás, vesebetegség, vesetranszplantáció, autoimmun betegségek hatása a HDL-C védő funkciójára

A hyperlipidaemiáknak a jelentős hányadát a szekunder hyperlipidaemia adja, ami azt jelenti, hogy valamilyen betegség, vagy gyógyszer hatására alakul ki a lipid abnormalitás. Az egyik leggyakoribb oka a szekunder hyperlipoproteinemiáknak az elhízás. 2016-ban a közép és kelet-európai felnőtt férfi lakosság mintegy 20%-a, a nők mintegy 25%-a elhízott (Alkaf et al., 2021). Magyarországon 40%-ra tesszük a túlsúlyos betegeket, és 20%-ra az elhízottak arányát a felnőtt lakosságban. Az elhízás során jelentősen felhalmozódik a szerve-

zet zsírtartalma. Abban az esetben, ha normális a szervezet zsírtartalma, a zsírszövetben képződő szabadgyökök a szervezet adaptív válaszát segítik elő, míg a nagymennyiségű zsírfelhalmozódás során a jelentősen megnövekvő szabadgyök termelés károsító hatást eredményez, melynek következtében inzulin rezisztencia, a lipidek oxidációja, a fehérjék módosulása, a gyulladásos cytokinek felhalmozódása és az adiponektin csökkenése figyelhető meg. Ezáltal az elhízás hozzájárulhat a népbetegségnek számító 2-es típusú cukorbetegség, a hyperlipidaemia, a hipertónia, és a krónikus gyulladás kialakulásához, és ezzel elősegítheti a szív-érrendszeri betegségek kialakulását (Le Lay et al., 2014). A zsírszövet nemcsak energia-raktározó szövet, hanem endokrin szerv. Számos bioaktív anyagot termel, melyeket adipokineknek nevezünk. Ilyen adipocytokin a leptin, adiponektin, resistin, vaspin, visfatin, omentin, TNF-alfa, IL-6. (5. ábra)

5. ábra: A zsírszövetek különböző metabolikus folyamatokat segítenek elő



Soazig Le La: Oxidative Medicine and Cellular Longevity Volume 2014, 18 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/908539>

Kíváncsiak voltunk arra, hogy elhízott egyéneknél hogyan alakulnak a lipid-szintek, és ezek milyen kapcsolatot mutatnak az adipokinekkel (Balogh et al., 2011; Fülöp et al., 2016; Lőrincz et al., 2014; Szentpéteri et al., 2018). Ezen adipokinek közül a leptin, resistin, visfatin, chemerin kedvezőtlen hatást fejtett ki, míg a vaspin, adiponektin, apelin, omentin kedvező hatást. Ezek egyensúlya határozza meg, hogy egy adott egyénnél az érlelmeszesedés irányába megy-e az anyagcsere folyamat vagy pedig azt gátolja (6. ábra) (Müller-Ladner, Frommer and Neumann, 2011). Ezen eredményeink alapján az a teória fogalmazódott meg, hogy a szervezet szabályozásában az első vonal a neuroendokrin rendszer, és a második vonalban a finomhangolásban segíthetnek az adipokinek, és ez a finomhangolás attól függően, hogy jelentős túlsúly van-e, esetleg torzításhoz vezethet, vagy abban az esetben, hogyha megfelelő a zsírtömeg állapota segíthet megőrizni a szervezet anyagcsere integritását.

A szekunder hyperlipoproteinaemiák másik gyakori oka a krónikus veseelégtelenség. Világszerte több, mint 500 millió ember szenved ezen betegségben. Magyarországon 10 000 betegnek 60 ml/perc/1,73m-nél kisebb a GFR értéke. Krónikus veseelégtelenség során meglévő krónikus gyulladás, anaemia, az urémiás toxinok, eritropoetin (EPO) csökkent termelése, a vasanyagcsere zavara

mind elősegítik a reaktív oxigén gyökök termelését és az oxidatív folyamatokat. Ezzel szemben a PON1 és nitrogén oxid szintetáz adja a glutation reduktáz, glutation peroxidáz, superoxid dizmutáz és kataláz mellett az antioxidáns rendszer bázisát. A PON1 nemcsak paraoxonáz és arileszteráz aktivitással rendelkezik, hanem laktonáz aktivitással is. Ennek eredményeként a homocisztein tiolaktont visszaalakítja homociszteinné és így gátolja a fehérjék homociszteinilációját. Munkatársaimmal vizsgáltuk a krónikus hemodializált vesebetegeknél és a vesetranszplantált betegeknél a PON1 aktivitás változását, és azt találtuk, hogy hemodializált betegeknél szignifikánsan csökkent a PON1 laktonáz aktivitása is, mely hozzájárulhat ezen betegeknél a kardiovaszkuláris szövődményekhez. Jelentősen magasabb PON1 aktivitást mértünk alultáplált hemodializált csoportban az elhízottakhoz képest. Magas homocystein szint, emelkedett aszimmetrikus dimetil-arginin (ADMA) koncentráció, PON1 aktivitás csökkenése, a módosult fehérjék szintjének emelkedéséhez vezethet és ezáltal fokozhatja a krónikus vesebetegeknél és hemodializált betegeknél a kardiovaszkuláris szövődményeket (Paragh et al., 1999; Sztanek et al., 2012a; Sztanek et al., 2012b; Varga et al., 2012).

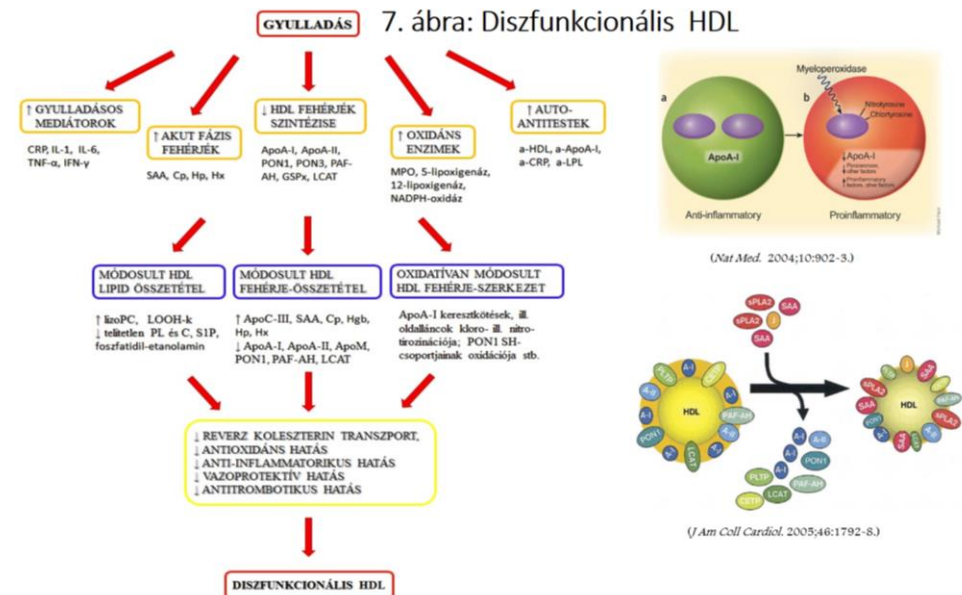


Müller-Ladner U et al. The Rheumatologist, August 2011

Az autoimmun betegségekben megfigyelhető az érlemeszesedésre való fokozott hajlam. Ezért kíváncsiak voltunk arra, hogy ezen betegeknél hogyan változik a lipidszint, és a HDL-hez kötött antioxidáns rendszer a PON1 aktivitása. Azt találtuk, hogy a szisztémás lupus erythematosusban, kevert kötőszöveti betegségben és rheumatoid arthritisben a PON1 aktivitás szignifikánsan csökkent (Bodolay et al., 2008; Kerekes et al., 2008; Kiss et al., 2007). Ily módon a lipid peroxidáció gátlása is csökkent és ez elősegítheti az érlemeszesedést. Rheumatoid arthritises betegeknél pozitív korrelációt találtunk a TNF-alfa és IL-6 szinttel. PON1 aktivitás szabályozása bizonyos területen ellentmondásos. Van olyan tanulmány, mely azt mutatta ki, hogy a TNF-alfa és az IL-6 gátolja a PON1 exp-

ressziót (Han et al., 2006), míg mások arra hívták fel a figyelmet, hogy az IL-6 fokozza a PON1 gén expresszióját (Kumon et al., 2003).

A HDL három alcsoportra osztható: nagy HDL, közepes és kicsi sűrű HDL-re. Ezeknek a szerkezete és a funkciója is más. A korábbi vizsgálatok arra hívták fel a figyelmet, hogy bizonyos esetekben a magasabb HDL szint mellett is jelentős érlemeszesedés figyelhető meg. Kimutatták azt, hogy ilyen esetekben módosul a HDL. Krónikus gyulladásban a gyulladásos mediátorok, oxidatív folyamatok, a termelődő akut fázis fehérjék, autoantitestek módosíthatják a HDL összetételét és a korábban antiatherogén, védő hatású HDL nem tudja a feladatát el látni, és nem véd az érlemeszesedéssel szemben, hanem elősegíti a azt. Az ilyen HDL-t diszfunkcionális HDL-nek hívjuk. (7. ábra)



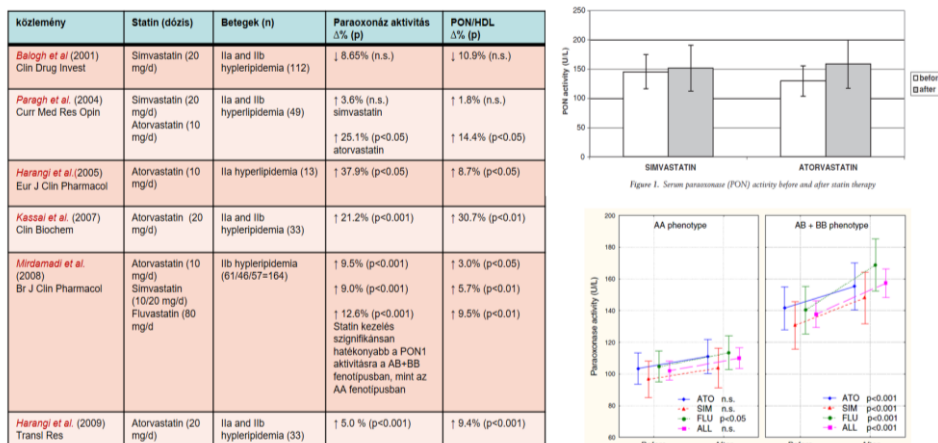
51 szisztémás lupus erythematosus (SLE) beteg és 49 – korban, nemben illesztett – egészséges kontroll egyént vizsgálva néztük azt, hogy a hem-indukált LDL oxidáció hogyan változik a fenti betegcsoportokban. Azt találtuk, hogy SLE-ben a szisztémás gyulladás nemcsak a HDL mennyiségét csökkentette, hanem antiatherogén funkcióját is rontotta azáltal, hogy fokozódott az LDL oxidációja. Ezen kívül megváltozott a HDL alcsoportjainak az összetétele is. Ez nyilván hozzájárult a funkció károsodásához (Gaál et al., 2016). Más vizsgálatunkban 167 vaszkuláris betegségben nem szenvedő hyperlipidaemiás beteget vizsgáltunk. Az ADMA, az adhéziós molekulák, oxidált LDL szinteket, valamint a myeloperoxidáz koncentrációt és a PON1 aktivitást mértük. Azt találtuk, hogy a myeloperoxidáz szignifikánsan fokozódott, a PON1 aktivitás pedig csökkent (Szentpéteri et al., 2017). A HDL, a myeloperoxidáz és a PON1 egy úgynevezett

hármaskomplexet hoz létre és ennek az egyensúlya határozza meg, hogy a HDL antiatherogén vagy atherosclerost elősegítő-e.

Terápiás lehetőségek hatásai a lipidanyagcserére és az oxidatív folyamatokra

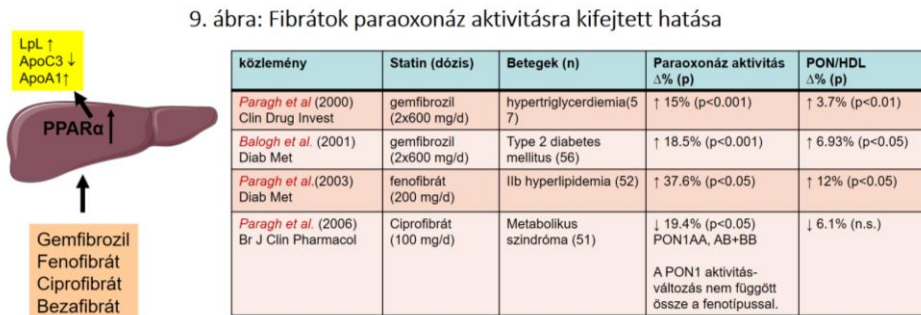
A kardiovaszkuláris betegségek megelőzésének bázisa a fő kardiovaszkuláris rizikófaktorok csökkentése, így a vérnyomás normalizálása, a dohányzás megszüntetése és a vércukor szint megfelelő beállítása mellett az LDL-C szint csökkentése. Az LDL-C csökkentés leghatékonyabb *per os* alkalmazható, és legszélesebb körben használt készítményei a statinok, melyek az intracelluláris koleszterin szintézis kulcsenzimének a gátlásával fokozzák a sejt felszínén az LDL receptorok számát, és ezáltal a sejt az extracelluláris térből nagyobb mennyiségű koleszterint vesz fel és így jelentős összekoleszterin és LDL-C csökkentő hatást képes kifejteni. Hazánkban napjainkban alkalmazott készítmények közül a leghatékonyabb a rosuvastatin, majd ezt követi az atorvastatin, simvastatin, fluvastatin. Korábbi vizsgálatainkban tanulmányoztuk azt, hogy a statinok a lipidcsökkentésen kívül hogyan befolyásolják a HDL-hez kötött PON1 aktivitást, az oxidált LDL szinteket, és hogy a PON1 fenotípusa hatással van-e a statinok PON1-re és lipidekre kifejtett hatására. Azt találtuk, hogy a lipidcsökkentés mellett a statinok kedvezően befolyásolták a PON1 aktivitásokat. A PON1 fenotípusa pedig hatással volt az egyes statinok PON1 aktivitására, illetve LDL csökkentésre kifejtett hatására (Balogh et al., 2001a; Harangi et al., 2009; Harangiet al., 2004; Kassai et al., 2007; Mirdamadi et al., 2008; Paragh et al., 2004). (8. ábra)

8. ábra: Statinok paraoxonáz aktivitásra kifejtett hatása



A fibrátok a PPR- α aktivációján keresztül fokozzák a triglyceridben gazdag lipoproteinek lebontásáért felelős lipoprotein lipáz (LPL) aktivitását, csökkentik a LPL gátló apoC3 termelést és fokozzák a HDL fő apolipoproteinjének az apoA1-nek a termelődését. A hypertriglyceridaemiás, 2-es típusú diabetes mellitus, és hyperlipidaemiás, valamint metabolikus szindrómás betegcsoportban vizsgáltuk a gemfibrozil, fenofibrát és cyprofibrát hatását. Azt találtuk, hogy a

gemfibrozil és fenofibrát növelte a PON1 aktivitást, míg a ciprofibrát nem szignifikáns változást eredményezett és a ciprofibrát PON1 aktivitásra kifejtett hatása nem függött a PON1 fenotípusától (Balogh et al., 2001b; Paragh et al., 2000; Paragh et al., 2003; Paragh et al., 2006). (9. ábra)

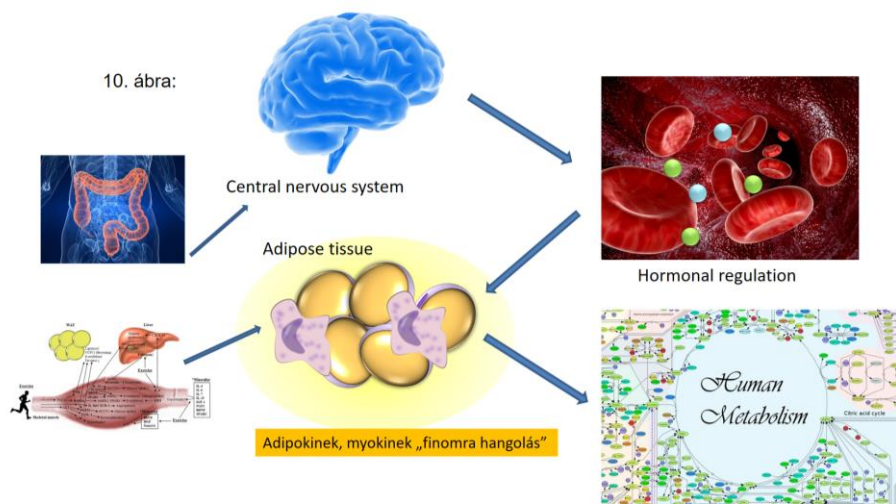


A magas koleszterin szinttel rendelkező egyéneknél a maximális dózisban alkalmazott statin kezeléssel sem érjük el a terápiás célértéket, ilyenkor ezetimibbel kombináljuk a statint. Az ezetimib a vékonybélben a koleszterin szelektív felszívódásáért felelős Niemann-Pick szerű (NPC1L1) fehérje gátlásával hat, és így mintegy 18–21 %-os LDL-C csökkentő hatást fejt ki. Azt találtuk, hogy a különböző genotípusokban másként hathat az ezetimib, és olyan egyéneknél, akiknél az ezetimib alkalmazása mellett nem észlelünk megfelelő hatást, érdemes megnézni, hogy ennek a háttérben nincs-e a genotípusban észlelhető eltérés (Zsíros et al., 2014).

Lehet-e csökkenteni a familiáris hypercholesterinaemiás betegek koleszterin szintjét?

A familiáris hypercholesterinaemiás betegek kiindulási koleszterin szintje nagyon magas, ezért ezen betegeknél a maximálisan alkalmazott statin és ezetimib kombinációs kezeléssel sem érjük el a kívánt terápiás célértéket, ilyen esetben LDL aferezist végzünk. 48 éves FH-s nőbeteg esetében demonstráltuk, hogy a standard terápia mellett alkalmazott LDL aferezissel sem értük el a célértéket, annak ellenére, hogy a kiindulási koleszterin szint 51%-kal csökkent. A PCSK9 gátló, és a statin ezetimib terápiával 69%-os LDL csökkenést értünk el, de még ez sem volt elég a terápiás célérték eléréséhez. A statin, ezetimib, LDL aferezis, valamint PCSK9 gátló együttes kombinációjával tudjuk biztosítani az LDL célértéket. Ez a tanulmányunk arra hívja fel a figyelmet, hogy a nagy rizikójú betegeknél sokszor a teljes terápiás arzenált be kell vetnünk annak érdekében, hogy az LDL-C célértéket elérjük (Harangi M, 2017). Krónikus anyagcsere betegségek kezelésének bázisát az életmód terápia adja, melynek egyik eleme a dietoterápia, a másik pedig a rendszeres fizikai aktivitás. Korábbi vizsgálatok azt mutatták, hogy a fizikai aktivitás során mintegy 450 fehérje szintézise változik meg. Ezeket a fehérjéket myokineknak nevezzük. Ezen fehérjék jelentős mér-

tékben módosíthatják az anyagcsere folyamatokat. Ezen fehérjék közül az irisin, a fibroblast növekedési faktor hatását vizsgáljuk, melyek elősegítik a fehér zsírszövet barna zsírszövetté történő alakulását, és ezáltal meggátolják a fölös energia zsír raktárakban történő felhalmozódását, és így hozzájárulhatnak a normál testsúly eléréséhez. Elképzelésünk szerint az első szabályozó rendszer a központi idegrendszer és az endokrin rendszer. Ezt a szabályozó rendszert finomra hangolják a zsírsejtekből származó adipokinek és az izomsejtekből származó myokinek. Ezek együttesét jelentős mértékben befolyásolja a tápcsatornában lévő mikrobiom összetétel. Ezek egyensúlya határozza meg azt, hogy az illető egyén anyagcsere folyamatai optimális feltételt tudnak-e biztosítani az egyén számára, vagy sem. A négy tényező által létrehozott hálózat kapcsolódási pontjai a későbbiekben segíthetnek annak megértésében, hogy bizonyos anyagcsere betegségek miért alakulnak ki.



Pályám kezdete óta a lipidanyagcsere és az ahhoz köthető oxidatív folyamatok területén óriási a fejlődés. Amikor kezdtük, gyakorlatilag nem volt hatékony koleszterincsökkentő gyógyszerünk. Ma széles a repertoár, a statin, ezetimib, PCSK9 gátlók, MTP gátlók, apoB100 gátlók, apoC3 gátló, Lp(a) gátló, ANGPL3 gátló lehetővé teszik azt, hogy ne csak a szekunder, hanem a primer hyperlipidaemiák nagy részénél is elérjük a terápiás célértékeket, és így mintegy 85%-os kiindulási LDL-C csökkenést hozunk létre. Ennek a jelentőségét alátámasztja az is, hogy a Framingham tanulmány alapján az egészséges egyénhez viszonyítva egy 60 éves férfinál a várható élettartam kardiovaszkuláris betegségben 7,4 évvel, akut miokardiális infarktus után 9,2 évvel csökken. Amennyiben meg akarjuk szüntetni ezt a különbséget az előbb említett gyógyszerek megfelelő alkalmazásával közel az egészségesekhez hasonló életésélyt biztosíthatunk a korábban kardiovaszkuláris betegségben szenvedő egyéneknek.

Az előbb felsorolt eredményekben jelentős szerepet játszottak munkatársaim. PhD témavezetőként, társtémavezetőként 18 hallgatóm szerzett PhD fokozatot. Jelenleg 3 hallgató PhD munkáját irányítom. Közvetlen munkatársaim közül tízen habilitáltak, hárman MTA doktori fokozatot szereztek.

Irodalomjegyzék

- Alkaf, B., Blakemore, A. I., Järvelin, M. R., and Lessan, N. (2021). Secondary analyses of global datasets: do obesity and physical activity explain variation in diabetes risk across populations? *Int J Obes (Lond)* 45, 944.
- Anuurad, E., Boffa, M. B., Koschinsky, M. L., and Berglund, L. (2006). Lipoprotein(a): a unique risk factor for cardiovascular disease. *Clin Lab Med* 26, 751.
- Austin, M. A., Hutter, C. M., Zimmern, R. L., and Humphries, S. E. (2004). Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol* 160, 407.
- Balogh, Z., Fóris, G., Kónya, G., Paragh, G., Köbling, T., Padra, J. T., and Sarang, Z. (2011). Obesity abrogates the concentration-dependent effect of leptin on endogenous cholesterol synthesis in human monocytes. *Immunobiology* 216, 431.
- Balogh, Z., Fülöp, P., Seres, I., Harangi, M., Katona, E., Kovács, P., Kosztáczky, B., and Paragh, G. (2001a). Effects of simvastatin on serum paraoxonase activity., pp. 505, *Clin Drug Invest.*
- Balogh, Z., Seres, I., Harangi, M., Kovács, P., Kakuk, G., and Paragh, G. (2001b). Gemfibrozil increases paraoxonase activity in type 2 diabetic patients. A new hypothesis of the beneficial action of fibrates? *Diabetes Metab* 27, 604.
- Blakely, T., Disney, G., Atkinson, J., Teng, A., and Mackenbach, J. P. (2017). A Typology for Charting Socioeconomic Mortality Gradients: "Go Southwest". *Epidemiology* 28, 594.
- Bodolay, E., Seres, I., Szodoray, P., Csípo, I., Jakab, Z., Vegh, J., Szilagy, A., Szegedi, G., and Paragh, G. (2008). Evaluation of paraoxonase activity in patients with mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* 35, 237.
- Boffa, M. B., Marcovina, S. M., and Koschinsky, M. L. (2004). Lipoprotein(a) as a risk factor for atherosclerosis and thrombosis: mechanistic insights from animal models. *Clin Biochem* 37, 333.
- Burgess, S., Ference, B. A., Staley, J. R., Freitag, D. F., Mason, A. M., Nielsen, S. F., Willeit, P., Young, R., Surendran, P., Karthikeyan, S., Bolton, T. R., Peters, J. E., Kamstrup, P. R., Tybjaerg-Hansen, A., Benn, M., Langsted, A., Schnohr, P., Vedel-Krogh, S., Kobylecki, C. J., Ford, I., Packard, C., Trompet, S., Jukema, J. W., Sattar, N., Di Angelantonio, E., Saleheen, D., Howson, J. M. M., Nordestgaard, B. G., Butterworth, A. S., Danesh, J., and Consortium, E. P. I. I. C. a. N. C. D. E.-C. (2018). Association of LPA

- Variants With Risk of Coronary Disease and the Implications for Lipoprotein(a)-Lowering Therapies: A Mendelian Randomization Analysis. *JAMA Cardiol* 3, 619.
- Castelli, W. P. (1988). Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease--the Framingham Heart Study. *Can J Cardiol* 4 Suppl A, 5A.
- Craig, W. Y., Neveux, L. M., Palomaki, G. E., Cleveland, M. M., and Haddow, J. E. (1998). Lipoprotein(a) as a risk factor for ischemic heart disease: metaanalysis of prospective studies. *Clin Chem* 44, 2301.
- Fülöp, P., Harangi, M., Seres, I., and Paragh, G. (2016). Paraoxonase-1 and adipokines: Potential links between obesity and atherosclerosis. *Chem Biol Interact* 259, 388.
- Gaál, K., Tarr, T., Lőrincz, H., Borbás, V., Seres, I., Harangi, M., Fülöp, P., and Paragh, G. (2016). High-density lipoprotein antioxidant capacity, subpopulation distribution and paraoxonase-1 activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Lipids Health Dis* 15, 60.
- Han, C. Y., Chiba, T., Campbell, J. S., Fausto, N., Chaisson, M., Orasanu, G., Plutzky, J., and Chait, A. (2006). Reciprocal and coordinate regulation of serum amyloid A versus apolipoprotein A-I and paraoxonase-1 by inflammation in murine hepatocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26, 1806.
- Harangi M, J. L., Nádró B, Balla J, Paragh G. (2017). LDL apheresis or PCSK9 inhibition? Sometimes we have to combine them., pp. 1, *Vessel Plus*.
- Harangi, M., Mirdamadi, H. Z., Seres, I., Sztanek, F., Molnár, M., Kassai, A., Derdák, Z., Illyés, L., and Paragh, G. (2009). Atorvastatin effect on the distribution of high-density lipoprotein subfractions and human paraoxonase activity. *Transl Res* 153, 190.
- Harangi, M., Remenyik E, E., Seres, I., Varga, Z., Katona, E., and Paragh, G. (2002). Determination of DNA damage induced by oxidative stress in hyperlipidemic patients. *Mutat Res* 513, 17.
- Harangi, M., Seres, I., Varga, Z., Emri, G., Szilvássy, Z., Paragh, G., and Remenyik, E. (2004). Atorvastatin effect on high-density lipoprotein-associated paraoxonase activity and oxidative DNA damage. *Eur J Clin Pharmacol* 60, 685.
- Hovingh, G. K., and Kastelein, J. J. (2016). Diagnosis and Management of Individuals With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: Too Late and Too Little. *Circulation* 134, 710.
- Huijgen, R., Hutten, B. A., Kindt, I., Vissers, M. N., and Kastelein, J. J. (2012). Discriminative ability of LDL-cholesterol to identify patients with familial hypercholesterolemia: a cross-sectional study in 26,406 individuals tested for genetic FH. *Circ Cardiovasc Genet* 5, 354.
- Kassai, A., Illyés, L., Mirdamadi, H. Z., Seres, I., Kalmár, T., Audikovszky, M., and Paragh, G. (2007). The effect of atorvastatin therapy on

- lecithin:cholesterol acyltransferase, cholesteryl ester transfer protein and the antioxidant paraoxonase. *Clin Biochem* 40, 1.
- Kerekes, G., Szekanecz, Z., Dér, H., Sándor, Z., Lakos, G., Muszbek, L., Csipő, I., Sipka, S., Seres, I., Paragh, G., Kappelmayer, J., Szomják, E., Veres, K., Szegedi, G., Shoenfeld, Y., and Soltész, P. (2008). Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a multiparametric analysis using imaging techniques and laboratory markers of inflammation and autoimmunity. *J Rheumatol* 35, 398.
- Kiss, E., Seres, I., Tarr, T., Kocsis, Z., Szegedi, G., and Paragh, G. (2007). Reduced paraoxonase1 activity is a risk for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci* 1108, 83.
- Kumon, Y., Suehiro, T., Ikeda, Y., and Hashimoto, K. (2003). Human paraoxonase-1 gene expression by HepG2 cells is downregulated by interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha, but is upregulated by interleukin-6. *Life Sci* 73, 2807.
- Le Lay, S., Simard, G., Martinez, M. C., and Andriantsitohaina, R. (2014). Oxidative stress and metabolic pathologies: from an adipocentric point of view. *Oxid Med Cell Longev* 2014, 908539.
- Lőrincz, H., Katkó, M., Harangi, M., Somodi, S., Gaál, K., Fülöp, P., Paragh, G., and Seres, I. (2014). Strong correlations between circulating chemerin levels and lipoprotein subfractions in nondiabetic obese and nonobese subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 81, 370.
- McCrindle, B. W., and Gidding, S. S. (2016). What Should Be the Screening Strategy for Familial Hypercholesterolemia? *N Engl J Med* 375, 1685.
- Mirdamadi, H. Z., Sztanek, F., Derdak, Z., Seres, I., Harangi, M., and Paragh, G. (2008). The human paraoxonase-1 phenotype modifies the effect of statins on paraoxonase activity and lipid parameters. *Br J Clin Pharmacol* 66, 366.
- Müller-Ladner, U., Frommer, K. W., and Neumann, E. (2011). What fat does to arthritis., *The Rheumatologist*.
- Nichols, M., Townsend, N., Scarborough, P., and Rayner, M. (2014). Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J* 35, 2950.
- Németh, Á., Daróczy, B., Juhász, L., Fülöp, P., Harangi, M., and Paragh, G. (2022). Assessment of Associations Between Serum Lipoprotein (a) Levels and Atherosclerotic Vascular Diseases in Hungarian Patients With Familial Hypercholesterolemia Using Data Mining and Machine Learning. *Front Genet*.
- Paragh, G., Asztalos, L., Seres, I., Balogh, Z., Löcsey, L., Kárpáti, I., Mátyus, J., Katona, E., Harangi, M., and Kakuk, G. (1999). Serum paraoxonase activity changes in uremic and kidney-transplanted patients. *Nephron* 83, 126.
- Paragh, G., Balogh, Z., Seres, I., Harangi, M., Boda, J., and Kovács, P. (2000). Effect of gemfibrozil on HDL-associated serum paraoxonase activity and

- lipoprotein profile in patients with hyperlipidaemia., pp. 277, *Clin Drug Invest.*
- Paragh, G., Harangi, M., Karányi, Z., Daróczy, B., Németh, Á., and Fülöp, P. (2018). Identifying patients with familial hypercholesterolemia using data mining methods in the Northern Great Plain region of Hungary. *Atherosclerosis* 277, 262.
- Paragh, G., Kovács, E., Szabolcs, M., Szabó, J., Balogh, Z., Kovács, P., and Fóris, G. (1998). Specific and scavenger low-density lipoprotein receptors involved in the disturbed lipid metabolism of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus are independent of obesity. *Metabolism* 47, 1070.
- Paragh, G., Seres, I., Harangi, M., Balogh, Z., Illyés, L., Boda, J., Szilvássy, Z., and Kovács, P. (2003). The effect of micronised fenofibrate on paraoxonase activity in patients with coronary heart disease. *Diabetes Metab* 29, 613.
- Paragh, G., Seres, I., Harangi, M., Erdei, A., Audikovszky, M., Debreczeni, L., Kovácsay, A., Illyés, L., and Pados, G. (2006). Ciprofibrate increases paraoxonase activity in patients with metabolic syndrome. *Br J Clin Pharmacol* 61, 694.
- Paragh, G., Töröcsik, D., Seres, I., Harangi, M., Illyés, L., Balogh, Z., and Kovács, P. (2004). Effect of short term treatment with simvastatin and atorvastatin on lipids and paraoxonase activity in patients with hyperlipoproteinaemia. *Curr Med Res Opin* 20, 1321.
- Paragh, G., Varga, Z., Szabolcs, M., Kovács, E., Balogh, Z., and Fóris, G. (1997). [Abnormal function of lipoprotein receptors in the monocytes of hypercholesteremic patients]. *Orv Hetil* 138, 2298.
- PN, D. (1995). *Hyperlipidaemia: Diagnosis and Management*. London: Butterworth-Heinemann.
- Pérez de Isla, L., Saltijeral Cerezo, A., and Mata, P. (2017). Response by Pérez de Isla et al to Letter Regarding Article, "Predicting Cardiovascular Events in Familial Hypercholesterolemia: The SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study)". *Circulation* 136, 1984.
- Starr, B., Hadfield, S. G., Hutten, B. A., Lansberg, P. J., Leren, T. P., Damgaard, D., Neil, H. A., and Humphries, S. E. (2008). Development of sensitive and specific age- and gender-specific low-density lipoprotein cholesterol cutoffs for diagnosis of first-degree relatives with familial hypercholesterolaemia in cascade testing. *Clin Chem Lab Med* 46, 791.
- Szentpéteri, A., Lőrincz, H., Somodi, S., Varga, V. E., Paragh, G., Seres, I., and Harangi, M. (2018). Serum obestatin level strongly correlates with lipoprotein subfractions in non-diabetic obese patients. *Lipids Health Dis* 17, 39.
- Szentpéteri, A., Zsíros, N., Varga, V. E., Lőrincz, H., Katkó, M., Seres, I., Fülöp, P., Paragh, G., and Harangi, M. (2017). Paraoxonase-1 and myeloperoxidase

correlate with vascular biomarkers in overweight patients with newly diagnosed untreated hyperlipidaemia. *Vasa* 46, 370.

Sztanek, F., Seres, I., Harangi, M., Lócsey, L., Koncsos, P., and Paragh, G. (2012a). Effect of nutritional status on human paraoxonase-1 activity in patients with chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 36, 310.

Sztanek, F., Seres, I., Harangi, M., Lócsey, L., Padra, J., Paragh, G. J., Asztalos, L., and Paragh, G. (2012b). Decreased paraoxonase 1 (PON1) lactonase activity in hemodialyzed and renal transplanted patients. A novel cardiovascular biomarker in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 27, 2866.

Varga, É., Seres, I., Harangi, M., Kárpáti, I., Koncsos, P., Sztanek, F., and Paragh, G. (2012). Low high-density lipoprotein cholesterol is not responsible for decreased paraoxonase activity in chronic renal failure. *Kidney Blood Press Res* 35, 265.

Zsíros, N., Bodor, M., Varga, V., Berta, E., Balogh, I., Seres, I., Paragh, G., and Harangi, M. (2014). The c.-133A > G polymorphism in NPC1L1 gene influences the efficacy of ezetimibe monotherapy on apolipoprotein A1 in hyperlipidemic patients. *Pharmazie* 69, 424.