

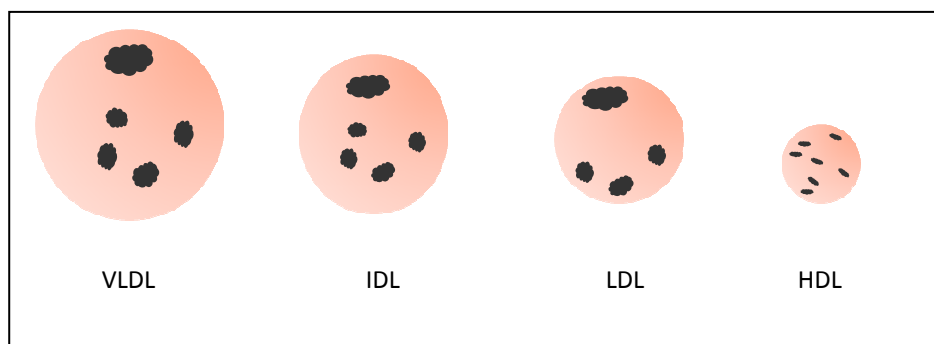
Paragh György

A zsíryanycsere zavarainak szerepe a szív- és érrendszeri betegségek kialakulásában

A szív- és érrendszeri betegségek Magyarországon a vezető halálokokot adják. Ezek kialakulásában a korábbi nagy epidemiológiai vizsgálatok alapján igazolódott az úgynevezett veszélyeztetettségi tényezők szerepe. A fő veszélyeztetettségi tényezők közé tartoznak a lipidabnormalitás, a cukorbetegség, a magas vérnyomás és a dohányzás.

A lipid-anyagcsere rövid áttekintése

A vérzsírok a szervezet fontos energiaforrásai és struktúraanyagai, legnagyobb mennyiségét a koleszterol és a triglicerid adja. A keringésben lévő lipidek lipoproteinekhez kötődve szállítódnak, melyeket elektroforetikus képük alapján neveztek el, mint VLDL, IDL, LDL, HDL (very low-, intermediate-, low-, high-density lipoprotein) (1. ábra).



1. ábra

A vérzsíroknak kétféle forrása van, egy részük a táplálékból származik, más részüket a szervezetben képződő zsírok alkotják. A táplálékkal felvett zsírok a tápcsatornában lebontásra kerülnek alkotóelemeikre, majd a vékonybélben felszívódva úgynevezett kilomikron-lipoprotein partikulává alakulnak. A kilomikron triglicerid tartalma a keringésben jelenlévő, érfalon elhelyezkedő lipoprotein-lipáz hatására zsírsavra és glicerine bomlik, ami energiaforrást jelent a felvevő sejtek számára. A triglicerid tartalmában csökkent, maradék kilomikron a májsejtek útján kerül végül felvételre, és egyben hozzájárul az endogén lipidszintézishez, melynek a kulcsszerve a máj. A májsejtekben a durva endoplazmatikus retikulumban képződik a VLDL fő apolipoproteinje, az apoB100.

Ehhez kapcsolódik a májban termelődő triglicerid a mikroszómális transzfer-protein segítségével kialakítva a VLDL-t, mely a keringésbe kerül és a kilomikronhoz hasonlóan, az erek falához lehorgonyzott lipoprotein-lipáz hatására csökken a triglicerid tartalma. Eközben úgynevezett intermediate density lipoprotein (IDL) képződik, melynek egy része a hepatikus lipáz hatására LDL-lé alakul. Az LDL a koleszterin fő szállítója az ezt igénylő sejtekhez, felvétele speciális receptorán keresztül történik. Mivel az emberi szervezetben – szemben a trigliceriddel – a koleszterol molekuláris lebontása nem történik meg, így a koleszterolnak a perifériás szövetekből való eltávolítását a HDL partikula végzi. A máj és a vékonybél termeli az apoA1 fehérjét, mely a HDL-nek a fő apolipoproteinjé. Ez a keringésbe kerülve előbb korong alakú részecske formájában, úgynevezett kicsi HDL részecskét hoz létre. A későbbiek során a koleszterint szállító kapacitás javítása érdekében a lecitin-koleszterinacil-transzferáz enzim hatására a HDL felszínén lévő koleszterinből koleszterin-észter képződik, mely a HDL belső részébe kerül, és így újabb szabad hely keletkezik a sejtekből felvételre szánt koleszterinen. Ez a HDL részecske gömb alakot vesz fel, és nagyobbá válik. A HDL-hez kötött koleszterin-észter-transzfer protein a HDL-ből koleszterin-észtert helyez át a trigliceridben gazdag lipoprotein részecskébe, míg ezekről trigliceridet helyez át a HDL-re. Ezáltal a HDL összetétele megváltozik, csökken a koleszterin-észter tartalma és nő a triglicerid mennyisége. Ennek eredményeként kisebb és sűrűbb lesz, könnyebben metabolizálódik a hepatikus lipáz, valamint a kubulin- és megalin-receptorok közreműködésével. A fentiekből is látszik, hogy a keringésben lévő lipidek állandó, dinamikus kölcsönhatásban vannak egymással és az aktuális vérzsírszint ennek a dinamikus kölcsönhatásnak a pillanatnyi eredményeként alakul ki [1].

A lipidek szerepére elsőként a Framingham-tanulmány hívta fel a figyelmet, melyben a betegek állapotát több éven át követve arra jöttek rá, hogy a magasabb koleszterinszinttel rendelkező betegek körében jóval gyakoribb a szív- és érrendszeri betegségek előfordulása [2]. Ezt követően a 7 országot magába foglaló, ún. Seven Countries tanulmány igazolta azt, hogy azokban az országokban, ahol a lakosság koleszterin szintje magasabb, a szív- és érrendszeri halálozás jóval gyakoribb azon országokhoz képest, ahol a lakosság szérum koleszterin szintje alacsonyabb [3]. Ezek a tanulmányok arra hívták fel a figyelmet, hogy a magas koleszterinszint fontos szerepet játszhat az érrelmeszesedés és általában a szív- és érrendszeri betegségek kialakulásában. Ennek igazolására indították el az úgynevezett prevenciók tanulmányokat.

Primer prevenciók tanulmányoknak nevezzük azokat, amelyekben az érintett egyének koleszterin szintje magas, de szövődmény még nem mutatható ki. Szekunder prevenciók tanulmányoknak nevezzük azokat, melyben az illető egyénnek a magas koleszterin szint mellett már vaszkuláris elváltozások is megfigyelhetők. A primer prevenciók tanulmányokban diétás, illetve gyógyszeres kezelést alkalmazva azt találták, hogy a diétát folytató, illetve a lipidcsökkentő gyógyszert szedő egyéneknél a szív- és érrendszeri betegségek rizikója csökkent a diétát nem folytató illetve lipidcsökkentő kezelésben nem részesülő egyénekhez képest. E vizsgálatok között az úgynevezett Clofibrate-tanulmány eredménye hosszú időre jelentős mértékben meghatározta a lipidcsökkentő kezelést. Ebben a tanulmányban a betegek egy része clofibrát kezelésben részesült, más részük nem kapott ilyen kezelést. Azt találták, hogy a clofibrát kezelésben részesült betegeknek a szív- és érrendszeri megbetegedés gyakorisága csökkent, ugyanakkor az összhálozás

nőtt a nem kezelt betegek csoportjához képest [4]. E tanulmány megjelenését követően az orvosok jelentős része nem alkalmazott lipidcsökkentő kezelést, mert azt mondták, hogy igaz, hogy a lipidcsökkentő kezelés csökkenti a szív- és érrendszeri betegségek gyakoriságát, de az összhalálózást fokozza, és ez által rontja a betegek életesélyeit. Ez a tanulmány nagyon sokáig háttérbe szorította a lipidcsökkentő kezelést. Az igazi nagy áttörést ezen a téren a statinok megjelenése jelentette. A statinok az intracelluláris koleszterinszintézis kulcsenzimét gátló lipidcsökkentő gyógyszerek, a jelenleg forgalomban lévő leghatékonyabb koleszterinszint csökkentő gyógyszereink. Az első ilyen statin készítménnyel, a simvastatinnal folytatták le a 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) tanulmányt, melybe 4444 definitív koszorúér betegségben szenvedő egyént vettek be. A betegek fele simvastatin kezelésben részesült, másik fele placebót kapott. Azt találták, hogy a simvastatin kezelés nemcsak a szív-érrendszeri halálózást, hanem az összhalálózást is szignifikánsan csökkentette a placebo csoporthoz képest. A tanulmány így igazolta azt, hogy a lipidcsökkentő kezelés valóban hatékony, és az összhalálózást is képes csökkenteni [5]. Ezt követően az újonnan megjelenő statin készítményekkel számos prospektív, multicentrikus, kettős vak tanulmányt végeztek, melyek elemzése az mutatták, hogy 28%-os LDL csökkenés 31%-kal csökkenti a koszorúér-események gyakoriságát, 27%-kal a kardiovaszkuláris halálózást és 21%-kal az összhalálózást [6]. Ezen eredményeket is figyelembe véve 2001-ben ajánlást fogalmaztak meg arra, hogy a különböző rizikóstádiumban lévő egyéneknél milyen LDL-C célértékeket kell elérni. Az ajánlás a magas rizikó csoportba tartozó egyéneknél 2,6 mmol/l, a közepes rizikó csoportba tartozó egyéneknél 3,4 mmol/l, míg az alacsony rizikó csoportba tartozó egyéneknél 4,1 mmol/l LDL-C célértéket jelölt meg [7] (2. ábra).

Rizikócsoporth	LDL-C célérték (mmol/l)
Magas rizikócsoporth	2,6
Közepes rizikócsoporth	3,4
Alacsony rizikócsoporth	4,1

2. ábra: LDL-cholesterin célérték (De Backer G: Eur Heart J 2003;24:1601-10.)

A lipidcsökkentő kezelés terén szintén meghatározó jelentőségű tanulmány volt a mintegy 21 000 egyént magába foglaló HPS (Heart Protection Study) tanulmány. Ennek során 40-80 év közötti, nagy rizikójú betegeket kezeltek 40 mg simvastatinnal 5 évig, míg a betegek másik csoportja placebo kezelésben részesült. Azt találták, hogy a 40 mg simvastatin jelentős mértékben csökkentette az összhalálózást, a vaszkuláris halálózást, az összes stroke és a súlyos vaszkuláris események kockázatát [8]. Egy másik tanulmányban arra voltak kíváncsiak, hogy a nagyobb mértékű összkoleszterin és LDL-szint csökkentése további haszonnal jár-e. Itt a szokványos dóziszú, kisebb mértékű LDL csökkentést kiváltó gyógyszeres kezelést hasonlították össze egy hatékonyabb, nagy dóziszú kezeléssel. Azt találták, hogy a nagyobb dóziszú kezelés nagyobb mértékű LDL csökkenést kiváltva szignifikánsan kedvezőbb volt a szokványos dóziszú kezeléshez viszonyítva [9].

A technika fejlődése lehetővé tette azt, hogy előben vizsgáljuk a koszorúerekben lévő plakk volumenének változását, ez az intravasculáris UH diagnosztikával vált lehetségessé. Ezt a módszert használták a REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) vizsgálatban, ahol szintén azt vizsgálták, hogy a szokványos dóziszú statin kezeléshez képest a nagy dóziszú statin kezelés kedvezőbb hatást gyakorol-e a plakk volumenére. Azt találták, hogy ha az LDL-C a kiindulási érték több, mint 50%-ával csökkent, akkor nemcsak az atherosclerotikus plakk további növekedésének gátlása volt megfigyelhető, hanem a plakk visszafejlődése, regressziója is [10]. Más tanulmányok szintén megerősítették az agresszív LDL csökkentés létjogosultságát [11, 12]. Ezek után felvetődött a kérdés, hogy a plakk visszafejlődése szempontjából az LDL-csökkentés során elért abszolút érték számít-e, vagy az, hogy a kiindulási értékhez képest milyen mértékű a csökkenés. A vizsgálatok azt mutatták, hogy a szérumban elért abszolút LDL koncentrációja a meghatározó. Kb. 2 mmol/l-es szérumban LDL szint alatt figyelhető meg a plakkok visszafejlődése [10]. E feletti értéknél csak csökken az atherosclerosis progressziója. Az Amerikai Egyesült Államokban végzett vizsgálat azt mutatta, hogy a lakosság átlag LDL-C szintje 3,4 mmol/l. A kérdés az, hogy ez a koleszterinszint elfogadható-e normálisnak, vagy ez az érték magas-e? Ennek tisztázása céljából megvizsgálták a vadászó, gyűjtögető életmódot folytató emberek, az újszülöttek és a felnőtt emlősök LDL-C szintjét. Azt találták, hogy a felnőtt emlősök LDL-C szintje 1,5 mmol/l, a vadászó-gyűjtögető ember 1,6 mmol/l, míg az újszülöttek 1,2 mmol/l LDL-C szinttel rendelkeznek. Ezek az adatok arra utalnak, hogy a felnőtt amerikaiakban észlelt 3,4 mmol/l LDL-C szint a civilizációs ártalom eredménye [13]. Ezen adatokat is figyelembe véve 2004-ben Grundy professzor és munkatársai módosították a korábbi ajánlásokat. A korábbi három rizikó kategória helyett négy rizikó kategóriát jelöltek meg és az első kategóriába sorolták az úgynevezett igen nagy rizikójú betegeket, akik közé tartoznak azok az egyének, akiknek definitív koszorúér betegségük van és emellett még cukorbetegség, metabolikus szindrómák, vagy erős dohányosok. Ebbe a csoportba tartoznak az akut koronária-szindrómában szenvedő egyének is. E betegcsoportban rövid távon is magas a szív-érrendszeri halálozás, és ha ezt el szeretnénk kerülni, nem elégedhetünk meg csak a korábban javasolt LDL-csökkentés mértékével, hanem a közel élettani, a civilizációs ártalomtól mentes LDL-C szintet, azaz az 1,8 mmol/l értéket kell elérni. Ezzel rövidtávon is tudjuk javítani a betegek életkilátásait [14].

Milyen mechanizmussal képes a koleszterin elősegíteni az érlemezés kialakulását? A koleszterin a sejtek egyik lényeges építőanyaga, a membránok fontos alkotóeleme és bizonyos hormonok képződésének az előanyaga, ezért nélkülözhetetlen a szervezet számára. Abban az esetben, ha nő a szérumban koleszterinszintje, a koleszterin hatással lesz az erek falát bélelő úgynevezett endothelialis sejtek működésére, megváltozik azok permeabilitása. A felszínükön adhéziós molekulák jelennek meg, melyek elősegítik a keringésben lévő gyulladásos sejtek kitapadását, később az ér falába történő bejutását. A kis sűrűségű koleszterin szintén bejut az ér falába, a szubendothelialis térbe, ahol a gyulladásos sejtek érésénél képződő szabad gyökök hatására oxidálódik, oxidált LDL-lé alakul és ezt a makrofágok az ún. scavenger receptoraikon keresztül felveszik. Az ilyen módon történő koleszterin-felvétel nem váltja ki a sejtben azt a visszacsatolási (feedback) mechanizmust, amely leállítaná a további koleszterin-felvételt, így a sejtek

koleszterinben gazdag, úgynevezett habos sejtekké alakulnak, ami az érlelmeszesedés kezdeti lépését jelenti [15, 16].

Felvetődik az a kérdés, hogy a lipidek közül csak a koleszterinnek és az LDL-C-nek van-e szerepe az érlelmeszesedés kialakulásában? Korábbi vizsgálatok azt mutatták, hogy a trigliceridben gazdag kilomikron részecskék maradékai is megtalálhatók az érlelmeszesedési plakkokban. A Helsinki Heart tanulmány az elsők között hívta fel a figyelmet arra, hogy a magas triglicerid szint szintén növeli a szív-érrendszeri rizikót [17]. Tizenhét prospektív tanulmány metaanalízisét elvégezve azt mutatták ki, hogy 1 mmol/l szérum-trigliceridszint emelkedés a férfiakban 30%-kal, nőkben 75%-kal növeli a szív-érrendszeri rizikót [18]. Ez arra utal, hogy a koleszterinen kívül a trigliceridnek is fontos szerepe van az érlelmeszesedés kialakulásában.

A lipidfrakciók közül a HDL véd az érlelmeszesedéssel szemben. Korábbi tanulmányok arra hívták fel a figyelmet, hogy azon egyéneknél, akiknek a HDL szintje magas, csökken a szív-érrendszeri rizikó. Sőt, ha a HDL szint bizonyos érték felett van, védőhatást fejt ki a szív-érrendszeri betegségekkel szemben. Hogyan képes ezt a védőhatást kifejteni? Részben a reverz koleszterin-transzporton keresztül, ami alatt azt értjük, hogy a HDL a perifériás sejtektől felveszi, és a májba szállítja a koleszterint. A májban egy enzim hatására a koleszterinből epesav képződik, és így a szervezet az epén keresztül megszabadul a fölös koleszterin tartalmától. A másik fontos hatása a HDL-nek az antioxidáns hatás. Gátolja az LDL oxidációját és ez által az érlelmeszesedés kialakulását, továbbá gyulladáscsökkentő hatást és direkt érhatást is kifejt. Ezek együttesen járulnak hozzá az érlelmeszesedést gátló hatásához [19, 20].

Korábbi tanulmányok azt mutatták, hogy az LDL célértéket elért, de magas triglicerid értékkel rendelkező egyéneknél nagyobb volt a kardiovaszkuláris halálozás azon egyénekhez képest, akiknek a triglicerid értéke elérte a célértéket [21]. Más tanulmány hasonló eredménnyel számolt be a HDL vonatkozásában [22]. Azon egyének, akiknek a HDL szintje a legalacsonyabb quintilisbe tartozott, azonos LDL szint mellett jelentősen nagyobb kardiovaszkuláris rizikóval rendelkeztek azokhoz képest, akiknek a HDL szintje a legmagasabb quintilisbe tartozott [23]. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy az LDL és koleszterin-célértéken kívül a triglicerid- és a HDL-célérték elérése tovább csökkentheti a szív-érrendszeri rizikót. Ennek tisztázására több tanulmányt is végeztek. A kisebb tanulmányok a feltételezéseket alátámasztották, míg a nagy, multi-centrikus, prospektív tanulmányok a klinikai végpontokat illetően ezt nem tudták igazolni [24].

Milyen lehetőségeink vannak a kezelést illetően? A hiperlipidémiák jelentős részében életmódbeli változtatások csökkenthetik a lipidszinteket. Ezért elsődlegesen a megfelelő diéta, a rendszeres fizikai aktivitás, a dohányzás megszüntetése javasolt. Amennyiben ezzel nem érünk el eredményeket, szükségeszerű a gyógyszeres kezelés. Egyes örökletes hiperlipoproteinémiák esetében gyógyszeres kezeléssel sem érjük el a megfelelő terápiás lipidszinteket, ezekben az esetekben LDL-aferezis, plazmaferezis alkalmazása jelenthet alternatívát. Súlyosabb esetekben májátültetéssel, illetve génterápiával is próbálkoznak.

Irodalomjegyzék

- [1] Kwiterovich PO, Jr. The metabolic pathways of high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, and triglycerides: a current review. *Am J Cardiol* 2000; 86:5L-10L.
- [2] Castelli WP, Anderson K, Wilson PW, Levy D. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Epidemiol* 1992; 2:23-8.
- [3] Coronary heart disease in seven countries. I. The study program and objectives. *Circulation* 1970; 41:11-8.
- [4] Committee of Principal Investigator: Report on a cooperative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. *Br Heart J* 1978; 10:1069-118.
- [5] Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383-9.
- [6] LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 282:2340-6.
- [7] De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003; 24:1601-10.
- [8] MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22.
- [9] Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495-504.
- [10] Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:1071-80.
- [11] Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357:577-81.
- [12] Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, Vernalis MN. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation* 2002; 106:2055-60.
- [13] O'Keefe JH, Jr., Cordain L, Harris WH, Moe RM, Vogel R. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:2142-6.
- [14] Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:720-32.
- [15] Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420:868-74.
- [16] Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet* 1994; 344:793-5.
- [17] Frick MH, Elo O, Haapa K et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317:1237-45.
- [18] Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3:213-9.

-
- [19] Berrougui H, Momo CN, Khalil A. Health benefits of high-density lipoproteins in preventing cardiovascular diseases. *J Clin Lipidol* 2012 ;6:524-33.
- [20] Nofer JR, Walter M, Kehrel B et al. HDL3-mediated inhibition of thrombin-induced platelet aggregation and fibrinogen binding occurs via decreased production of phosphoinositide-derived second messengers 1,2-diaclyglycerol and inositol 1,4,5-tris-phosphate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:861-9.
- [21] Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:724-30.
- [22] Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357:2109-22.
- [23] Wilson PW, Abbott RD, Castelli WP. High density lipoprotein cholesterol and mortality. The Framingham Heart Study. *Arteriosclerosis* 1988; 8:737-41.
- [24] Boden WE, Probstfield JL, Anderson T et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365:2255-67.