

PARAGH GYÖRGY DR., HARANGI MARIANN DR.

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere-betegségek Tanszék, Budapest

A TRIGLICERID-ANYAGCSERE JELENTŐSÉGE ELHÍZÁSBAN

A HYPERTRIGLYCERIDAEMIA JELENTŐS KOCKÁZATI TÉNYEZŐ A SZÍV- ÉS ÉRRENDSZERI BETEGSÉGEK KIALAKULÁSÁBAN, ÉS JELENTŐSÉGE MÉG NAGYOBB AZ ELHÍZÁS ÉS AZ INZULINREZISZTENCIA FOKOZÓDÓ GYAKORISÁGA MIATT. AZOK A BETEGEK, AKIKNEK EMELKEDETT A TRIGLICERIDSZINTJE, FOKOZOTT KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZATTAL RENDELKEZNEK MÉG ABBAN AZ ESETBEN IS, HA LDL-KOLESZTERINSZINTJÜK CÉLÉRTÉKEN VAN. ABBAN AZ ESETBEN, HA A TRIGLICERIDSZINT EMELKEDETT, A NON-HDL-KOLESZTERIN MEGHATÁROZÁSÁT HASZNOSABBNAK TEKINTJÜK AZ LDL-C-SZINT MÉRÉSÉHEZ KÉPEST, MIVEL AZ ELŐBBI VERY LOW-DENSITY LIPOPROTEINT IS MAGÁBAN FOGLALJA. AZ ALÁBBIKBAN ÁTTEKINTJÜK A HYPERTRIGLYCERIDAEMIA ÉS A TÁRSULT KÓROS LIPOPROTEINEK JELENTŐSÉGÉT, A MAGAS TRIGLICERIDSZINT, MINT KARDIOVASZKULÁRIS PREDIKTOR FONTOSSÁGÁT, A TRIGLICERIDSZINT CSÖKKENTŐKKEL KAPCSOLATOS INTERVENCIÓS TANULMÁNYOK EREDMÉNYEIT ÉS A HYPERTIGLICERIDAEMIA KEZELÉSÉNEK AKTUÁLIS IRÁNYELVEIT.

Kulcsszavak: triglicerid, elhízás, non-HDL-koleszterin

THE IMPORTANCE OF TRIGLYCERIDE METABOLISM IN OBESITY. HYPERTRIGLYCERIDEMIA IS A PREVALENT RISK FACTOR FOR CARDIOVASCULAR DISEASE AND INCREASINGLY IMPORTANT IN THE SETTING OF CURRENT OBESITY AND INSULIN RESISTANCE EPIDEMICS. PATIENTS WHO HAVE HYPERTRIGLYCERIDEMIA MAY BE AT SIGNIFICANT CARDIOVASCULAR RISK EVEN IF LDL-C LEVELS ARE AT GOAL. NON-HDL-C IS WIDELY ASSUMED TO BE SUPERIOR TO LDL-C WHEN TRIGLYCERIDE CONCENTRATIONS ARE ELEVATED BECAUSE IT INCLUDES THE CHOLESTEROL IN VERY-LOW-DENSITY LIPOPROTEIN. HERE WE REVIEW THE ROLE OF HYPERTRIGLYCERIDEMIA AND ITS ASSOCIATED ATHEROGENIC LIPOPROTEINS, THE RELEVANCE OF A HIGH TRIGLYCERIDE LEVEL AS A PREDICTOR OF CARDIOVASCULAR DISEASES, THE CARDIOVASCULAR OUTCOMES FROM TRIGLYCERIDE-LOWERING INTERVENTION TRIALS, AND THE CURRENT GUIDELINES FOR TREATING HYPERTRIGLYCERIDEMIA.

Keywords: triglyceride, obesity, non-HDL-cholesterol

Az obesitas napjaink kihívásai közé tartozik, hiszen a világ fejlett országaiban a lakosság jelentős részénél észlelhető túlsúly. Az obesitas olyan anyagcsere-változások sorozatát eredményezi, amelyek kedvezőtlenül befolyásolják a lipidszinteket. A szervezet lipid-háztartását a táplálékból felvett és a szervezetben endogén képződő zsírok határozzák meg. A táplálkozás során a tápcsatornába kerülő zsírok micelláris struktúrákban helyezkednek el, és az emésztőenzimek hatására bomlanak le zsírsavakra és glicerinre. Ezt követően a vékonybélben felszívódnak. A bélhámsejtekben termelődik az apolipoprotein B48 (apoB48). Ezen kívül ugyanitt a zsírsavakból és glicerinnel triglicerid képződik, a koleszterin pedig észterifikálódik. A mikroszomális transzfer protein hatására az apoB48, a

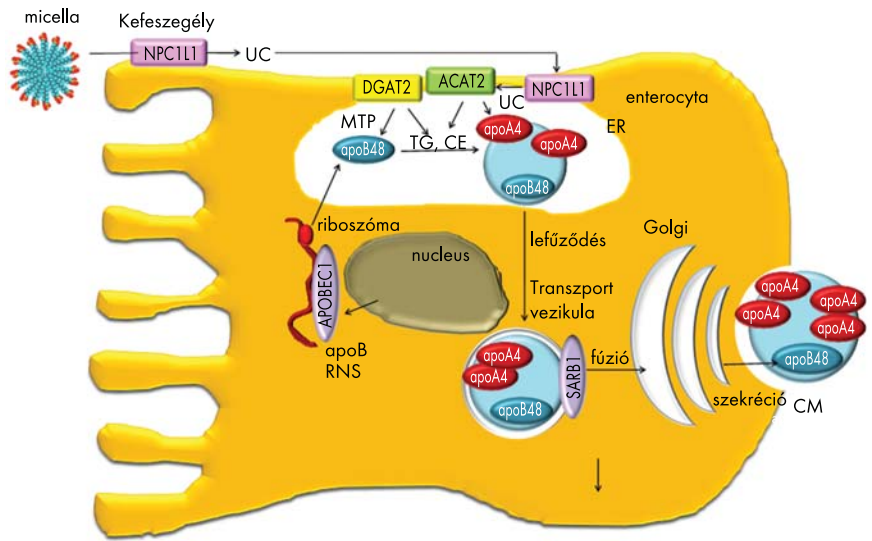
triglicerid és a koleszterin összekapcsolódik és kilomikron alakul ki, amely a nyirokutakba kerül, ezeken át a keringésbe jut (1. ábra). Az erek falához lehorgonyzott lipoprotein lipáz hatására jelentős csökken triglicerid tartalma azáltal, hogy glicerinre és zsírsavra bomlik. Ezek a szívizom- és vázizomsejtek számára energiaforrást jelentenek, a zsírsejtek számára pedig az energia raktározását biztosítják (2. ábra). A lebontás során fennmaradó kilomikron remnant két úton metabolizálódik tovább. Egyrészt a kilomikron remnanthoz kötött apoE fehérje segítségével az low-density lipoprotein (LDL) receptoron keresztül, másrészt a heparán-szulfát proteoglycanokon keresztül felvételre kerül a májba, és ezáltal meghatározza a máj endogén lipidszintézisét (1).

A TRIGLICERID METABOLIZMUS VÁLTOZÁSA ELHÍZÁSBAN

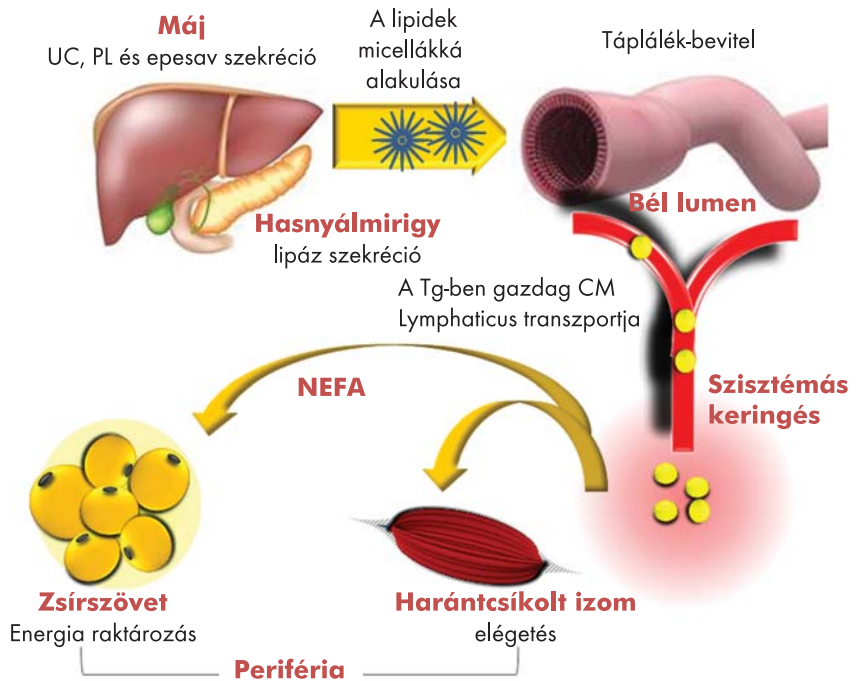
Obesitasban megfigyelhető az inzulinrezisztencia. Az inzulinrezisztencia következtében csökken az izmok és a zsírszövet glükózfelvétele, amelynek következtében hyperglycaemia alakul ki. Ezen kívül a csökkent zsírszöveti glükózfelvétel miatt fokozódik a zsírszövetben a zsírok lebontása, amely azt eredményezi, hogy jelentős szabad zsírsavkiáramlás következik be, és ez a máj számára fokozott szabad zsírsav kínálatot jelent, ami az endogén lipid-szintézis egyik prekurzora. Az emelkedett vércukorszint miatt a hasnyálmirigy béta-sejtjei fokozottan termelnek inzulint. Ez az inzulin pedig elősegíti a szabad zsírsav májban történő felvételét,

ezáltal is fokozva a zsírsav kínálatot. Az inzulinnak a májsejtekre gyakorolt biológiai hatását jól szemlélteti Bartlett és munkatársainak vizsgálata, amelyben májsejtkultúrához inzulint adtak és nézték az inzulin akut hatását. Azt találták, hogy az inzulin gátolta a májsejtek very low-density lipoprotein (VLDL) szekrécióját. 48 óra múlva megnézve a májsejtek VLDL szekrécióját, és azt észlelték, hogy az inzulin fokozta a VLDL-termelését (2). Egy másik tanulmányban izoláltan perfundált májmodellel vizsgálva az inzulin akut hatását azt találták, hogy az inzulin akut alkalmazása mellett fokozódott a VLDL termelődés (3, 4). Egészséges egyéneknél alkalmazott inzulin infúzió 50%-kal csökkentette a VLDL-1 termelését. Ezek az egymásnak ellentmondó adatok azt sugallják, hogy az inzulin VLDL termelődésére kifejtett hatása bizonyos körülmények között ellentétes (5, 6). A májsejtekben a VLDL képződése a durva endoplazmatikus retikulumban az apoB100 termelődésével kezdődik, amely a VLDL fő apolipoproteinje. Ezzel párhuzamosan a sima endoplazmatikus retikulumban a triglicerid szintetizálódik. A későbbiek során az apoB100-hoz a mikroszomális transzfer protein segítségével kapcsolódik a Golgi-rendszerben a triglicerid. Obesitasban, inzulinrezisztencia esetén, illetve 2-es típusú diabetes mellitusban a mikroszomális transzfer protein fokozott termelődése figyelhető meg, ami azt jelenti, hogy a sima endoplazmatikus retikulumban képződő trigliceridek csaknem mindegyike kapcsolódik az apoB100-hoz, és ennek következtében jelentősen nő a VLDL-képződés. Az egészséges egyéneknél ezt a folyamatot az inzulin szabályozza azáltal, hogy gátolja a mikroszomális transzfer protein termelődését és így a trigliceridek egy része tud csak kapcsolódni az apoB100-hoz. A durva endoplazmatikus retikulumban termelődött apoB100, amelyhez triglicerid nem kapcsolódik, lebontásra kerül. Összefoglalva elmondhatjuk, hogy egészséges egyéneken az inzulin gátolja a VLDL felhalmozódását és szekrécióját a májsejtekben az apoB100 degradáció növekedésével és a mikroszomális transzfer expresszió gátlásával (7, 8). Ezzel szemben obesitasban és diabetesben ezen gátló hatás hiánya miatt fokozódik a VLDL termelődése (9, 10). Obesitasban a fokozott endogén lipid-szintézis mellett megfigyelhető a lipo-

1. ÁBRA:



2. ÁBRA:



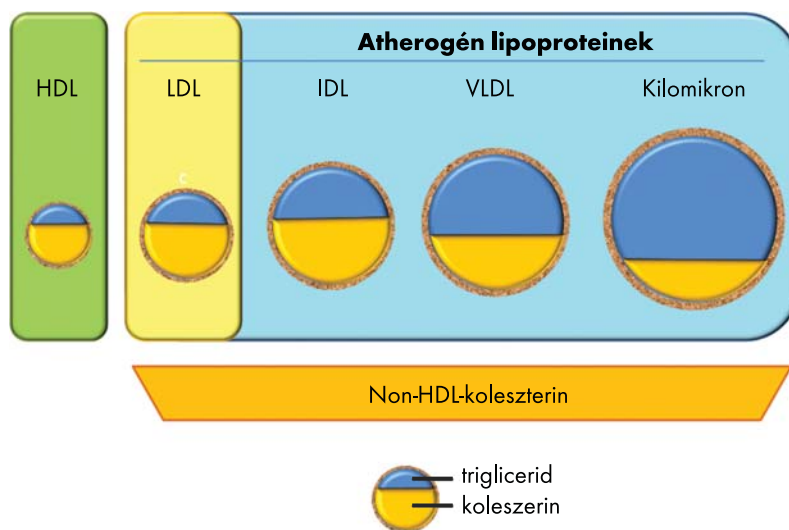
proteinek lebontásának csökkenése. Ennek egyik oka, hogy a trigliceridek lebontásáért felelős lipoprotein lipáz aktivitása csökken. A lipoprotein lipáz aktivitás csökkenésben részben szerepet játszik az inzulinrezisztencia. Ezen kívül szerepe van a lipoproteinek összetételében bekövetkező változásoknak (11). A korábbi vizsgálatok igazolták azt, hogy a májban termelődő és a VLDL-ben megtalálható apoC3 a VLDL metabolizmusát jelentősen képes módosítani (12). Ezt a módosítást részben azzal éri el, hogy az apoC3 a lipoprotein lipázt direkt gátolja (13), másrészt azzal, hogy az apoC3 interferál az apoE-t kötő receptor

mediált remnant felvétellel (14, 15). Ezt igazolja az is, hogy hypertriglyceridaemiás egyéneknél nő az apoC3 szint (12), és az apoC3 pozitív korrelációt mutat a trigliceridszinttel (16), valamint azok a vizsgálatok, amelyek azt bizonyítják, hogy az apoC3 tartalmú trigliceridben gazdag részecskék lassabban metabolizálódnak (17, 18). A másik jellegzetes változás az apoA2 szintjének növekedése. Az apolipoprotein A2 95%-ban a HDL-hez kötött fehérje, a HDL fehérjetartalmának 20%-át teszi ki (19). ApoA2-t fokozottan termelő transzgen egerekben vizsgálták a kilomikron clearance-t úgy, hogy az egerek 4 órás éhezést követően szá-

jön át gabonaolajat kaptak. Az apoA2 transzgen egerekben a kilomikron clearance szignifikánsan lassabb volt a kontrollcsoportéhoz képest, amelynek következtében nőtt ezen egerekben a plazma trigliceridszintje (20). *Castellani* és *munkatársai* egy másik vizsgálatban az apoA1 és apoA2 injekció akut hatásait vizsgálták a triglicerid-, az inzulin- és a glükózsztintekre egerekben, és azt találták, hogy az egerek farokvénájába injektált apoA2 szignifikánsan magasabb trigliceridszintet eredményezett az apoA1-hez képest, míg az inzulin- és a glükózsztintekben nem volt szignifikáns különbség (20). Ezen adatokat is elemezve *Castellani* és *munkatársai* szerint az apoA2 két úton játszhat szerepet a triglicerid lebontásában: egyrészt a lipoprotein lipáz aktivitást csökkenti, másrészt az apoA2 tartalmú lipoproteinek kevésbé jó szubsztátjai a lipolitikus enzimeknek (20).

Az előbb említettek alapján obesitasban, ezen belül elsősorban visceralis obesitasban a fokozott endogén VLDL-képződés miatt és a trigliceridben gazdag lipoproteinek csökkent lebontása miatt étkezés után a szérumban trigliceridszint tartósan magas marad, hiszen a keringésben lévő lipoprotein lipáz nem képes az exogén trigliceridben gazdag lipoproteineket lebontani, mert a fokozott endogén képződés és csökkent enzimaktivitás miatt így is maximálisan lekötött a katalitikus potenciálja. Ezért posztprandiális hypertriglyceridaemia alakul ki, ami azt jelenti, hogy étkezés után 8 órával a trigliceridszint nem tér vissza a kiindulási értékre (21). Obesitasban ezen kívül megfigyelhető a HDL-koleszterin szintjének csökkenése, amelynek hátterében az áll, hogy a trigliceridben gazdag lipoproteinek csökkent lebontása miatt az ezekből felszabaduló lipid és apolipoprotein komponensek mind prekursorok a HDL képződéshez, és ezek csökkenése csökkenti a HDL-képződést. Másrészt a HDL-hez kötött koleszterin-észter transzfer protein fokozott aktivitása miatt a nagy mennyiségben jelenlévő triglicerid tartalmú lipoproteinekről trigliceridet helyez át a HDL-re, és koleszterin-észtert a HDL-ről a trigliceridben gazdag lipoproteinekre. Így megváltozik a HDL struktúrája, kisebb és denzebb lesz, így könnyebben metabolizálódik a hepaticus lipáz, valamint a megalin és kubulin receptorok által.

3. ÁBRA:



MILYEN GYAKORI AZ ELHÍZÁSHOZ TÁRSULÓ DYSLIPIDAEMIA?

Az előbb említett lipideltérések a populáció viszonylag nagy részét érintik. *Genest* és *munkatársai* szerint a kombinált hyperlipoproteinaemia gyakorisága 40%, a csökkent HDL-szintté 39%, a hypercholesterinaemiáé 11% (22, 23). A felnőtt populáció 1/3-ánál észlelhető a magas trigliceridszint, mint kardiovaszkuláris rizikófaktor (24). Felvetődik az a kérdés, hogy mi a jelentősége a hypertriglyceridaemiának. Számos tanulmányt végeztek, amely tanulmányok alapján a triglicerideknek, mint kardiovaszkuláris rizikófaktoroknak a szerepe erősen vitatott. Az utóbbi időben megjelent tanulmányok azonban arra utalnak, hogy a trigliceridben gazdag lipoproteinek magas szintje kardiovaszkuláris rizikófaktort jelent (25). Egy nemrég megjelent prospektív tanulmány azt mutatta, hogy a posztprandiális trigliceridszint jobb előrejelzője a kardiovaszkuláris rizikónak mint az éhomi trigliceridszint (26, 27). Mások szerint a magas trigliceridszint kockázati szerepe azzal magyarázható, hogy megnő a remnant részecskék és a kicsi denz LDL-ek száma, amihez alacsony HDL-koleszterinszint társul (25). Ezek jellemzésére az elmúlt időben több tanulmány arra hívta fel a figyelmet, hogy a non-HDL koleszterin egy jó marker lehet (28) (3. ábra).

A NON-HDL-KOLESZTERIN JELENTŐSÉGE

A non-HDL jelentőségére 1998-ban *Frost* és *Havell* hívta fel a figyelmet, és ők javasolták a non-HDL-t, mint önálló kardiovaszkuláris rizikófaktort (29). Ezt követően számos tanulmány igazolta a non-HDL és a kardiovaszkuláris betegségek közötti összefüggést (30-40). Felnőtteknél a non-HDL koncentráció a nőkben kisebb mint férfiakban, és az életkorral növekszik 65 éves korig, 65 éves kor után csökken. A növekedés nőknél nagyobb mint férfiaknál (36). A non-HDL eloszlását gyerekeknél is vizsgálták és azt találták, hogy a non-HDL-szint gyerekkorban ugyan olyan prediktív értékkel bír, mint felnőtt korban (41).

Rainwater és *munkatársai* nem kardiovaszkuláris betegség miatt meghaltak boncolása során azt találták, hogy a non-HDL szoros korrelációt mutatott a fatty-streak-kel és a lézió nagyságával (31). Más vizsgálatok azt mutatták, hogy a non-HDL a koszorúér-elmeszesedésével korrelált (32). A non-HDL és a kardiovaszkuláris betegség kimenetele közötti kapcsolatot az LDL-hez képest kevésbé vizsgálták. Mégis, néhány prospektív vizsgálat arra hívja fel a figyelmet, hogy a non-HDL és kardiovaszkuláris események között szoros kapcsolat van olyan betegekben, akiknél nem volt korábban kardiovaszkuláris esemény (35, 37). A Lipid Research Clinic követéses vizsgálata

azt mutatta, hogy a 19 éves követés után a non-HDL előrejelzője volt a kardiovaszkuláris halálozásnak (42). *Goliash és munkatársai* 40 évnél fiatalabb akut miokardiális infarktuson átesett egyéneket vizsgáltak multicentrikus esetkontrollos tanulmányban. A vizsgálatuk során azt találták, hogy a legszorosabb összefüggést a non-HDL mutatta az akut miokardiális infarkttal (43). *Sniderman és munkatársai* 12 független tanulmány metaanalízisét végezték el, amelybe 23.3455 egyén tartozott, és 22.950 eseményt foglalt magába. A 10 éves periódus alatt a non-HDL szorosabb összefüggést mutatott a kardiovaszkuláris eseményekkel mint az LDL (44). A Framingham Heart-tanulmányban 2693 férfi és 3101 nő vizsgálata azt mutatta, hogy minden egyes LDL-szintnél szoros, pozitív korrelációt találtak a non-HDL és a kardiovaszkuláris rizikó között (36). Az EPIC-Norfolk (European Prospective Investigation into Cancer) prospektív tanulmányban 21.448 nem diabéteszes vagy koronáriabeteg vizsgáltak 45-79 év között, és 11 évig követték őket. Azt találták, hogy a magas non-HDL-szint az LDL-szinttől függetlenül növelte a kardiovaszkuláris rizikót (45). *Rana és munkatársai* véleménye szerint a reziduális rizikó jobban jellemezhető a non-HDL-lel, mint az LDL-lel (46). A legtöbb lipidcsökkentő gyógyszer, a statinokat is beleértve azt mutatta, hogy a non-HDL csökkenés és a kardiovaszkuláris esemény csökkenés között 1:1 a kapcsolat (47). *Zhu és munkatársai* azt vizsgálták, hogy a koronária bypass műtéten átesett betegek hány százaléka éri el az optimális lipid-célértékeket. Vizsgálatukban azt mutatták ki, hogy a betegek több mint 50%-a non-HDL-értékben nem éri el a célértéket (48). *Bockholdt és munkatársai* metaanalízise alapján, amelyet randomizált, kontrollált statin tanulmányokra építettek, 38.153 statinterápiát folytató betegnél azt találták, hogy mind az LDL, non-HDL és az apoB szoros korrelációt mutatott a kardiovaszkuláris eseményekkel, de a legszorosabb korrelációt a fentiek közül a non-HDL mutatta (49). A fenti adatoknak azért is van nagy jelentősége, mert az obes betegeknél a korábban bemutatott lipid abnormalitások alapján nagyobb a valószínűsége a magasabb non-HDL értéknek.

1. TÁBLÁZAT:

GYÓGYSZERCSOPORT	TRIGLICERIDSZINT CSÖKKENTŐ HATÁS
FIBRÁT	-25 -55%
NIACIN	-20 -50%
STATIN	-10 -30%
EZETIMIB	-15 -20%
OMEGA-3 ZSÍRSAV	-20 -40%
FIBRÁT+STATIN (KÖZEPES DÓZISOK)	Kb. -40%
NIACIN+STATIN (KÖZEPES DÓZISOK)	Kb. -40%

KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK

Felvetődik az a kérdés, hogy hogyan tudjuk csökkenteni az elhízott vagy túlsúlyos betegeknél a trigliceridszintet. Korábbi vizsgálatok azt mutatták, hogy a testsúlycsökkenés javítja az inzulinszenzitivitást, 20-30%-kal csökkenti a trigliceridszintet és ez a hatás mindaddig megmarad, amíg a testsúlycsökkenés is fennáll. Minden 10 kg-os fogyás 0,2 mmol/l-es LDL-koleszterinszint csökkenést eredményez (50, 51). A terápia egyik legfontosabb lépése az életmódbeli változtatás, amelynek fontos eleme a kalóriabevitel csökkentése. Az összkalória csökkentésén kívül a kalória zsirtartalmának csökkentése, a közepes hosszúságú szénláncú zsírsavak bevitelének kerülése, ezáltal megakadályozhatjuk azt, hogy ezen zsírsavak közvetlenül a májba kerülve fokozzák a VLDL képződését. A diéta másik fontos eleme a diétás fruktóz mennyiségének csökkentése. A napi energia 10%-ánál több fruktózbevitel, ami kb. 15-20% közötti átlagos fogyasztás, 30-40%-kal növeli a trigliceridszintet (51). Az európai 2011-es ajánlás alapján az egyik legfontosabb a trigliceridszint csökkentésében a túlsúly megszüntetése és a centrális obesitas mérséklése, mivel az gyakran dyslipidaemiával társul. Ezekben az esetekben csökkenteni kell az energiabevitelt és fokozni kell az energialeadást. 5-10%-os testsúlycsökkenés már jelentősen javítja a lipidabnormalitást és csökkenti a rizikófaktorokat. Az energiában dús ételek csökkentése és naponta 3000-5000 kcal-val kevesebb kalóriabevitel javasolt. Intenzív életmódvezetési programok szükségesek annak érdekében, hogy a betegek fenn tudják tartani a csökkent testsúlyt. En-

nek azért is van nagy jelentősége, mert csökkenti a 2-es típusú diabétesz és a metabolikus szindróma kialakulásának lehetőségét. Minden nap 30 perc fizikai aktivitás javasolt (52).

Korábbi vizsgálatok azt mutatták, hogy az alkoholfogyasztás növeli a trigliceridszintet. Az ezt követően végzett vizsgálatok arra hívják fel a figyelmet, hogy a mérsékelt alkoholfogyasztás (férfiaknál napi 20-30 g, nőknél 10-20 g) lényeges trigliceridszint emelkedést nem eredményez, sőt növeli a HDL-koleszterin szintjét (53). A táplálék összetevői közül az omega-3 zsírsavak bevitelére trigliceridszint csökkenéssel járhat. Napi 2 g alkalmazása csökkenti a trigliceridszintet, ami elsősorban a VLDL koncentráció csökkenéséből adódik. A feltételezett mechanizmus az, hogy a PPAR-alfán, valamint az apoB szekréció csökkentésén keresztül fejt ki trigliceridszint csökkentő hatását. Napi ajánlott dózisa 2-4 g, 5,6 mmol/l feletti trigliceridszint esetén javasolják ennek alkalmazását (54-56).

Amennyiben az életmódbeli változtatás nem vezet eredményre, szükséges lehet a lipidcsökkentő gyógyszerek alkalmazása (1. táblázat). A lipidcsökkentő gyógyszerek közül mérsékelt trigliceridszint csökkentő hatással rendelkeznek a statinok. Ezen hatásukat úgy fejtik ki, hogy gátolják az intracelluláris koleszterin szintézist, és ezáltal a VLDL-képződést. Magas trigliceridszintek esetén a statinok által kifejtett hatás nem elégséges, ezért más triglicerid csökkentő szereket alkalmazunk, így pl. a fibrátokat és az acidum nikotinikum származékokat. A fibrátok a PPAR-alfa aktiválásán keresztül fejtik ki hatásukat, fokozzák a HDL fő apolipoproteinjeinek: az apoA1 és apoA2 termelődését, fokozzák a lipoprotein lipáz expresszióját, ezen kívül gátolják a lipoprotein lipáz gátló apoC3 termelését. Ezen hatások eredményeként jelentős trigliceridszint csökkentő hatást képesek kifejteni, amit nagy prospektív tanulmányokban is igazoltak. Ezen trigliceridszint csökkentő hatásuk is hozzájárult a kardiovaszkuláris szövődmények csökkenéséhez (57-60). *Rosenon és munkatársai* vizsgálata alapján 1,7-6,9 mmol/l kiindulású triglicerid értékkel rendelkező egyéneknél a fenofibrát kezelés az éhomi trigliceridszintet 46%-kal, a posztprandiális 45%-kal és az LDL-C-szintet 19%-kal szignifikánsan csökkentette. A kicsi

denz LDL aránya is 40%-kal csökkent (61). A nikotinsav és származékai a zsírszöveti hormonszenzitív lipáz gátlásával gátolják a zsírok mobilizációját és ezáltal a szabad zsírsav kiáramlását a zsírsejtekből. Ennek eredményeként csökken a triglicerid termelés. A májban gátolják a diacyl-glycerol-transzferázt, amelynek eredményeként csökken a VLDL szekréciója. Növelik a lipoprotein lipáz aktivitást és növelik a HDL-szintet az apoA1-szint növelésén, valamint a HDL lebontásért felelős hepaticus lipáz aktivitás csökkentésén keresztül (62). Napi 2 g alkalmazása 20-40% trigliceridszint csökkenést, 10-18% LDL-koleszterinszint csökkenést, és 11-35% HDL-koleszterinszint emelést képes kiváltani. A hatás mértéke függ a kiindulási lipidszintektől (62). Abban az esetben, ha monoterápiával nem érünk el eredményeket, szóba jöhet a gyógyszeres kombináció, így az acidum nikotinikum+colestipol együttes alkalmazása vagy a statin+acidum nikotinikum alkalmazása (63, 64). A statin+n-3 PUFA alkalmazásával nagyobb mértékű trigliceridszint csökkentést és HDL-koleszterinszint emelést tudtak elérni mint a statin monoterápiával (65), n-3 PUFA+statin+fenofibrát kombinációja mellett jelentős trigliceridszint és homociszteinszint csökkenést figyeltek meg diabéteszes dyslipidaemiás egyéneknek. Az n-3 PUFA-nak az is az előnye, hogy nincs interakciója más gyógyszerekkel. Az EPA+alacsony dó-

zisú pravastatin vagy simvastatin kombináció csökkentette a jelentős koronária eseményeket a statin monoterápiához képest (66).

A PROVE-IT TIMI-tanulmány alcsoport elemzése arra hívta fel a figyelmet, hogy az 1,8 mmol/l-es LDL-koleszterin célértékét elért betegcsoportban azon egyéneknek, akiknek a triglicerid értéke az 1,7 mmol/l felett volt, szignifikánsan nagyobb volt a kardiovaszkuláris eseménye azokhoz képest, akiknek a triglicerid értéke 1,7 mmol/l alatt volt. Ezek az eredmények azt sugallták, hogy az LDL-koleszterin célérték mellett jelentkező magasabb trigliceridszint hozzájárulhat a kardiovaszkuláris szövődmények kialakulásához (67). Az ACCORD-vizsgálatban 5518 – 2-es típusú diabéteszes – betegnél azt vizsgálták, hogy a simvastatin monoterápiához képest mennyivel kedvezőbb a kardiovaszkuláris kimenetel a simvastatin+fenofibráttal kezelt csoportban. A 4,7 éves átlagos követési idő alatt azt találták, a két csoport között nem volt szignifikáns eltérés. Ugyanakkor, ha a magas (2,31 mmol/l feletti) triglicerid értékkel rendelkezőket és az alacsony (0,88 mmol/l alatti) HDL-lel rendelkező egyének alcsoportját vizsgálták, azt tapasztalták, hogy 31%-os nem szignifikáns rizikócsökkenés jött létre a statin+fenofibrát csoportban a monoterápiához képest. Ez arra utal, hogy magasabb kiindulási trigliceridszintek és alacsonyabb HDL-koleszterinszintek esetén a triglicerid csökkentő terápiá-

nak helye van a kardiovaszkuláris prevencióban. Ha megfelelően indikáljuk a fenti kezeléseket, jelentős mértékben csökkenthetjük a trigliceridszintet. A magas trigliceridszintű egyéneknél ez az akut hasnyálmirigy-gyulladás kialakulásának kockázatát is csökkenti, míg a mérsékelt emelkedett trigliceridszintű egyéneknél a kardiovaszkuláris események csökkenéséhez járulhat hozzá (68, 69).

Fontos hangsúlyozni azt, hogy semmilyen gyógyszeres kezelés sem pótolhatja az életmódbeli változtatást, amely a megfelelő diétát és a rendszeres fizikai aktivitást foglalja magában. A megfelelő étrendre való figyelemfelhívás és a fizikai aktivitás támogatása az alapellátás fontos feladata lehetne (70, 71). Erre már hazánkban is történtek – sajnos nem elég széles körben ismert – házi orvosi próbálkozások (72) (Ref Acta Alim). Ez egyben alapja is a testsúlycsökkentésnek, és ezáltal elősegítheti azokat az anyagcsere-változásokat, amelyek normalizálják az inzulinrezisztenciát és csökkentik az endogén lipidszintézist, továbbá javítják a trigliceridben gazdag lipoproteinek lebontását.

Köszönetnyilvánítás

A publikáció elkészítését a TÁMOP 4.2.1./B-09/1/KONV-2010-0007 számú projekt támogatta.

A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg.

IRODALOM

- Williams KJ. Molecular processes that handle – and mishandle – dietary lipids. *J Clin Invest* 2008; 118 (10): 3247–3259.
- Bartlett SM, Gibbons GF. Short- and longer-term regulation of very-low-density lipoprotein secretion by insulin, dexamethasone and lipogenic substrates in cultured hepatocytes. A biphasic effect of insulin. *Biochem J* 1988; 249 (1): 37–43.
- Ramen M, G Steiner. Effect of insulin on VLDL-triglyceride secretion and glucose production in the perfused rat liver. *Diabetes* 1990; 39 (Suppl 1): 45A.
- Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, et al. Effects of acute hyperinsulinemia on VLDL triglyceride and VLDL apoB production in normal weight and obese individuals. *Diabetes* 1993; 42 (6): 833–842.
- Malmstrom R, Packard CJ, Watson TD, et al. Metabolic basis of hypotriglyceridemic effects of insulin in normal men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17 (7): 1454–1464.
- Malmstrom R, Packard CJ, Caslake M, et al. Defective regulation of triglyceride metabolism by insulin in the liver in NIDDM. *Diabetologia* 1997; 40 (4): 454–462.
- Chirieac DV, Chirieac LR, Corsetti JP, et al. Glucose-stimulated insulin secretion suppresses hepatic triglyceride-rich lipoprotein and apoB production. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 279 (5): E1003–E1011.
- Lin MC, Gordon D, Wetterau JR. Microsomal triglyceride transfer protein (MTP) regulation in HepG2 cells: insulin negatively regulates MTP gene expression. *J Lipid Res* 1995; 36 (5): 1073–1081.
- Kuriyama H, Yamashita S, Shimomura I, et al. Enhanced expression of hepatic acyl-coenzyme A synthetase and microsomal triglyceride transfer protein messenger RNAs in the obese and hypertriglyceridemic rat with visceral fat accumulation. *Hepatology* 1998; 27 (2): 557–562.
- Bartels ED, Louvitsen M, Nielsen LB. Hepatic expression of microsomal triglyceride transfer protein and in vivo secretion of triglyceride-rich lipoproteins are increased in obese diabetic mice. *Diabetes* 2002; 51 (4): 1233–1239.
- Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia* 2003; 46 (6): 733–749.
- Shachter NS. Apolipoproteins C-I and C-III as important modulators of lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12 (3): 297–304.
- Wang CS, McConathy WJ, Kloer HU, et al. Modulation of lipoprotein lipase activity by apolipoproteins. Effect of apolipoprotein C-III. *J Clin Invest* 1985; 75 (2): 384–390.
- Ebara T, Ramakrishnan R, Steiner G, et al. Chylomicronemia due to apolipoprotein CIII overexpression in apolipoprotein E-null mice. Apolipoprotein CIII-induced hypertriglyceridemia is not mediated by effects on apolipoprotein E. *J Clin Invest* 1997; 99 (11): 2672–2681.
- Sehayek E, Eisenberg S. Mechanisms of inhibition by apolipoprotein C of apolipoprotein E-dependent cellular metabolism of human triglyceride-rich lipoproteins through the low density lipoprotein receptor pathway. *J Biol Chem* 1991; 266 (27): 18259–18267.
- Briones ER, Mao SJ, Palumbo PJ, et al. Analysis of plasma lipids and apolipoproteins in insulin-dependent and noninsulin-dependent diabetics. *Metabolism* 1984; 33 (1): 42–49.
- Campos H, Perlov D, Khoo C, et al. Distinct patterns of lipoproteins with apoB defined by presence of apoE or apoC-III in hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia. *J Lipid Res* 2001; 42 (8): 1239–1249.
- Tomiyasu K, Walsh BW, Ikewaki K, et al. Differential metabolism of human VLDL according to content of ApoE and ApoC-III. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21 (9): 1494–1500.

19. Silva RA, Schneeweis LA, Krishnan SC, et al. The structure of apolipoprotein A-II in discoidal high density lipoproteins. *J Biol Chem* 2007; 282 (13): 9713–9721.
20. Castellani LW, Nguyen CN, Charugundla S, et al. Apolipoprotein AII is a regulator of very low density lipoprotein metabolism and insulin resistance. *J Biol Chem* 2008; 283 (17): 11633–11644.
21. Couillard C, Bergeron N, Prud'homme D, et al. Postprandial triglyceride response in visceral obesity in men. *Diabetes* 1998; 47 (6): 953–960.
22. Genest J Jr, Cohn JS. Epidemiological evidence linking plasma lipoprotein disorders to atherosclerosis and other diseases. (In: Barter PJ, Rye K. (eds) *Plasma Lipids and Their Role in Disease*) Harwood Academic Publishers; Amsterdam, The Netherlands: 1999. 45–68.
23. Genest JJ Jr, Martin-Munley SS, McNamara JR, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992; 85 (6): 2025–2033.
24. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16 (2): 121–137.
25. Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010; 375 (9726): 1634–1639.
26. Bansal S, Buring JE, Rifai N, et al. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007; 298 (3): 309–316.
27. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, et al. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007; 298 (3): 299–308.
28. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302 (18): 1993–2000.
29. Frost PH, Havel RJ. Rationale for use of non-high-density lipoprotein cholesterol rather than low-density lipoprotein cholesterol as a tool for lipoprotein cholesterol screening and assessment of risk and therapy. *Am J Cardiol* 1998; 81 (4A): 26B–31B.
30. Miller M, Ginsberg HN, Schaefer EJ. Relative atherogenicity and predictive value of non-high-density lipoprotein cholesterol for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2008; 101 (7): 1003–1008.
31. Rainwater DL, McMahan CA, Malcom GT, et al. Lipid and apolipoprotein predictors of atherosclerosis in youth: apolipoprotein concentrations do not materially improve prediction of arterial lesions in PDAY subjects. The PDAY Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19 (3): 753–761.
32. Martin SS, Qasim AN, Mehta NN, et al. Apolipoprotein B but not LDL cholesterol is associated with coronary artery calcification in type 2 diabetic whites. *Diabetes* 2009; 58 (8): 1887–1892.
33. Orakzai SH, Nasir K, Blaha M, et al. Non-HDL cholesterol is strongly associated with coronary artery calcification in asymptomatic individuals. *Atherosclerosis* 2009; 202 (1): 289–295.
34. Blankenhorn DH, Alaupovic P, Wickham E, et al. Prediction of angiographic change in native human coronary arteries and aortocoronary bypass grafts. Lipid and nonlipid factors. *Circulation* 1990; 81 (2): 470–476.
35. Lu W, Resnick HE, Jablonski KA, et al. Non-HDL cholesterol as a predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetes: the strong heart study. *Diabetes Care* 2003; 26 (1): 16–23.
36. Liu J, Sempos CT, Donahue RP, et al. Non-high-density lipoprotein and very-low-density lipoprotein cholesterol and their risk predictive values in coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2006; 98 (10): 1363–1368.
37. Liu J, Sempos CT, Donahue RP, et al. Non-high-density lipoprotein and very-low-density lipoprotein cholesterol and their risk predictive values in coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2006; 98 (10): 1363–1368.
38. Ray KK, Cannon CP, Cairns R, et al. Prognostic utility of apoB/AI, total cholesterol/HDL, non-HDL cholesterol, or hs-CRP as predictors of clinical risk in patients receiving statin therapy after acute coronary syndromes: results from PROVE IT-TIMI 22. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29 (3): 424–430.
39. Zhang L, Qiao Q, Tuomilehto J, et al. The impact of dyslipidaemia on cardiovascular mortality in individuals without a prior history of diabetes in the DECODE Study. *Atherosclerosis* 2009; 206 (1): 298–302.
40. Holme I, Aastveit AH, Hammar N, et al. Relationships between lipoprotein components and risk of ischaemic and haemorrhagic stroke in the Apolipoprotein MOrtality RISK study (AMORIS). *J Intern Med* 2009; 265 (2): 275–287.
41. Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Distribution and correlates of non-high-density lipoprotein cholesterol in children: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2002; 110 (3): e29.
42. Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med* 2001; 161 (11): 1413–1419.
43. Goliash G, Oravec S, Blessberger H, et al. Relative importance of different lipid risk factors for the development of myocardial infarction at a very young age (≤ 40 years of age). *Eur J Clin Invest* 2011.
44. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011; 4 (3): 337–345.
45. Arsenault BJ, Rana JS, Stroes ESG, et al. Beyond low-density lipoprotein cholesterol: Respective contributions of non high-density lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, and the total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio to coronary heart disease Risk in apparently healthy men and women. *JACC* 2010; 55: 35–41.
46. Rana JS, Bockholdt SM, Kastelein JJP, et al. The Role of non-HDL cholesterol in risk stratification for coronary artery disease. *Curr Atheroscler Rep* 2011; 14: 130–134.
47. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, et al. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (4): 316–322.
48. Zhu YY, Hayward PA, Hare DL, et al. Lipid management in high risk coronary patients: how effective are we at secondary intervention? *Heart Lung Circ* 2012; 21 (2): 82–87.
49. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 307 (12): 1302–1309.
50. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992; 56 (2): 320–328.
51. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, et al. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD003817.
52. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, et al. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD003817.
53. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32 (14): 1769–1818.
54. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, et al. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006; 189 (1): 19–30.
55. Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Dietary glycemic load assessed by food-frequency questionnaire in relation to plasma high-density-lipoprotein cholesterol and fasting plasma triacylglycerols in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001; 73 (3): 560–566.
56. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010; 363 (21): 2015–2026.
57. 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 (20): 1237–1245.
58. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341 (6): 410–418.
59. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000; 102 (1): 21–27.
60. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9500): 1849–1861.
61. Rosenson RS, Wolff DA, Huskin AL, et al. Fenofibrate therapy ameliorates fasting and postprandial lipoproteinemia, oxidative stress, and the inflammatory response in subjects with hypertriglyceridemia and the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2007; 30 (8): 1945–1951.
62. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol* 2008; 101 (8A): 20B–26B.
63. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990; 323 (19): 1289–1298.
64. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001; 345 (22): 1583–1592.
65. Davidson MH, Stein EA, Bays HE, et al. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2007; 29 (7): 1354–1367.
66. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (ELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369 (9567): 1090–1098.
67. 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 (15): 1495–1504.
68. Ginsberg HN, Bonds DE, Lovato LC, et al. Evolution of the lipid trial protocol of the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol* 2007; 99 (12A): 56i–67i.
69. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362 (17): 1563–1574.
70. Jancsó Z, Halmy E, Rurik I. *J Nutr Health Aging. J Nutr Health Aging* 2012; 1–5.
71. Rurik I, Sandholzer H, Kalabay L. Does the dynamicity of weight gain predict elements of metabolic syndrome? Differences in weight gain of hypertensive, diabetic, and obese elderly patients: a pilot study in primary care. *Med Sci Monit* 2009; 15 (2): CR40–CR44.
72. Móczár Cs, Borgulya G, Kovács E, et al. Could primary care dietary intervention combined with lifestyle changes be effective in the cardiovascular prevention? *Acta Alimentaria* 2012; 41: 248–256.