

PARAGH GYÖRGY DR.¹, MÁRK LÁSZLÓ DR.², FÜLÖP PÉTER DR.¹¹Debreceni Egyetem Orvos-és Egészségtudományi Centrum, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere-betegségek Tanszék; ²Békés Megyei Képviselő-testület Pándy Kálmán Kórház, Gyula

MENNYI KELL A HDL-KOLESZTERIN-BŐL, HOGY VÉDJEN?

A HDL-KOLESZTERINSZINT FONTOSSÁGÁRA A FRAMINGHAM HEART STUDY MEGFIGYELÉSEI HÍVTÁK FEL ELŐSZÖR A FIGYELMET. A HDL-NEK A REVERZ KOLESZTERIN TRANSPORTBAN JÁTSZOTT KEDVEZŐ SZEREPE MELLETT DIREKT ANTIATEROSZKLEROTIKUS HATÁSA IS VAN. A VÉDŐHATÁS KIFEJTÉSÉHEZ FONTOS, HOGY A MOLEKULA EGYES KOMPONENSEI AZ ÉLETTANI ARÁNYOKNAK MEGFELELŐEN LEGYENEK JELEN. KEDVEZŐ HATÁSAIT SZÁMOS MEGFIGYELÉSES VIZSGÁLAT EREDMÉNYEIN TÚL KONTROLLÁLT KLINIKAI TANULMÁNYOK ALCSOPORT ELEMZÉSEI IS IGAZOLJÁK. A HDL-KOLESZTERINSZINT EMELÉSÉNEK FONTOSSÁGÁT HÚZZA ALÁ, HOGY EZ AKKOR IS NAGYON KEDVEZŐ HATÁSÚ, HA AZ LDL-KOLESZTERINSZINT ALACSONY, ILLETVE CÉLÉRTÉKEN VAN. A HDL-KOLESZTERINSZINT EMELÉSÉBEN KIVÁLÓ HATÁSÚAK A NIACIN ÉS A FIBRÁTOK, ILLETVE BIZONYOS ÉLETMÓDI TÉNYEZŐK MEGVÁLTOZTATÁSA (A DOHÁNYZÁS MEGSZÜNTETÉSE, RENDSZERES FIZIKAI AKTIVITÁS, A TESTSÚLY CSÖKKENTÉSE, KONTROLLÁLT ALKOHOLFogyasztás).

Kulcsszavak: prevenció, statin, koleszterin, HDL-koleszterin

WHAT HDL-CHOLESTEROL LEVEL IS REQUIRED FOR A PREVENTATIVE EFFECT? THE IMPORTANCE OF HDL-CHOLESTEROL WAS FIRST OUTLINED BY THE OBSERVATIONS OF THE FRAMINGHAM HEART STUDY. IN ADDITION TO ITS FAVOURABLE ROLE IN THE REVERSE CHOLESTEROL TRANSPORT, HDL HAS A DIRECT ANTI-ATHEROSCLEROTIC EFFECT AS WELL. TO PERFORM ITS PROTECTIVE EFFECT, THE MOLECULE'S INDIVIDUAL COMPONENTS HAVE TO BE PRESENT IN PHYSIOLOGICAL PROPORTION. BESIDES THE RESULTS OF NUMEROUS OBSERVATIONAL STUDIES, THE FAVOURABLE EFFECTS OF HDL-CHOLESTEROL ARE ALSO PROVED BY SUBGROUP ANALYSES OF CONTROLLED CLINICAL TRIALS. THE IMPORTANCE OF THE INCREASED HDL-CHOLESTEROL LEVEL IS HIGHLIGHTED BY THE FACT THAT IT STILL HAS A FAVOURABLE EFFECT EVEN WHEN LDL-CHOLESTEROL IS LOW OR AT TARGET LEVEL. NIACIN AND FIBRATES, AS WELL AS CERTAIN LIFESTYLE CHANGES (SMOKING CESSATION, REGULAR PHYSICAL ACTIVITY, BODY WEIGHT REDUCTION, CONTROLLED ALCOHOL CONSUMPTION) ALSO PLAY A SIGNIFICANT ROLE IN INCREASING HDL-CHOLESTEROL LEVELS.

Keywords: prevention, statin, cholesterol, HDL-cholesterol

A máj- és a bélsejtek által termelt apoA1 (apolipoprotein A1) a periférián az ABCA1 (ATP-binding cassette transporter-1) receptoron keresztül koleszterint vesz fel, így egy diszkoid alakú részecske, az úgynevezett pre-béta HDL (high-density lipoprotein) alakul ki, amely ezt követően egy érési folyamaton megy keresztül (1. ábra). Az LCAT (lecithin: cholesterol acyltransferase) hatására koleszterin-észter tartalma megnő, gömb alakúvá válik, majd a később-

biekben a CETP (cholesteryl ester transfer protein) és foszfolipáz transfer protein hatására az érési folyamat tovább folytatódik, a HDL nagyobb lesz. A kezdeti HDL3 HDL2-vé alakul, ami a májban lévő hepatikus lipáz és SREBP (sterol regulatory element binding protein) receptor segítségével metabolizálódik.

A HDL jelentőségére, az elsők között, a Framingham Heart tanulmány hívta fel a figyelmet. Az itteni eredmények arra mutattak rá, hogy azoknak az egyének-

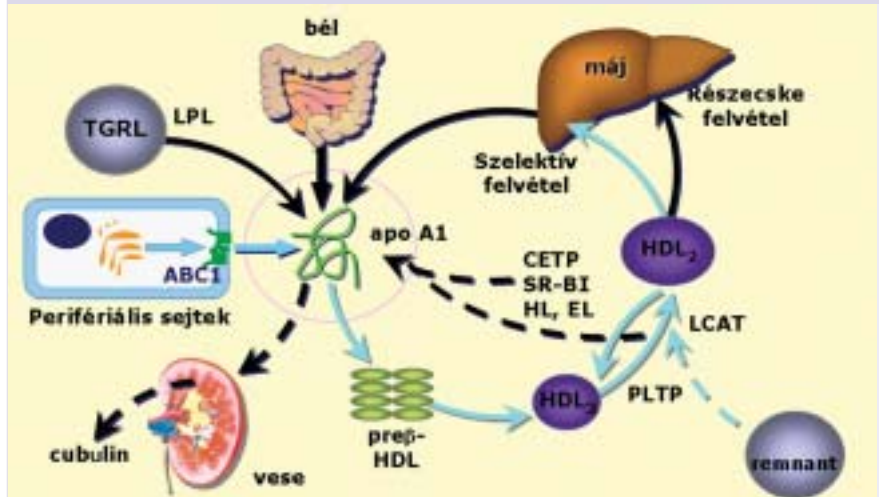
nek, akiknek a HDL-C (HDL-koleszterin) szintje alacsony, még nem magas (2,6 mmol/l alatti) LDL-C (low-density lipoprotein koleszterin) szint mellett is jelentősen nagyobb a kardiovaszkuláris kockázata azoknál, akiknek az LDL-C is és HDL-C szintje is magas (1). A FATS (Familial Atherosclerosis Treatment Study) tanulmányban a proximális sztenózisok és az egyes lipidparaméterek közötti összefüggést vizsgálva azt találták, hogy az apoB (apolipoprotein B) után a legszorosabb összefüggést a HDL

mutatta a szténózisok mértékével (2). Gordon és mtsai a korábbi tanulmányok metaanalízisét elvégezve azt igazolták, hogy 0,03 mmol/l-es HDL-C emelkedés nöekben 3%-kal, férfiakban 2%-kal csökkenti a kardiovaszkuláris rizikót (3).

MIVEL MAGYARÁZHATÓ A HDL-KOLESZTERINNEK EZ A KEDVEZŐ HATÁSA?

A korábbi vizsgálatok azt mutatták, hogy a HDL reverz koleszterin transzportban játszott szerepe mellett a direkt endothel és antioxidáns hatása, a tromboxán és prosztatiklin termelés szabályozásában játszott szerepe, valamint az endotoxin kötés révén a proinflammatorikus hatások gátlásával csökkenti az ateroszklerózis folyamatát (3-8, 8-11). A reverz koleszterin transzport alatt azt értjük, hogy a HDL a perifériás sejtektől felveszi a koleszterint, majd ezt a májsejtbe szállítja, ahol az ott elhelyezkedő 7-alfa-hidroxiáz enzim hatására a koleszterin epesavvá alakul át és az epével kiürül. Ez a mechanizmus biztosítja azt, hogy a szervezet a fölös koleszterintartalmától megszabaduljon. A HDL az endothelre gyakorolt hatáson keresztül gátolja az adhézións molekulák expresszióját és így a gyulladáson sejtek szubendothelialis térben történő felhalmozódását. Ezen kívül a HDL az antioxidáns hatásával gátolja az LDL oxidációját (2. ábra), ezáltal az oxidált LDL makrofágok általi felvételét és a habos sejtek képződését, amelyek az ateroszklerózis kezdeti lépései (5). Megemlítendő, hogy a HDL nem egy homogén molekula, hanem különböző részecskékből áll, attól függően, hogy az érés melyik folyamatában vizsgáljuk (3. ábra). Ezek alapján megkülönböztethető a diszkoid alakú pre-béta HDL, a HDL3c, HDL3b, HDL3a, HDL2a, HDL2b. Ezek a HDL részecskék összetételükben és funkciójukban is különböznek egymástól még egészséges egyénben is. Abban az esetben, ha valamilyen mutáció jön létre, jelentősebb eltérések lehetnek, így pl. egereken végzett vizsgálatok igazolták azt, hogy az apoA1-et tartalmazó HDL-t termelő transzgen állatokban koleszterinnel történő etetést követően kisebb az ateroszklerózis kockázata, mint az apoA1-et és apoA2-t tartalmazó HDL-t termelő transzgen egereknél. Utóbbiaknál 15-ször nagyobb eséllyel alakult ki ateroszklerózis az aterogén diéta hatására (12). Egy

1. ÁBRA. A HDL METABOLIZMUSA NASCENT HDL (LIPID-SZEGÉNY APOLIPOPROTEIN A1 [APO A1]) A MÁJ ÉS A BÉL TERMELI



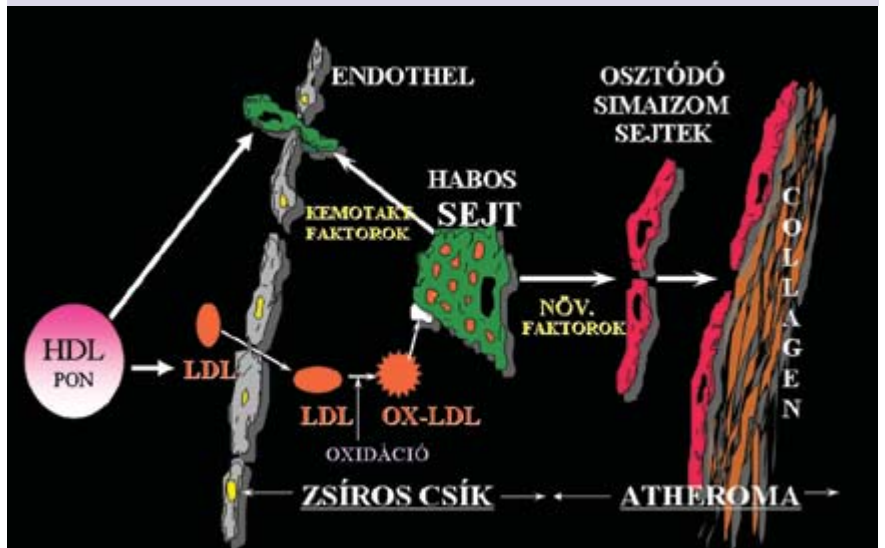
másik tanulmány azt mutatta ki, hogy a májbeli HDL-receptor gén hiánya esetén megszakad a plazma clearance (13), ennek eredményeként nő a HDL-C-szint, és ennek ellenére ezek az egerek fokozottan hajlamosak érleszesedésre, koronáriatrombózisra. Ez arra utal, hogy magas szintje ellenére a HDL nem megfelelően funkcionál, és nem jelentkezik az a védő hatás, ami az egészséges HDL-nél elvárható (14). A Copenhagen City Heart Study-ban azoknál az egyéneknél, akiknél a HDL-szint magas és ennek oka a hepatikus lipáz mutációja volt, azt észlelték, hogy ez a HDL nem jelentett előnyt az iszkémiás szívbetegséggel szemben (15). A HDL korábban említett védőhatása csak abban az esetben érvényesül, ha az apolipoproteinje és lipid komponensei az élettani arányoknak megfelelően vannak jelen.

Krónikus gyulladáson állapotokban akut fázis proteinek, szérum amiloid A felhalmozódása, a lipidrészecskék oxidációja figyelhető meg és ebben az esetben a HDL már nem véd az érleszesedés szemben, hanem elősegítheti azt, úgynevezett proinflammatorikus HDL-lé alakulva.

MELY TÉNYEZŐK BEFOLYÁSOLHATJÁK A HDL-C SZINTJÉT ÉS MINŐSÉGÉT?

A genetikai tényezők, amelyek lehetnek monogénesen meghatározottak, így az apoA1 hiány, az LCAT-hiány, az ABCA1 transzport fehérje károsodása; és lehetnek poligénes, multifaktoriális okok, mint pl. a metabolikus szindróma. A fenti genetikai tényezőknél kívül a HDL csökkenéséhez vezethet a dohányzás, az elhí-

2. ÁBRA. A HDL GÁTOLJA A MONOCYTÁK LDL-INDUKÁLTA BEJUTÁSÁT A HUMÁN AORTA SUBENDOTHELIALIS RÉGIÓJÁBA



zás, a fizikai inaktivitás, a 2-es típusú cukorbetegség, a veseelégtelenség, a krónikus gyulladásos betegségek és bizonyos gyógyszerek (pl. bétareceptor-blokkolók, tiazidok, androgének, gesztogének, probucol) (1. táblázat). Ezen felsorolt tényezők széles skálája is mutatja azt, hogy a HDL-szinteket milyen sok paraméter befolyásolja.

Milyen gyakran fordul elő kóros HDL-C-szint? Egy, az Amerikai Egyesült Államokban nagy populáción végzett keresztmetszeti vizsgálat azt igazolta, hogy az idős populáció több mint 1/3-ánál a HDL-C-szint alacsonyabb a kívánatosnál, a férfiak 35%-ában 1 mmol/l, a nők 39%-ában 1,3 mmol/l alatt volt (16). Cobain és mtsai azt mutatták ki, hogy az Amerikai Egyesült Államok lakosságának 13-34%-ának alacsony, 40%-ának a határon van a HDL-C koncentrációja (17). Bermudez és mtsai egy másik tanulmányban arra hívták fel a figyelmet, hogy a koszorúérbetegek 63%-ának a kívánatos értéknél alacsonyabb a HDL-szintje (18). Freitas és mtsai a szérumban koleszterin-, HDL-, LDL- és trigliceridszinteket vizsgálták 833, különböző etiológiájú, NYHA III-IV stádiumú szívelégtelenségben szenvedő betegben és kíváncsiak voltak arra, hogy a magas HDL-szint javítja-e a betegek prognózisát. Vizsgálatuk azt igazolta, hogy a magasabb szérumban HDL-értékkel rendelkezőknél a különböző etiológiájú szívelégtelen betegek csökken a halálozás (19). A HDL-endotoxin-lipoprotein hipotézis alapján azt gondolják, hogy ennek hátterében az áll, hogy a szérumban lipoproteinek módosítják a gyulladásos immunfunkciót (20). A HDL, mint egy antioxidáns gyulladás-, és trombózis-ellenes tulajdonságú lipidfrakció védőhatást fejt ki (21). Más szerzők arra mutattak rá, hogy az alacsony HDL koncentráció növeli a stroke rizikóját, a szívinfarktust, az iszkémiás szívbetegséget, a hirtelen szívhalál, a perifériás érbetegségek és az angioplasztika utáni resztenózis gyakoriságát (18, 22, 23). A HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) tanulmányban azt találták, hogy a magas HDL-szinttel rendelkező nőknél kevesebb ST-elevációval járó szívinfarktust alakult ki. Ennek oka az lehet, hogy a magas HDL-szinttel rendelkező betegcsoportban kisebb mértékű a koronáriák ateroszklerózisa (24).

A 100 éves kort megélt családjában a plazma HDL-C-szint magasabb. Egyesek felvetik azt a lehetőséget, hogy az idős

korban az emelkedett HDL markere lehet az élettartamnak. Az idős kort elérő egyéneknél nem mindegy az, hogy milyen minőségben élnek az életüket és mennyiben változik a kognitív funkció. Egy vizsgálatban 139 fő, 95 éves, vagy annál idősebb egyénben tanulmányozták az össz-, LDL-, HDL-koleszterin, triglicerid- és apolipoprotein-szinteket, és azt találták, hogy a kognitív diszfunkció ebben az idős korosztályban szoros korrelációt mutatott a progresszív HDL csökkenéssel (25). Az előbb említett adatok is azt támasztják alá, hogy a magasabb HDL-szintnek, amennyiben a funkciója is megfelelő, igen kedvező hatása van a kardiovaszkuláris betegségek megelőzésében.

A HDL-C-SZINTEK ALAKULÁSA A KÜLÖNBÖZŐ KLINIKAI VIZSGÁLATOKBAN

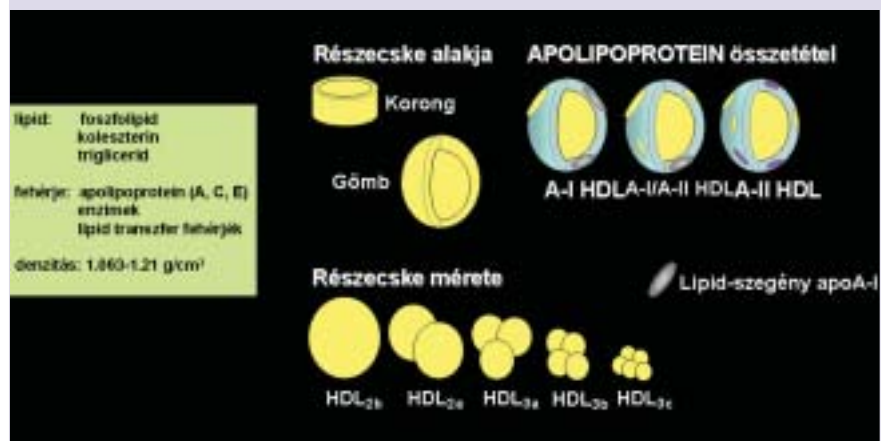
A korábbi gyógyszeres vizsgálatok alcsoport-elemzései során vizsgálták azt is, hogy a különböző kiindulási HDL-C-szinttel rendelkező egyének hogyan reagáltak a lipidcsökkentő kezelésre. A primer prevenció tanulmányok közül az AFCAPS/TextCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) tanulmány arra mutatott rá, hogy az alacsonyabb kiindulási HDL-szinttel (<0,88 mmol/l) rendelkező egyéneknél gyakrabban fordult elő kardiovaszkuláris esemény. Ezen egyéneknél alkalmazott lovastatin kifejezettebb kardiovaszkuláris esemény-csökkentő (44%) hatást fejtett ki. Az 1,04 mmol/l-nél magasabb HDL-szinttel rendelkező egyéneknél pedig szignifikánsan kevesebb volt a kardiovaszkuláris események száma; és ezen betegeknek az alkalmazott lovasta-

1. TÁBLÁZAT: A HDL-KOLESZTERIN CSÖKKENÉSÉNEK OKAI	
DOHÁNYZÁS	
OBESITAS	
FIZIKAI INAKTIVITÁS	
2-TÍPUSÚ DIABETES MELLITUS	
VESEELÉGTELENSÉG	
KRÓNIKUS GYULLADÁSOS BETEGSÉGEK (RHEUMATOID ARTHRITIS)	
GYÓGYSZEREK:	
	β-RECEPTOR BLOKKOLÓK
-	TIAZIDOK
	ANDROGÉNEK
	PROGESZTERON
	PROBUCOL

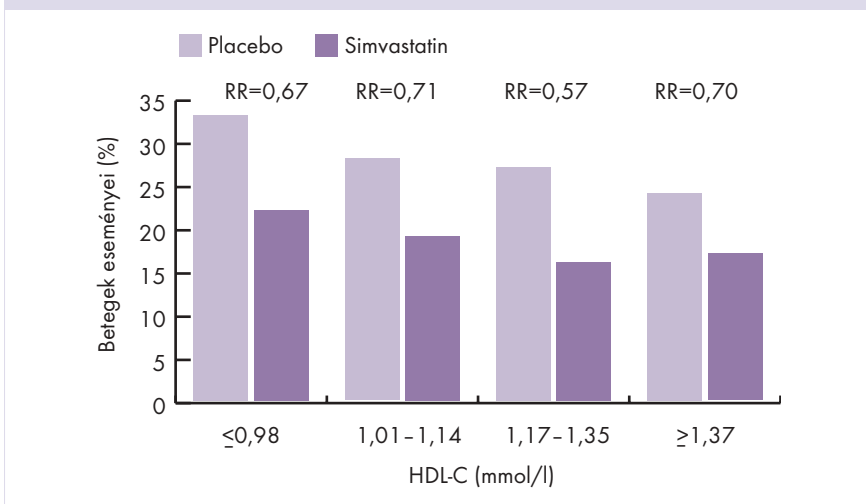
tin kezelés 20%-os kardiovaszkuláris esemény-csökkenést eredményezett (26). A CARE (Cholesterol and Recurrent Events) tanulmányban a 0,96 mmol/l-nél kisebb HDL-C-szinttel rendelkező betegeknek szignifikánsan magasabb volt a kardiovaszkuláris események száma azokhoz képest, akiknek a HDL-C-szintjük e felett volt (27). A LIPID-tanulmányban (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease) 1 mmol/l-es HDL-értéket tekintettek határértéknek és azt találták, hogy az 1 mmol/l alatti értéknél magasabb volt a kardiovaszkuláris események száma. A betegek pravastatinra történő reagálása nem különbözött a két HDL alcsoportban (28).

A 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) tanulmányban a HDL-C koncentráció alapján több alcsoportot elkülönítve vizsgálták a 0,98 mmol/l alatti, az 1,1-1,14 mmol/l közötti, az 1,17-1,35 mmol/l közötti, valamint az 1,37 mmol/l feletti HDL-szinteknél a kardiovaszkulá-

3. ÁBRA. A HDL RÉSZEI ÉS ÉRÉSI FOLYAMATA



4. ÁBRA. A MAJOR KORONÁRIA-ESEMÉNYEK GYAKORISÁGA A HDL-C KVANTILISEKBEN A SCANDINAVIAN SIMVASTATIN SURVIVAL STUDY-BAN



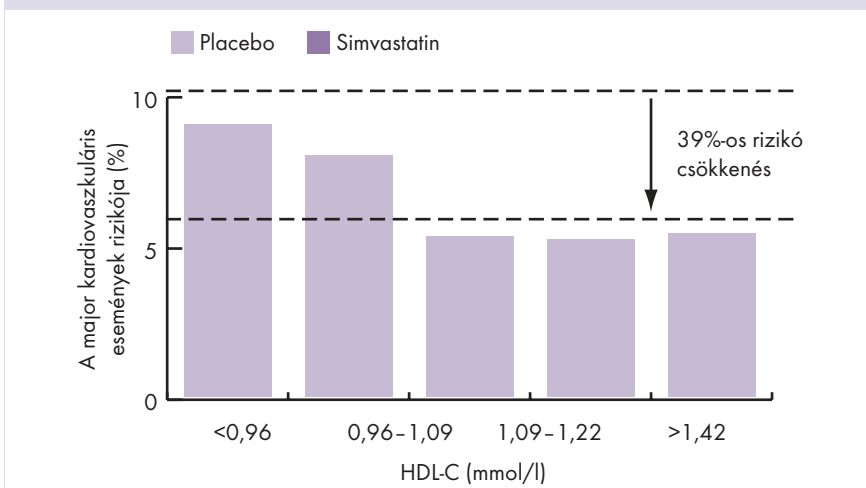
ris események számát (4. ábra). Azt találták, hogy a legalacsonyabb HDL-C-érték mellett volt a legnagyobb a kardiovaszkuláris események száma. A simvastatin kezelés hatására ebben a kategóriában is szignifikánsan csökkent az eseményszám, de nem érték el olyan mértékű javulást, mint a magasabb kiindulási HDL-lal rendelkező csoportokban. Ez az alcsoport-elemzés arra is rámutat, hogy a HDL emelkedése a kardiovaszkuláris eseményeket fokozatosan csökkenti, de a simvastatin kardiovaszkuláris eseménycsökkentő hatása minden HDL kategóriában szignifikáns volt. Az egyes kategóriákat egymással összehasonlítva megállapítható, hogy az 1,17-1,35 mmol/l közötti HDL-értékkel rendelkezőknél alkalmazott simvastatin kezelés nem fejtett ki nagyobb kardiovaszkuláris esemény-csökkentést, mint az 1,37 mmol/l HDL-lal rendelkezőknél (29).

Felvetődik a kérdés, hogy az alacsony LDL-szinttel rendelkező egyéneknél a HDL-szintek különbözősége hogyan befolyásolja a kardiovaszkuláris események gyakoriságát. A TNT-tanulmányban 1,8 mmol/l-es LDL-értéket sok beteg elérte (5. ábra). Az ilyen LDL-C-szinttel rendelkezőket a HDL-C-szintje alapján különböző kategóriákba sorolva megállapítható volt, hogy a 0,96 mmol/l alatti HDL esetén szignifikánsan (39%-kal) nagyobb volt a major kardiovaszkuláris események előfordulási gyakorisága mint 1,42 mmol/l-nél magasabb értékek esetén. Ugyanakkor az 1,08-1,22 mmol/l-es HDL-érték felett már további javulást a kardiovaszkuláris események gyakoriságában már nem észleltek (30). Grover és mtsainak 2009-ben megjelent tanulmánya a HDL-C-szint emelésének klinikai végpontokra kifejtett hatását vizsgálta a lipidcsökken-

tő kezelés során, átlagosan 8 évig követve a betegeket. A HDL-C kardiovaszkuláris rizikócsökkentő hatása a kiindulási lipidszintek, az LDL-C és a triglicerid szintjének változása, a dohányzás, a testsúly és egyéb terápia hatásainak korrekciójával került becslésre. 454 beteg kapott antilipémiás kezelést, a betegek 72%-a statin monoterápiában részesült, 17%-a fibrátkezelést, 4%-a ioncserélő gyantát és 7%-a niacint kapott, 15 beteg kombinált kezelésben részesült. Azt találták, hogy minél alacsonyabb volt a kezelési LDL-C-szint, annál nagyobb mértékben csökkent az egységnyi HDL-C emelkedésre vonatkoztatott kardiovaszkuláris események bekövetkezési gyakorisága. Az alacsonyabb LDL-C-szint mellett ugyanakkora HDL-szint emelkedés nagyobb klinikai haszonnal járt. A HDL-C az egyéb lipidparamétereket is figyelembe véve a kardiovaszkuláris események független rizikófaktora. 0,13 mmol/l-el történő HDL emelkedés a nagy éresemények kockázatát 21%-kal csökkentette (31).

David és mtsai a kiindulási HDL-C koncentráció és a kardiovaszkuláris események rizikóját vizsgálták 5 éves követéssel az átlagpopulációban. Összehasonlították a kardiovaszkuláris események kockázatát azokban a nőkben, akik HDL-C szintje 1,3 mmol/l alatt, azokhoz képest, akiknek 1,3 mmol/l felett volt; a férfiaknál 0,78 mmol/l alatti, illetve feletti HDL-értéket vizsgáltak. Szignifikáns inverz összefüggést találtak a HDL-C koncentráció és a major kardiovaszkuláris események között (32), amely már 1 év után kimutatható volt. A major kardiovaszkuláris események rizikója azokban a nőkben, akiknek a HDL-C szintje 1,3 mmol/l-nél kisebb volt, megegyezett azon betegek rizikójával, akiknek iszkémiás szívbetegségük, vagy hipertóniájuk volt. A 0,78 mmol/l alatti HDL-lal rendelkező férfiaknak a rizikója olyan volt, mint azoknak az egyéneknek, akiknek definitív kardiovaszkuláris betegségük, vagy cerebrovaszkuláris betegségük volt, vagy diabetes mellitusban szenvedtek. Ezek az adatok arra hívják fel a figyelmet, hogy az alacsony HDL-C-szint mind nőkben és férfiakban növeli a kardiovaszkuláris kockázatot. A tanulmány eredményei számos korábbi vizsgálat eredményeihez hasonlóak (3, 18, 22, 23, 30, 33-42). Ezeket az eredményeket, igaz kisebb populációban hazai vizsgálat is megerősítette (43).

5. ÁBRA. A MAGAS HDL-C CSÖKKENTI A KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓT A TNT TANULMÁNY ALACSONY LDL-C-VEL RENDELKEZŐ BETEGEIBEN (<1,8 MMOL/L)



2. TÁBLÁZAT. A LIPIDCSÖKKENTŐ GYÓGYSZEREK HDL-KOLESZTERINRE GYAKOROLT HATÁSA

NIACIN	↑15–35%
FIBRÁT	↑10–15%
ÖSZTROGÉN	↑10–15%
STATIN	↑5–10%

Gordon és mtsai az LRCF (Lipid Research Clinics Prevalence Mortality Follow-up Study) tanulmány elemzése során arra mutattak rá, hogy a HDL-C-szintjének minden 0,03 mmol/l-nyi emelkedése szignifikáns kardiovaszkuláris esemény-csökkenést eredményez. Tanulmányuk-

ban azt is hangsúlyozzák, hogy a kardiovaszkuláris események incidenciája jóval magasabb volt azon férfiakban, akiknek HDL-C szintje 1 mmol/l alatti, és azokban a nőkben, akikben 1,3 mmol/l alatt volt (3). Az alacsony HDL-lel rendelkező férfiaknál jóval gyakrabban fordult elő kardiovaszkuláris halálozás a magasabb HDL-szinttel rendelkezőkhöz képest (44). Ezek az adatok arra utalnak, hogy minden olyan egyénnél, akinek a HDL-szintje 1 mmol/l alatt van, mérlegelni kell a HDL-szint normalizálását célzó kezelést még akkor is, hogyha az összkoleszterin és az LDL-C a normál tartományban van. A gyógyszeres lehetőségeken túl (2.

táblázat) életmódi tényezők (a dohányzás megszüntetése, rendszeres fizikai aktivitás, a testsúly csökkentése, kontrollált alkoholfogyasztás) emelhetik a HDL-C-t. A vizsgálómódszerek finomodása és a HDL-ről szóló ismereteink bővülése lehetővé teszi azt, hogy a jövőben ne csak a mennyiségi mutatókat, hanem a funkcióját is jellemző paramétereket vizsgáljuk. A kettő együttes ismerete adhatja a kardiovaszkuláris prevenció szempontjából a reális képet. Nagyon fontos, hogy ezek az eredmények beépüljenek a mindennapi gyakorlatba, amiben a családorvosok sokkal többet tudnának segíteni (45).

IRODALOM

- Castelli WP. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease – the Framingham Heart Study. *Can J Cardiol* 1988; 4 (Suppl A): 5A–10A.
- 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: 1289–1298.
- Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8–15.
- Hessler JR, Robertson AL Jr., Chisolm GM III. LDL-induced cytotoxicity and its inhibition by HDL in human vascular smooth muscle and endothelial cells in culture. *Atherosclerosis* 1979; 32: 213–229.
- Navab M, Imes SS, Hama SY, et al. Monocyte transmigration induced by modification of low density lipoprotein in cocultures of human aortic wall cells is due to induction of monocyte chemotactic protein 1 synthesis and is abolished by high density lipoprotein. *J Clin Invest* 1991; 88: 2039–2046.
- Wilson PW, Abbott RD, Castelli WP. High density lipoprotein cholesterol and mortality. The Framingham Heart Study. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 737–741.
- Mackness MI, Durrington PN, Mackness B. How high-density lipoprotein protects against the effects of lipid peroxidation. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 383–388.
- Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000; 407: 233–241.
- Fleisher LN, Tall AR, Witte LD, et al. Stimulation of arterial endothelial cell prostacyclin synthesis by high density lipoproteins. *J Biol Chem* 1982; 257: 6653–6655.
- Zeiger AM, Schachlinger V, Hohnloser SH, et al. Coronary atherosclerotic wall thickening and vascular reactivity in humans. Elevated high-density lipoprotein levels ameliorate abnormal vasoconstriction in early atherosclerosis. *Circulation* 1994; 89: 2525–2532.
- 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-diacylglycerol and inositol 1,4,5-tris-phosphate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 861–869.
- Schultz JR, Verstuyft JG, Gong EL, et al. Protein composition determines the anti-atherogenic properties of HDL in transgenic mice. *Nature* 1993; 365: 762–764.
- Acton S, Rigotti A, Landschulz KT, et al. Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor. *Science* 1996; 271: 518–520.
- Braun A, Trigatti BL, Post MJ, et al. Loss of SR-BI expression leads to the early onset of occlusive atherosclerotic coronary artery disease, spontaneous myocardial infarctions, severe cardiac dysfunction, and premature death in apolipoprotein E-deficient mice. *Circ Res* 2002; 90: 270–276.
- Johannsen TH, Kamstrup PR, Andersen RV, et al. Hepatic lipase, genetically elevated high-density lipoprotein, and risk of ischemic cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1264–1273.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356–359.
- Cobain MR, Pencina MJ, D'Agostino RB, et al. Lifetime risk for developing dyslipidemia: the Framingham Offspring Study. *Am J Med* 2007; 120: 623–630.
- Bermudez V, Cano R, Cano C, et al. Pharmacologic management of isolated low high-density lipoprotein syndrome. *Am J Ther* 2008; 15: 377–388.
- Freitas HF, Barbosa EA, Rosa FH, et al. Association of HDL cholesterol and triglycerides with mortality in patients with heart failure. *Braz J Med Biol Res* 2009; 42: 420–425.
- Afsarmanesh N, Horwich TB, Fonarow GC. Total cholesterol levels and mortality risk in nonischemic systolic heart failure. *Am Heart J* 2006; 152: 1077–1083.
- Ansell BJ, Watson KE, Fogelman AM, et al. High-density lipoprotein function recent advances. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1792–1798.
- Weverling-Rijnsburger AW, Jonkers IJ, van Exel E, et al. High-density vs low-density lipoprotein cholesterol as the risk factor for coronary artery disease and stroke in old age. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1549–1554.
- Lamarche B, Despres JP, Moorjani S, et al. Triglycerides and HDL-cholesterol as risk factors for ischemic heart disease. Results from the Quebec cardiovascular study. *Atherosclerosis* 1996; 119: 235–245.
- Johnson CL, Rifkind BM, Sempos CT, et al. Declining serum total cholesterol levels among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys. *JAMA* 1993; 269: 3002–3008.
- Atzmon G, Gabriely I, Greiner W, et al. Plasma HDL levels highly correlate with cognitive function in exceptional longevity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57: M712–M715.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615–1622.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001–1009.
- Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349–1357.
- Baseline serum cholesterol and treatment effect in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1995; 345: 1274–1275.

30. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007; 357: 1301–1310.
31. Grover SA, Kaouache M, Joseph L, et al. Evaluating the incremental benefits of raising high-density lipoprotein cholesterol levels during lipid therapy after adjustment for the reductions in other blood lipid levels. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1775–1780.
32. Laitinen DL, Manthena S, Webb S. Association between HDL-C concentration and risk for a major cardiovascular event. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 933–941.
33. Zhang B, Menzin J, Friedman M, et al. Predicted coronary risk for adults with coronary heart disease and low HDL-C: an analysis from the US National Health and Nutrition Examination Survey. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 2711–17.
34. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977; 62: 707–714.
35. Alagona P, Jr. Beyond LDL cholesterol: the role of elevated triglycerides and low HDL cholesterol in residual CVD risk remaining after statin therapy. *Am J Manag Care* 2009; 15: S65–S73.
36. Ghazzal ZB, Dhawan SS, Sheikh A, et al. Usefulness of serum high-density lipoprotein cholesterol level as an independent predictor of one-year mortality after percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2009; 103: 902–6.
37. deGoma EM, Leeper NJ, Heidenreich PA. Clinical significance of high-density lipoprotein cholesterol in patients with low low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 49–55.
38. Ballantyne CM. Medscape CME. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/570903> 2009.
39. Hausenloy DJ, Yellon DM. Targeting residual cardiovascular risk: raising high-density lipoprotein cholesterol levels. *Postgrad Med J* 2008; 84: 590–598.
40. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1179–1184.
41. Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP, et al. Prevalence of coronary heart disease in the Framingham Offspring Study: role of lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 1980; 46: 649–654.
42. Cardenas GA, Lavie CJ, Cardenas V, et al. The importance of recognizing and treating low levels of high-density lipoprotein cholesterol: a new era in atherosclerosis management. *Rev Cardiovasc Med* 2008; 9: 239–258.
43. Rurik I, Killik M, Székes A. Háziorvosi tapasztalatok az első hazai közfinanszírozott lakosságszűrési programmal. *Orvosi Hetilap* 2006; 147 (52): 2507–2513.
44. Keys A. Alpha lipoprotein (HDL) cholesterol in the serum and the risk of coronary heart disease and death. *Lancet* 1980; 2: 603–606.
45. Hummers-Pradier E, Beyer M, Chevallier P, et al. Research Agenda for General Practice / Family Medicine and Primary health care in Europe. European General Practice Research Network Maastricht 2009.

A CSALÁDORVOSI KUTATÓK ORSZÁGOS SZERVEZETE (CSAKOSZ)

2011. február 25-26-án tartja X. kongresszusát Hajdúszoboszlón, amelyet a DEOEC Családorvosi és Foglalkozás-egészségügyi Tanszéke rendez, kedvezményes szállásajánlatokkal, hosszabb (családi) tartózkodási lehetőségekkel.

A konferenciára várjuk a kutatással foglalkozó családorvosok és rezidensek előadásait, minden érdekes háziorvosi vonatkozású témában.

Kiemelt téma: a háziorvoslásban használható indikátorok és az ezekkel kapcsolatos tapasztalatok.

Nemzetközi résztvevők mutatják be tapasztalataikat, bemutatkoznak a háziorvosi újságok.

Bővebb információ: www.csakosz.hu
Egyéb érdeklődés: cstanszek@dote.hu

Prof. Kalabay László Prof. Ilyés István Rurik Imre
a CSAKOSZ elnöke a Tudományos Bizottság elnöke a Rendezőbizottság elnöke