

Gemfibrozil hatása a HDL-hez kötött paraoxonáz aktivitásra és a lipoprotein szintek alakulására

Paragh György dr., Balogh Zoltán dr., Seres Ildikó dr., Harangi Mariann dr.,
Boda Judit dr.

DOTÉ I. sz. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

Korábbi tanulmányok bizonyították, hogy a HDL-hez kötött paraoxonáz aktivitás csökkent a hyperlipidaemiás betegekben az egészséges kontroll csoporthoz képest. A paraoxonáz gátolja a low density lipoprotein oxidációját és antiatherogén hatású. Jelen munkánkban célul tűztük ki, hogy megvizsgáljuk a gemfibrozil terápia hatását a hyperlipidaemiás betegek szérumban paraoxonáz aktivitására és lipoprotein szintjeire. Vizsgálatainkba 57 beteget vontunk be (26 férfi, 31 nő), BMI $26,17 \pm 6,17$ kg/m²). Naponta kétszer 600 mg gemfibrozil (Minilip®-Teva) hatását tanulmányoztuk a szérumban koleszterin, lipoprotein, triglicerid, apolipoprotein és fibrinogén szintekre, a máj és vese-funkciókra. A szérumban paraoxonáz aktivitást paraoxon szubsztát segítségével spektrofotometriásan mértük. A három hónapos kezelés után a gemfibrozil hatására a szérumban triglicerid szint (4,01 ± 1,95 mmol/l-ről 2,69 ± 1,61 mmol/l-re; $p < 0,003$) és a szérumban koleszterin szignifikánsan csökkent (7,44 ± 2,45 mmol/l vs. 6,22 ± 0,96 mmol/l; $p < 0,05$), míg a védő hatású high density lipoprotein nem szignifikánsan emelkedett (1,19 ± 0,28 mmol/l vs. 1,32 ± 0,32 mmol/l; $p = 0,41$). A low density lipoprotein (4,45 ± 1,24 mmol/l vs. 3,74 ± 1,06 mmol/l; $p = 0,37$) nem szignifikánsan, míg az apolipoprotein B100 (1,36 ± 0,29 g/l vs. 1,28 ± 0,22 g/l; $p < 0,05$) szignifikánsan csökkent, változatlan apolipoprotein A1 szint mellett (1,48 ± 0,22 g/l vs. 1,48 ± 0,26 g/l; $p = 0,31$). A szérumban paraoxonáz aktivitás szignifikánsan emelkedett (220 ± 98 U/l vs. 253 ± 100 U/l; $p < 0,001$). Egységnyi HDL-re jutó paraoxonáz aktivitás (PON/HDL) szintén szignifikánsan növekedett (190 ± 85 vs. 235 ± 104; $p < 0,006$). A hypertrigliceridaemiában szenvedő betegekben a gemfibrozil a lipidcsökkentő hatáson kívül a szérumban paraoxonáz aktivitás növelésén keresztül antiatherogén hatást fejt ki, és ezáltal is fokozza a lipidcsökkentő szer preventív hatását az atherogenesis szemben.

Gemfibrozil effect on HDL associated serum paraoxonase activity and lipoprotein profile in patients with hyperlipidemia. Earlier studies pointed out that HDL associated paraoxonase activity was decreased in patients with hyperlipidaemia as compared with healthy age matched controls. Paraoxonase can inhibit low-density lipoprotein oxidation and has antiatherogenic effect. The aim of the study was to evaluate the effect of gemfibrozil on the serum paraoxonase and lipoprotein levels in patients with hyperlipidemia. 57 patients were involved in the study (26 males, 31 females). The mean BMI was 26.17 ± 6.17 kg/m². The effects of twice daily 600 mg gemfibrozil (Minilip®-Teva) on serum cholesterol, lipoproteins, triglyceride, apolipoproteins and fibrinogen level as well as on liver and kidney functions were measured. The serum paraoxonase activity was measured spectrophotometrically using paraoxon as substrate. During the three month study it was observed that following the effect of gemfibrozil, the serum triglyceride level (from 4.01 ± 1.95 mmol/l to 2.69 ± 1.61 mmol/l, $p < 0.003$) and cholesterol level (from 7.44 ± 2.45 mmol/l to 6.22 ± 0.96 mmol/l, $p < 0.05$) were significantly decreased, while the protective

high-density lipoprotein (from 1.19 ± 0.28 mmol/l to 1.32 ± 0.32 mmol/l; $p = 0.41$) was not significantly increased. The low-density lipoprotein (from 4.45 ± 1.24 mmol/l to 3.74 ± 1.06 mmol/l; $p = 0.37$) was not significantly decreased while apolipoprotein B-100 (from 1.36 ± 0.29 G/l to 1.28 ± 0.22 G/l; $p < 0.05$) was significantly decreased, and apolipoprotein A1 (from 1.48 ± 0.22 G/l to 1.48 ± 0.26 G/l; $p = 0.31$) remained unchanged. The serum paraoxonase activity was increased (220 ± 98 U/l, vs. 253 ± 100 U/l, $p < 0.001$). The standardized values for HDL (PON/HDL) were also increased (from 190 ± 85 to 235 ± 104, $p < 0.06$). Gemfibrozil has a lipid lowering effect in hypertriglyceridemic patients and also improves the antioxidant status by increasing serum paraoxonase activity.

A kardiovaszkuláris megbetegedések a fejlett országokban a leggyakoribbak. Számos metabolikus elváltozás, így pl. a lipidabnormalitás, endothelialis diszfunkció, trombózis, fehérjék glikációja, és az oxidatív stressz fokozza az atherosclerosis folyamatát és így a kardiovaszkuláris morbiditásra és mortalitásra való hajlamot (1, 2).

Az érlelmeszesedés kialakulása szempontjából a módosult LDL-nek jelentős szerepe van. Az LDL módosulása létrejöhet a fehérje komponens, az apo B100 megváltozása, valamint a lipid összetevők megváltozása révén. A módosult LDL-t a makrofágok és a makrofág szerű sejtek az ún. scavenger receptoron keresztül képesek felvenni és az ezen keresztül történő felvétel nem indítja be azt a szabályozó mechanizmust, amely a natív LDL receptoron történő felvétel során észlelhető. A makrofágok koleszterin tartalma nő és ún. foam sejtekké alakulnak (3, 4, 5). Ezen kívül az oxidált LDL képes a nukleáris transzkripció faktor, az NFκB aktivációjára, amelynek eredményeként a monocyták kemotaktikus peptidok és adhéziós molekulák expressziója fokozódik, ezzel is elősegítve az atherosclerosis folyamatát (6, 7, 8). Korábbi vizsgálatokból jól ismert, hogy a HDL képes gátolni az atherosclerosis folyamatát. Ez a gátló hatás részben a HDL által biztosított reverz koleszterin transzporttal magyarázható, másrészt a HDL-hez kötött antioxidáns hatással (7, 9, 10, 11). Ezért az antioxidáns hatásért részben a HDL-hez kötött észter hidroláz, a paraoxonáz (PON) felelős, amely főleg az apolipoprotein A₁ komponenshez kötődik (12). A PON képes gátolni a réz indukálta LDL oxidációt (13), valamint az oxidált LDL és a lipidek indukálta gyulladáshoz vezető választ az artéria falban (14).

Korábbi vizsgálatok kimutatták azt, hogy diabetes mellitusban, krónikus veseelégtelenségben és vesetranszplantációt követően, valamint familiáris hypercholesterinaemiában a HDL-hez kötött paraoxonáz aktivitás csökken (15, 16, 17). Egy korábbi tanulmányban a szérumban paraoxonáz mindkét nemből pozitívan korrelált a triglicerid szinttel, míg a nőkben az apo B szinttel is megfigyelhető volt pozitív korreláció (18). Az utóbbi évek vizsgálataiban a fibrát származékok pontos hatásmechanizmusának tisztázására

irányultak. Ezek szerint a fibrátok a peroxisoma proliferator activated receptorhoz (PPAR) kötődve képesek gátolni az apo CIII expresszióját és fokozni a HDL fő apolipoproteinjének, az apo A₁-nek a termelődését.

A trigliceridben gazdag lipoprotein partikulák lebontásában kulcsszerepet játszó lipoprotein lipáz aktivitását is növelik (19). Ezen hatásmechanizmus eredményeként a fibrátok képesek csökkenteni a triglicerid, koleszterin szintet és a HDL szint emelkedését hozzák létre.

Mivel a fibrátok a lipidekre gyakorolt hatásukat elsősorban a májon keresztül fejtik ki, és a paraoxonáz is a májban termelődik, kíváncsiak voltunk arra, hogy a kombinált hyperlipoproteinaemiában szenvedő betegek paraoxonáz aktivitása hogyan változik a lipidcsökkentő kezelést követően. Ez a változás mennyiben függ össze a fibrátok lipidekre gyakorolt hatásával vagy attól függetlenül jelentkezik-e?

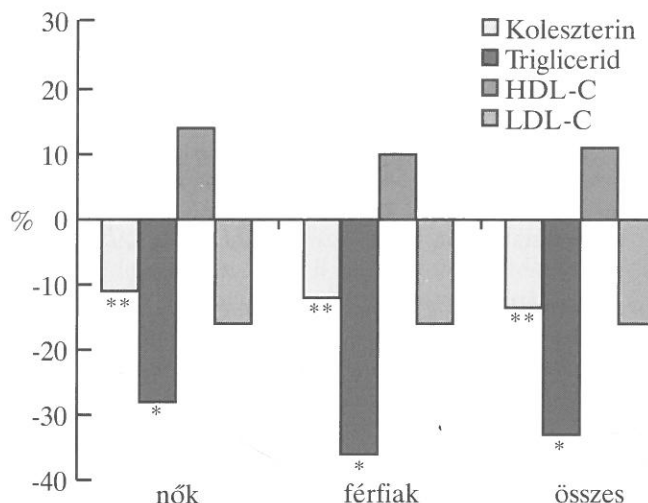
Betegek és módszerek

Klinikánk Lipid Szakrendelésén 57 hypertrigliceridaemiás beteget vizsgáltunk a National Cholesterol Education Program (NCEP) Step 1 diéta 6 hetes periódusát követően (31 nő, 26 férfi; átlag életkor: 60,88±12 év, átlagos testtömeg-index: 26,17±6,17 kg/m²). A diéta változatlan folytatása mellett a betegek 3 hónapon keresztül napi 2×600 mg gemfibrozilt (napi 2×1 tablettát Minilip®-Teva) kaptak. A gyógyszeres kezelés elindításakor, 2 hét, 1, 2 és 3 hónap múlva történt kontrollvizsgálat (fizikális vizsgálat, EKG, BMI - testtömeg-index, laborvizsgálatok). A beválasztási kritériumok az alábbiak voltak: 18-70 év közötti életkor, korábban nem kezelt dominálónan hipertrigliceridémia (szérum triglicerid < 2,4 mmol/l, szérum koleszterin < 8,0 mmol/l). Kizárási kritériumok voltak: máj-, vagy vesebetegség (szérum kreatinin szint > 130 μmol/l), alkoholizmus, gyógyszerfüggőség, epekövesség, malignus alapbetegség, terhesség vagy szoptatás, antikoaguláns- vagy sztatín-kezelés.

Minimum 12 órás éhezést követően reggel éhgyomorral történt vérvétel, amelyekből hemoglobin, hematokrit, fehérvérsejt-szám, májenzimek, urea, kreatinin, CK, fibrinogén, C-reaktív protein, bilirubin, húgysav, vércukor, összkoleszterin, HDL-C, triglicerid, apo A₁ és apo B₁₀₀, lipoprotein (a), szérum paraoxonáz aktivitást határoztunk meg. A szérum koleszterin és triglicerid szintet Boehringer Mannheim enzim kittel, a HDL-koleszterint foszforvolfrámát-magnézium kicsapásos módszerrel határoztuk meg. Az LDL-C értékét a Friedewald formula alapján számítottuk ki (4,5 mmol/l szérum triglicerid szint alatt). Az apolipoproteinek mérése immun-nefelometriás módszerrel történt (Orion Diagnostica kit).

A szérum paraoxonáz aktivitás mérésekor paraoxont (O,O-dietil-O-p-nitrofenilfoszfát; Sigma) alkalmaztunk szubsztrátként, amely a szérumban levő paraoxonáz enzim

1. ábra: A lipidparaméterek százalékos változása a gemfibrozil kezelést követően (*p<0,003; **p<0,05)



hatására 4-nitrofenollá alakul át, abszorpciónövekedést okozva 412 nm-en. Méréskor 50 μl szérumhoz 1 ml Tris/HCl puffert (100 mmol/l, pH 8,0) adtunk, amely 2 mmol/l CaCl₂-t és 5,5 mmol/l paraoxont tartalmazott. A 4-nitrofenol keletkezését 412 nm-en, 25°C-on követtük Hewlett-Packard 8453 UV-Visible spektrofotométerrel. Az enzimaktivitás számítása a moláris extinkciós koefficiens (17100 M⁻¹cm⁻¹) segítségével történt. NaCl jelenlétében az enzim aktív helyének konformációs állapota megváltozik, amely a paraoxon könnyebb kötődését és gyorsabb átalakulását eredményezi (20).

Kontroll csoportként 35 egészséges, normolipidemiás önkéntes szerepelt (19 nő, 16 férfi, átlag életkor: 53,63±8,55 év; BMI: 26,77±3,34 kg/m², szérum koleszterin: 4,41±0,69 mmol/l, triglicerid: 1,06±0,52 mmol/l).

Statistikai módszerek

Statistikai analízishez a PC SAS (6.12) rendszert használtuk (SAS Institute, Cary NC 275313 USA), leíró statisztikát alkalmaztunk a vizsgált paraméterekre (átlag±SD), míg a paraméterek időbeli változását ANOVA teszttel, ill. kétmintás t-próbával vizsgáltuk. A p<0,05 valószínűségi szintet tekintettük szignifikánsnak. Az egyes paraméterek között korrelációs számítást végeztünk.

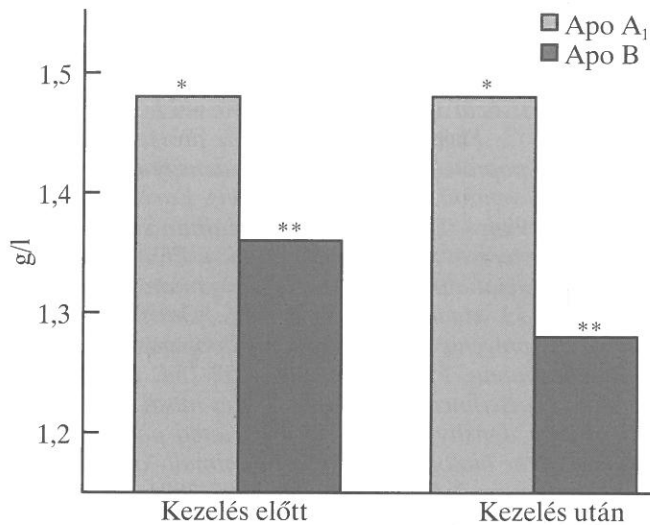
Eredmények

Vizsgálatainkba 57 beteget vontunk be (31 nő, 26 férfi). A betegek átlagos életkora 60,88±12 év volt. A nők átlagos testtömeg indexe, BMI 26,8 kg/m², a férfiaké 26,18 kg/m². A betegek kezelés előtti és a naponta kétszer 600 mg gemfibrozil kezelést követő lipidparamétereit az 1. táblázatban foglaltuk össze.

1. táblázat: A betegek (n=57) vizsgált lipidparamétereit

	Kezelés előtt	Kezelés után	
Koleszterin (mmol/l)	7,44±2,45	6,22±0,96	p<0,05
Triglicerid (mmol/l)	4,01±1,95	2,69±1,61	p<0,003
HDL-C (mmol/l)	1,19±0,28	1,32±0,32	p=0,41
LDL-C (mmol/l)	4,45±1,24	3,74±1,06	p=0,37
Apo A ₁ (g/l)	1,48±0,22	1,48±0,26	p=0,31
Apo B (g/l)	1,36±0,29	1,28±0,22	p<0,05
Fibrinogén (g/l)	4,13±0,28	4,06±0,31	p=0,42

2. ábra: Az apo A₁ és apo B szint változások gemfibrozil kezelés után (*p=0,31; **p<0,05)



Az 1. ábrán a 3 hónapig tartó gemfibrozil terápia hatására a lipid értékekben bekövetkező változásokat tüntettük fel. A szérumban koleszterin és triglicerid szignifikánsan csökkent a gemfibrozil kezelést követően (koleszterin: $p < 0,05$, triglicerid: $< 0,003$), míg a HDL-koleszterin kismértékben emelkedett, de ez a növekedés nem szignifikáns. Az LDL szint csökkenése nem volt szignifikáns.

Érdekes módon a legmarkánsabb triglicerid csökkenést a férfiaknál észleltük (36%). Ez azzal is magyarázható, hogy a férfiak kezelés előtti triglicerid értéke volt a legmagasabb.

A két nemet összehasonlítva azt találtuk, hogy a HDL a nőknél emelkedett a legkifejezettebben (14%), míg az LDL mindkét nemben azonos mértékben csökkent (16%). Az Apo A₁ szint nem változott a kezelés hatására, míg az Apo B szint szignifikánsan csökkent (2. ábra).

A szérumban paraoxonáz aktivitása szignifikáns emelkedést mutatott a gemfibrozil kezelés után (220 ± 98 U/l vs. 253 ± 100 U/l; $p < 0,001$) (3. ábra).

A HDL-hez kapcsolódó PON aktivitást a HDL koncentrációra korrigálva (PON/HDL arány) szignifikáns növekedést kaptunk (4. ábra). Ez azt jelenti, hogy mivel a gemfib-

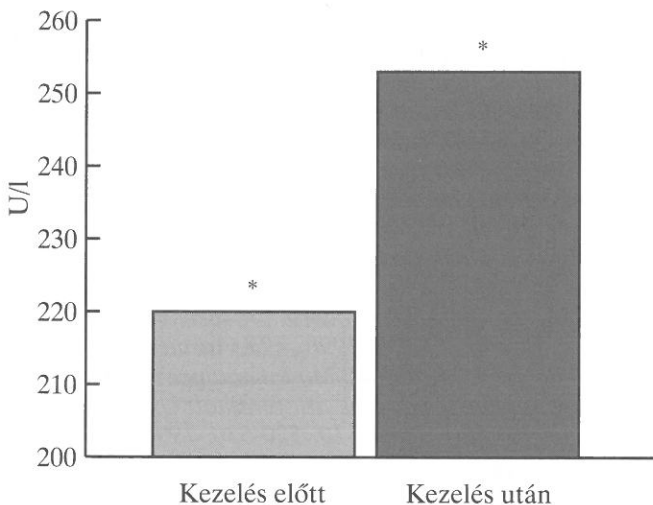
rozil kezelés a HDL koncentrációját csak kismértékben növeli, a PON aktivitás növekedés nem a HDL szint emelkedés miatt következik be. A gemfibrozil valószínűleg közvetlenül a paraoxonáz enzim aktivitását növeli.

Megbeszélés

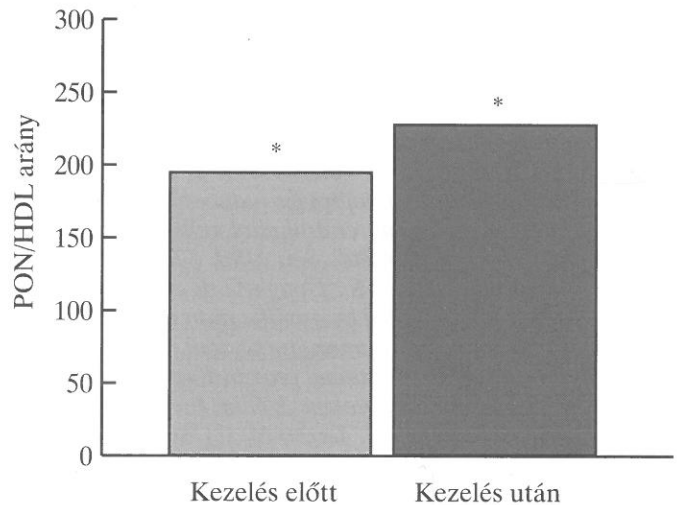
A Framingham, Caerphilly-Speedwell és PROCAM tanulmány bizonyította, hogy a kombinált hyperlipidaemia és a kardiovaszkuláris betegségek között szoros kapcsolat van (21, 22, 23). A Helsinki Heart Study-ban a primer preventióként alkalmazott gemfibrozil jelentősen csökkentette az ISZB gyakoriságát, amely elsősorban a triglicerid csökkentő és HDL emelő hatással volt magyarázható (24, 25). Hokanson és mtsai által végzett metaanalízis bizonyította, hogy a triglicerid független rizikó faktor (26). Az emelkedett triglicerid szint megváltoztatja az LDL metabolizmusát és az oxidációra hajlamosabbá válik, dense LDL arányának növekedéséhez vezet, amely szintén elősegíti az érelmeszesedés kialakulását (27, 28). Bruckert és mtsai azt találták, hogy a gemfibrozil 12%-kal csökkentette a koleszterint, 10,5%-kal az LDL koleszterint, 34,5%-kal a triglicerid szintet, míg a HDL koleszterin szintjét 3,1%-kal növelte (29). Kremer és mtsai. szignifikáns triglicerid csökkenés mellett változatlan HDL koleszterin értéket észleltek (30). A triglicerid csökkentő és HDL emelő hatás sokkal kifejezettebb volt a IV. típusú dyslipidaemiában (31).

A fibrátok lipidekre gyakorolt hatása jól ismert. A legújabb vizsgálatok igazolták, hogy ez a hatás elsősorban a PPAR- α -n keresztül érvényesül, amelynek eredményeként fokozódik a lipoprotein lipáz aktivitása, növekszik a HDL szint és csökken a triglicerid szint (19). A fibrát származékok hatásai között különböznek. Jelen munkánkban azt találtuk, hogy a triglicerid szint 34%-kal csökkent ($p < 0,003$). A HDL 11%-kal emelkedett, de ez az emelkedés nem volt szignifikáns, a HDL-hez kötött apo A₁ szint nem változott. A koleszterin szint szignifikánsan csökkent ($p < 0,005$), az LDL fő apolipoproteinje, az apo B is szignifikánsan csökkent. A lipid paraméterekre gyakorolt kedvező hatáson kívül a lipid csökkentőknek egyéb direkt, az atherogenezist befolyásoló hatásukat többen vizsgálták. Elsősorban a sztatinok simaizomsejt proliferáció gátló hatását írták le (32). A fibrátok plazminogén aktivátor inhibitor és a fibrinogén szintjét csökkentő hatása ismert, amely szerepet játszhat a kardiovaszkuláris betegségek progressziójának gátlásában

3. ábra: Paraoxonáz aktivitás változása gemfibrozil kezelés során (*p<0,001)



4. ábra: A PON/HDL változása a gemfibrozil kezelés mellett (*p<0,006)



(33). A különböző fibrát származékok fibrinogén csökkentő hatását eltérőnek írják le, bezafibrát és fenofibrát esetén 10-20%-os csökkenést mutattak, míg van olyan adat, hogy a gemfibrozil növelte a fibrinogén szintet 20%-kal (33, 34). Jelen munkánkban mi nem szignifikáns fibrinogén szint csökkenést találtunk a gemfibrozil kezelést követően. Fontos kérdés az, hogy a fibrátok fibrinogén és plazminogén aktivátor inhibitorra gyakorolt hatásán kívül vannak-e olyan tényezők, amelyek képesek gátolni az atherosclerosis folyamatát. A HDL és a triglicerid szint ellentétes irányú változása jól ismert lipidcsökkentő terápia hatására. A fibrátok HDL emelő hatását is számos irodalmi adat alátámasztotta (35, 36). Az irodalmi adatokkal ellentétben kisebb mértékű HDL emelkedést észleltünk, amely azért is érdekes, mert az antioxidáns hatásért felelős HDL-hez kötött paraoxonáz változása és a HDL között pozitív korreláció van. Míg mások a triglicerid szintje és a paraoxonáz aktivitása között mutattak ki pozitív korrelációt (18). Jelen vizsgálatunkban azt találtuk, hogy a paraoxonáz aktivitás is emelkedett, ez a paraoxonáz változás inverz összefüggést mutatott a triglicerid szint változással, míg pozitív korrelációt találtunk a HDL szint alakulásával. A paraoxonáz aktivitás növekedése szignifikánsan nagyobb volt (PON/HDL; $p < 0,006$), mint ami a HDL szint emelkedésből várható lett volna. Ez felveti annak a lehetőségét, hogy a gemfibrozil esetleg direkt módon hat a paraoxonáz termelésére, esetleg a paraoxonáz enzimnek is van egy ún. peroxisoma proliferated respont element-je, amelyen keresztül a gemfibrozil képes az enzim aktivitását fokozni. A másik lehetőség, hogy maga az enzim mennyisége nem változik, de a gemfibrozil hatására létrejött HDL strukturális változása kedvező feltételt teremt az enzimaktivitás fokozódásához. Ezen mechanizmusok pontos megértése érdekében további vizsgálatok szükségesek. Összességében megállapíthatjuk, hogy a gemfibrozil a triglicerid, koleszterin csökkentő és HDL emelő hatáson kívül fenti betegcsoportban szignifikánsan emelte a HDL-hez kötött paraoxonáz aktivitását, amely az LDL oxidációt gátolva további kedvező járulékos hatást kifejtvén csökkenheti a kardiovaszkuláris betegségek gyakoriságát.

Irodalom: 1. Pyörälä K., Laakso M., Uusitupa M.: Diabetes and atherosclerosis: an epidemiological view. Diab. Metab. Rev. 3, 463-524, 1987. – 2. Krolewski A. S., Warram J. H., Valsania P. és mtsai.: Evolving natural history of coronary artery disease in diabetes mellitus. Am. J. Med. 90 (Suppl 2A), 56S-61S, 1991. – 3. Parthasarathy S., Printz D. J., Boyd D., Joy L., Steinberg D.: Macrophage oxidation of low density lipoprotein generates a modified form recognized by the scavenger receptor. Atherosclerosis 6, 505-510, 1986. – 4. Henriksen T., Mahoney E. M., Steinberg D.: Enhanced macrophage degradation of biologically modified low density lipoprotein. Atherosclerosis 3, 149-159, 1983. – 5. Brown M. S., Goldstein J. L.: Scavenging for receptors. Nature 343, 508-509, 1990. – 6. Cushing S. D., Berliner J. A., Valente A. J. és mtsai.: Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein 1 in human endothelial cells and smooth muscle cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87, 5134-5138, 1990. – 7. Navab M., Imes S. S., Hough G. P. és mtsai.: Monocyte transmigration induced by modification of low density lipoprotein in cocultures of human aortic wall cells is due to induction of monocyte chemotactic protein I synthesis and is abolished by high density lipoprotein. J. Clin. Invest. 88, 2039-2046, 1991. – 8. Berliner J. A., Territo M. C., Sevanian A. és mtsai.: Minimally modified low density lipoprotein stimulates monocyte endothelial interactions. J. Clin. Invest. 85, 1260-

1266, 1990. – 9. Hessler J. R., Robertson A. L., Jr. Chisolm G. M.: LDL-induced cytotoxicity and its inhibition by HDL in human vascular smooth muscle and endothelial cells in culture. Atherosclerosis 32, 213-229, 1979. – 10. Parthasarathy S., Barnett J., Fong L. G.: High density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low density lipoprotein. Biochim. Biophys. Acta 1044, 275-283, 1990. – 11. Maier J. A. M., Barengli L., Pagani F. és mtsai.: The protective role of high-density lipoprotein on oxidized-low-density-lipoprotein-induced U937 (endothelial cell interactions). Eur. J. Biochem. 221, 35-41, 1994. – 12. La Du B. N.: Human serum paraoxonase/arylesterase. In: Kalow W. (szerk.): Pharmacogenetics of Drug Metabolism (pp. 51-91), Pergamon Press, New York, 1992. – 13. Mackness M. I., Arrol S., Durrington P. N.: Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low density lipoprotein. FEBS Lett. 286, 152-154, 1991. – 14. Watson A. D., Berliner J. A., Hama S. Y. és mtsai.: Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein. J. Clin. Invest. 96, 2882-2891, 1995. – 15. Mackness M. I., Arrol S., Abbott C. A., Durrington P. N.: Is paraoxonase related to atherosclerosis? Chem. Biol. Interac. 87, 161-171, 1993. – 16. Paragh Gy., Seres I., Balogh Z. és mtsai.: The serum paraoxonase activity in patients with chronic renal failure and hyperlipidemia. Nephron 80, 166-170, 1998. – 17. Paragh Gy., Asztalos L., Seres I. és mtsai.: Serum paraoxonase activity changes in uremic and kidney transplanted patients. Nephron 1999. (közlésre elfogadva) – 18. Saha N., Roy A. C., Teo S. H. és mtsai.: Influence of serum paraoxonase polymorphism on serum lipids and apolipoproteins. Clin. Genet. 40 (4), 277-282, 1991. – 19. Auwerx J., Schoonjans K., Fruchart J. C., Staels B.: Transcriptional control of triglyceride metabolism: fibrates and fatty acids change the expression of the LPL and apo C-III genes by activating the nuclear receptor PPAR. Atherosclerosis 124, S29-37, 1996. – 20. Abbott C. A., Mackness M. I., Kumar S. és mtsai.: Serum paraoxonase activity, concentration, and phenotype distribution in diabetes mellitus and its relationship to serum lipids and lipoproteins. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 15, 1812-1818, 1995. – 21. Castelli W. P.: The triglyceride issue: a view from Framingham. Am. Heart J. 112, 432-437, 1986. – 22. Baingon D., Miller N. E., Bolton C. H. és mtsai.: Plasma triglyceride and high density lipoprotein cholesterol as predictors of ischaemic heart disease in British men. The Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies. Br. Heart J. 68, 60-66, 1992. – 23. Assmann G., Schulte H.: Relation of high density lipoprotein cholesterol and triglycerides to atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Am. J. Cardiol. 70, 733-737, 1992. – 24. Manninen V., Tenkanen L., Koskinen P. és mtsai.: Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. Circulation 70, 733-737, 1992. – 25. Huttunen J. K., Manninen V., Manttari M. és mtsai.: The Helsinki Heart Study: central findings and clinical implications. Ann. Med. 23, 155-159, 1991. – 26. Hokanson J. E., Austin M. A.: Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a metaanalysis of population-based prospective studies. J. Cardiovasc. Risk 3, 213-219, 1996. – 27. Austin M. A., Brunzell J. D., Fitch W. L., Krauss R. M.: Inheritance of low density lipoprotein subclass patterns in familial combined hyperlipidemia. Arteriosclerosis 10, 520-530, 1990. – 28. Wilhelmsen K., Svardsudd K., Korsan-Bengtson K. és mtsai.: Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial in-

fraction. *N. Engl. J. Med.* 311, 501-505, 1984. – 29. Bruckert E., Gheron G., Dairou F.: Comparisons de l'efficacité et de la tolérance du ciprofibrate et du gemfibrozil dans le traitement des hyperlipidémies de Type Ila et de Type II. *Synthese Med.* 429, 14-16, 1988. – 30. Kremer P., Marowski C., Jones C. és mtsai.: Therapeutic effects of bezafibrate and gemfibrozil in hyperlipoproteinaemia type Ila and Iib. *Curr. Med. Res. Opin.* 11, 293-303, 1989. – 31. Montigny M., Riberdy R., Davignon J.: Comparison of three fibric acid derivatives in hypertriglyceridemic patients, effect on Lp (a) levels. *Atherosclerosis* 109, 317, 1994. – 32. Corsini A., Pazzucconi F., Pfister P. és mtsai.: Inhibition of proliferation of arterial smooth muscle cells by fluvastatin. *Lancet* 348, 1584-1587, 1996. – 33. Branchi A., Rovellini A., Sommariva D. és mtsai.: Effect of three fibrate derivatives and two HMG-CoA reductase inhibitors on

plasma fibrinogen level in patients with primary hypercholesterolemia. *Thromb Haemost* 70, 241-243, 1993. – 34. Niort G., Bulgarelli A., Cassader M. és mtsai.: Effect of short-term treatment with bezafibrate on plasma fibrinogen, fibrinopeptide A, platelet activation and blood filterability in atherosclerotic hyperfibrinogenemic patients. *Atherosclerosis* 71, 113-119, 1988. – 35. Homma Y., Ozawa H. és mtsai.: Effects of bezafibrate therapy on subfractions of plasma low-density of lecithin: cholesterol acyltransferase and cholesteryl ester transfer protein in patients with hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 106, 191-201, 1994. – 36. Sommariva D., Tirrito M., Bonfiglioli D. és mtsai.: Long-term effects of bezafibrate and of a bezafibrate and cholestyramine combination on lipids and lipoprotein lipids in type Ila hypercholesterolaemic patients. *Int. J. Clin. Pharm. Res.* 6, 249-253, 1986.

Egyedi tervezésű fehér női munkaköpenyek 36-56-os méretben

Kék-Ezüst
1114 Bp.
Villányi út 6.

Nyitva tartás:
H-Co: 10-18-ig
P: 10-17-ig
Tel.: 466-2211



A 61-es villamos végállomásánál, fél percre a Móricz Zsigmond körtértől.
Parkolási lehetőség van!

Kérjen rajzos tájékoztatót!

OMSZÖV + MEDIC
Orvostechnikai Fejlesztő, Gyártó és Kereskedelmi Kft.
1081 Budapest, Kenyérmező u. 6. Telefon: 333-9756, 333-9757 Fax: 314-4776

Fizioterápiás készülékek ● Balneoterápiás készülékek ● Sterilizátorok ● Gyógyító- és vizsgálólámpák ● Fertőtlenítőlámpák ● Látásvizsgálók ● Vákuumos készülékek ● Nagyfrekvenciás sebészeti készülékek ● Vérnyomásmérők ● Infúziós készülékek ● Orvosi táskák ● Phonendoscopok ● Tartozékok

A HÁZIORVOS RENDELŐJÉBE AJÁNLJUK:



Kisméretű hőlégenderivátor:

OH-300 típus
22 és 40 literes kivitelben

Fizioterápiás készülékegyüttes HOME THERAPY:
A szett áll egy ultrahangterápiás készülékből: ULTRASON OE-302, egy szelektív elektroterápiás készülékből: SELECTIVE OE-303, egy dinamikus elektroterápiás készülékből: DIADYNAMIC OE-306

