

DÓZSA ANIKÓ DR.¹, POCSAI ZSUZSA DR.², PARAGH GYÖRGY DR.³¹MMJV Semmelweis Kórház és Rendelőintézet, Bőrgyógyászati Osztály, Miskolc, ²DEOEC, Megelőző Orvostani Intézet, ³DEOEC, I. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere-betegségek Tanszék, Debrecen

A KÖRNYEZETI TÉNYEZŐK ÉS AZ APO-E POLIMORFIZMUS SZEREPE II/B HYPERLIPIDAEMIÁS BETEGEK LIPID-PARAMÉTEREINEK ALAKULÁSÁBAN

AZ APO-E MOLEKULA A SZERVEZET FŐ LIPIDELIMINÁLÓ MECHANIZMUSÁBAN JÁTSZIK SZEREPET. AZ APO-E MOLEKULÁT MEGHATÁROZÓ GÉN IGEN POLIMORFIKUS: AZ EGYSZERŰ BÁZISCSERÉKET KÖVETŐ AMINOSAVCSERÉK EREDMÉNYEKÉPPEN KIALAKULT HÁROM ALLÉL – ϵ_2 , ϵ_3 , ϵ_4 – AZ EMBERI SZERVEZETBEN HAT ISOTÍPUS – 4/4, 4/3, 3/3, 4/2, 3/2, 2/2 – HATÁROZ MEG. CÉLUL TÚZTUK KI ANNAK VIZSGÁLATÁT, HOGY AZ APO-E POLIMORFIZMUS ÉS A KÖRNYEZETI TÉNYEZŐK MÓDOSÍTÓ HATÁSA MILYEN MÉRTÉKBEN JÁTSZIK SZEREPET. A SZÉRUM LIPIDKONCENTRÁCIÓK ALAKULÁSÁBAN II/B HYPERLIPIDAEMIÁS BETEGCSOPORTBAN. **BETEGEK ÉS MÓDSZEREK:** A DEOEC I. BELKLINIKA LIPID SZAKRENDELÉSÉN GONDOZOTT, RANDOM MÓDON KIVÁLASZTOTT, ELŐZETES APO-E POLIMORFIZMUS PCR-RFLP VIZSGÁLATI EREDMÉNNYEL RENDELKEZŐ II/B HYPERLIPIDAEMIÁS BETEGEK KÖRÉBEN A KÖRNYEZETI TÉNYEZŐKRE UTALÓ KÉRDŐÍVES FELMÉRÉST VÉGEZTÜNK. **EREDMÉNYEK:** A VIZSGÁLAT SORÁN APO-E 4/3 ÉS APO-E 3/3 GENOTÍPUSÚ ALCSOPORTOK RÉSZLETES STATISZTIKAI ANALÍZISÉT VÉGEZTÜNK EL. A 4/3 ÉS A 3/3 GENOTÍPUSÚ POPULÁCIÓK LIPIDPARAMÉTEREIT ÖSSZEHASONLÍTVÁ SZIGNIFIKÁNS ELTÉRÉST NEM TALÁLTUNK. A 4/3 ÉS 3/3 GENOTÍPUSÚ ALCSOPORTOK SZÉRUM LIPIDPARAMÉTEREIT ÖSSZEHASONLÍTOTTUK A KÖRNYEZETI TÉNYEZŐK JELENLÉTÉBEN, ILLETVE HIÁNYÁBAN. HASONLÓ EREDMÉNYEKET KAPTUNK AKKOR IS, HA A FENTI CSOPORTOKBAN A KÖRNYEZETI FAKTORNAK MEGFELELŐ LIPIDPARAMÉTEREK ÁTLAGÉRTÉKEIT HASONLÍTOTTUK ÖSSZE, BIZONYOS TENDENCIÁK AZONBAN MEGFIGYELHETŐEK. EZEK ARRÁ UTALNAK, HOGY A KÜLÖNBÖZŐ GENETIKAI HÁTTÉR ESETÉBEN A KÖRNYEZETI TÉNYEZŐK EXPOZÍCIÓJA NEM EGYFORMÁN HAT A LIPIDKONCENTRÁCIÓK ALAKULÁSÁRA.

KULCSSZAVAK: APOLIPOPROTEIN-E, II/B HYPERLIPOPROTEINAEMIA, FIZIKAI AKTIVITÁS, TÁPLÁLKOZÁS

THE ROLE OF APOE AND ENVIRONMENTAL FACTORS IN PLASMA LIPID LEVELS OF PATIENTS WITH II/B HYPERLIPIDEMIA. APOLIPOPROTEIN-E PLAYS A CRUCIAL ROLE IN THE MAIN LIPID-ELIMINATING PATHWAY IN HUMAN. THE GENE CODING HUMAN APO-E IS POLYMORPHIC: SINGLE NUCLEOTIDE CHANGES AT RESIDUE 112 AND 158 RESULT IN THREE ALLELES: ϵ_2 , ϵ_3 , ϵ_4 WHICH DETERMINE SIX ISOTYPES: E 2/2, E 2/3, E 3/3, E 3/4, E4/4, E2/4. THE AIMS OF THE STUDY WAS TO INVESTIGATE WHETHER APO-E POLYMORPHISM AND ENVIRONMENTAL FACTORS AFFECT SERUM LIPID CONCENTRATIONS IN PATIENTS WITH TYPE II/B HYPERLIPOPROTEINAEMIA. A QUESTIONNAIRE BASED SURVEY WAS CARRIED OUT ON PATIENTS WITH TYPE II. HYPERLIPOPROTEINAEMIA ADMITTED TO THE LIPID OUT PATIENT CLINIC, 1ST DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, MEDICAL AND HEALTH SCIENCE CENTER OF DEBRECEN. APO E GENOTYPES OF THE PATIENTS WERE PREVIOUSLY DETERMINED USING PCR-RFLP TECHNIQUE AT THE DEPARTMENT OF PREVENTIVE MEDICINE SCHOOL OF PUBLIC HEALTH OF THE UNIVERSITY. **RESULTS:** ONLY PATIENTS WITH APO E 4/3 AND APO E 3/3 GENOTYPES WERE STATISTICALLY ANALYSED BECAUSE OF THE LOW NUMBER OF PATIENTS INVOLVED. THERE WAS NO SIGNIFICANT DIFFERENCE SHOWN BETWEEN LIPID PARAMETERS OF PATIENTS WITH E3/3 AND E4/3 ISOTYPES AS WELL AS BETWEEN LIPID PARAMETERS OF GROUPS WITH FREQUENT AND NON-FREQUENT EXPOSURE TO THE SAME ENVIRONMENTAL FACTOR. HOWEVER SOME INTERESTING TENDENCIES WERE DETECTED. THESE REFER TO THAT DIFFERENT GENETICAL BACKGROUND WITH EXPOSURE TO THE SAME ENVIRONMENTAL FACTOR MIGHT HAVE DIFFERENT EFFECT ON SERUM LIPIDPARAMETERS.

KEYWORDS: APOLIPOPROTEIN-E, II/B HYPERLIPIDAEMIA, PHYSICAL ACTIVITY, DIET

A kardiovaszkuláris betegségek világszerte vezető halálokat jelentenek a modern társadalmakban. Magyarországon a korai halálozás 30 százalékának, és az összhalálozás 50 százalékának háttérében a kardiovaszkuláris betegségek állnak (HFA adatbázis, 2003).

Epidemiológiai vizsgálatok igazolják, hogy a kardiovaszkuláris betegségek háttérében környezeti és genetikai tényezők állnak. A helytelen táplálkozás, mozgásszegény életmód, dohányzás, környezeti rizikófaktorokat jelentenek e betegségek kialakulására vonatkozóan, ugyanakkor az is bizonyítást nyert, hogy számos, a lipidmetabolizmusban involvált gén defektusa is jelentős szerepet játszik e folyamatban. Elsősorban a low density lipoprotein (LDL) receptor gén mutációi, az apolipoprotein-B vagy apolipoprotein-E molekulát kódoló gének előnytelen variánsai és defektusai szerepelnek genetikai rizikótényezőként.

AZ APO-E MOLEKULA SZEREPE A LIPIDMETABOLIZMUSBAN

A lipidmetabolizmus a szervezetben exogén, endogén és reverz lipidmetabolikus útvonalakon megy végbe. Az apolipoprotein-E molekulának mindhárom útvonalon kitüntetett szerepe van. Az apolipoprotein-E molekula 299 aminosavból álló fehérje, génje a 19-es kromoszómán kódolt. Az apo-E gén három különböző alléllal – ϵ_2 , ϵ_3 , ϵ_4 – következményesen 6 izotípussal – 4/4, 4/3, 3/3, 4/2, 3/2, 2/2 – rendelkezik az emberi szervezetben (1). Az apo-E polimorfizmus genetikai háttérében a fehérjét kódoló gén 4. exonjában történt pontmutációk állnak (1). Epidemiológiai vizsgálatok által igazolást nyert, hogy az ϵ_2 -allél jelenléte protektív hatású, míg az ϵ_4 -allél hordozása elősegíti a kardiovaszkuláris betegségek kialakulását (2, 3). Ezt magyarázhatják azok a kísérletes adatok, amelyek igazolják, hogy a különböző izotípusok in vitro eltérő affinitással kapcsolódnak az LDL-receptorhoz. A felszínükön E 4-típusú apolipoprotein molekulát hordozó VLDL-molekulák gyorsabban, míg az E 3-típusú molekulát tartalmazók lassabban eliminálódnak a plazmából. A folyamat fokozott VLDL→LDL átalakulást eredményezve az LDL-receptor down reguláci-

óját okozzák (4). Az apo-E molekula szerkezetében bekövetkezett konformáció változással a kilomikron maradék és receptorának kapcsolata is zavart szenved, ezáltal a kilomikron maradék felvétele is csökken.

Ugyanakkor az apo-E molekula több, a lipidmetabolizmussal közvetlenül nem összefüggő betegség kialakulásában is szerepet játszik, mint például az Alzheimer-kór (5, 6).

Az apo-E molekula kilomikron maradék- és LDL-receptorhoz való kapcsolódásának ismerete, a genotípus-frekvenciák vizsgálata az általános populációban és rizikócsoportokban számos információval szolgál az apo-E molekula szervezetben betöltött szerepére vonatkozóan.

A KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK KIALAKULÁSÁNAK HÁTTÉRÉBEN ÁLLÓ KÖRNYEZETI TÉNYEZŐK

Az apo-E polimorfizmus által meghatározott szérumban lipidszintbeli eltérések fenotípusos megjelenéséhez a környezeti tényezők jelenléte elengedhetetlen feltétel (7). A szérumban lipidszinteket befolyásoló számos környezeti tényező közül a táplálkozással és fizikai aktivitással összefüggést mutató tényezők azok, amelyek populációs szinten leginkább befolyásolhatóak.

Napi kalóriaigényünk 58%-át szénhidrát, 12–20%-át fehérje, 30%-át zsír teszi ki. A magas rosttartalmú zöldség és gyümölcs az egyidejűleg elfogyasztott zsírok (pl. tojás) bélben való felszívódásának gátlásával, míg a fizikai aktivitás a már felszívódott zsírok metabolizálása útján csökkenti a szérumban lipidszinteket.

Song és munkatársainak egy 27.000 fős populáción végzett vizsgálata szerint a normálétrendben szereplő tojás fogyasztása esetén a napi kalória-

menyiség 30%-át kitevő zsír, 10%-át tojás fedezi (8). 20–57 év közötti, 12 férfiból és 14 nőből álló csoportban végzett intervenciós vizsgálat szerint egy összetevőiben azonos diéta mellett napi egy plusz tojás férfiak esetében jellemzően emeli a szérumban koleszterinszintjét (9). Ugyanakkor arra is rámutattak, hogy a tojást fogyasztók tápláléka relatíve kevesebb zöldséget – gyümölcsöt tartalmaz, mint a tojást nem fogyasztóké (7). A diéta jelentőségét bizonyítja, hogy szekunder prevenciós tanulmányok szerint a táplálkozási megszorítások eredményeképpen 10–20% közötti koleszterinszint-csökkenés figyelhető meg (10).

A fizikai aktivitás során a táplálékból felvett zsírok metabolizálódnak. A zsírok fokozott felhasználása miatt a szérumban triglicerid (TG) szint csökken, és ezzel egyidejűleg a high density lipoprotein (HDL) szint növekszik. A fizikai aktivitás védőhatása részben a kardiovaszkuláris betegségek számos ismert kockázati tényezői, mint például hipertónia, diabétesz, vagy testsúly módosítása révén jön létre (11). Másrészt a fizikai aktivitás módosítja a molekuláris mechanizmusokat is: csökken a plazma fibrinogén szintje és a trombociták aktivitása, ugyanakkor emelkedik a szöveti plazminogén aktivátor enzim aktivitás (tPA) és a HDL-koncentráció (12).

Vizsgálatunk célja Friedrikson II/b típusú hyperlipidaemiás populáció körében az apo-E 3/3 és 4/3 izotípusok és a fizikai aktivitás, valamint a táplálék minőségi összetevői hatására módosult szérumban lipidszintek közötti összefüggés elemzése volt.

ANYAG ÉS MÓDSZER

A Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Regionális Lipid-szakrendelésén gondozott

1. TÁBLÁZAT: A VIZSGÁLATI POPULÁCIÓ PARAMÉTEREI

	TELJES POPULÁCIÓ ÁTLAG ± SD N=96	FÉRFIAK ÁTLAG ± SD N=25	NŐK ÁTLAG ± SD N=71
ÉLETKOR (ÉV)	59,81 ± 9,89	53,21 ± 7,62	62,08 ± 9,63
BMI	26,92 ± 3,91	28,13 ± 3,04	26,51 ± 4,02
CHOL (MMOL/L)	8,51 ± 1,68	8,49 ± 2,30	8,48 ± 1,41
LDL (MMOL/L)	6,05 ± 1,52	6,11 ± 2,1	6,03 ± 1,38
HDL (MMOL/L)	1,41 ± 0,37	1,27 ± 0,41	1,45 ± 0,35
TG (MMOL/L)	2,45 ± 1,75	2,55 ± 1,70	2,41 ± 1,77

2. TÁBLÁZAT: A FELMÉRÉSBEN ALKALMAZOTT SAJÁT TERVEZÉSŰ KÉRDŐÍV KÉRDÉSCSOPORTJAI

1. SZEMÉLYI ADATOK

2. ÉLETMÓD

LAKÓHELY, ISKOLÁZOTTSÁG, FOGLALKOZÁS, FIZIKAI AKTIVITÁS (HETENTE MILYEN GYAKRAN MOZOG VAGY SPORTOL 30 PERCNÉL HOSSZABB IDEIG), SAJÁT ÉS CSALÁDBAN ELŐFORDULÓ BETEGSÉGEK (CUKORBETEGSÉG, MAGASVÉRNYOMÁS-BETEGSÉG, DAGANATOS MEGBETEGEDÉS, SZÍVBETEGSÉG, AGYVÉRZÉS, INFARKTUS, ÉRELZÁRÓDÁS, EGYÉB BETEGSÉGEK)

3. TÁPLÁLKOZÁS

A HETI TÁPLÁLÉK MINŐSÉGI ÖSSZETEVŐI ÉS FOGYASZTÁSUK GYAKORISÁGA (ZSIRADÉK, HÚSFÉLÉK, TEJTERMÉKEK, TOJÁS, TÉSZTA, ZÖLDSÉG-GYÜMÖLCS, RIZS, BURGONYA, SÓ, KENYÉR)

4. ÉLVEZETI SZEREK

DOHÁNYZÁS, KOFFEIN, ALKOHOL

II/b típusú hyperlipidaemiás betegek körében a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásában szerepet játszó környezeti tényezőkre vonatkozó kérdőíves felmérést végeztünk. A vizsgált betegpopuláció paramétereit az 1. táblázatban tüntettük fel. Vizsgálatunkba a II/b hyperlipidaemiás betegek jellemző, nagymértékben emelkedett összkoleszterin, LDL és kismértékben emelkedett triglicerid szérumkoncentrációkkal rendelkező betegeket vontuk be. A kérdőív, amelynek segítségével elsősorban a standard referenciatartományban megadottnál magasabb lipidkoncentrációk hátterében álló környezeti faktorokat igyekeztünk felmérni, a 2. táblázatban felsorolt kérdéscsoportokat tartalmazta. A betegek a szakorvosi rendelés után kapták meg a kérdőívet, amelynek kitöltését önállóan végezték, kérésre segítséget kaptak. A kitöltés időtartama

átlagosan 20 perc volt. A válaszok kiértékelése során a táplálkozási szokásokra és a minimum 30 perces fizikai aktivitásra adott válaszokat vettük figyelembe. A kérdőív szerkezete arra irányult, hogy felmérje az adott egyén életvitelében a vizsgált környezeti tényezők rendszerességét. A kérdőív értékelésében a „soha”, „ritkán”, „hetente egyszer”, „hetente kétszer” válaszokat a „nem rendszeres”, míg az ennél gyakoribb meghatározásokat a „rendszeres” kategóriába soroltuk. Hixon módszerével a vizsgált populáció körében limfocitákból sóextrakciós módszerrel izolált DNS-mintán polimeráz láncreakció alapú restriktív fragmenthossz polimorfizmus (PCR-RFLP) vizsgálattal apolipoprotein-E izotípusok meghatározása történt, amelyek eredményét összevetettük a kérdőíves felmérés adataival (13) (Pocsi, 1996). A betegek lipidkon-

3. TÁBLÁZAT: AZ APO-E-IZOTÍPUSOK FREKVENCIAJA A VIZSGÁLT II/B HYPERLIPIDAEMIÁS BETEGCSOORTBAN

AP0-E IZOTÍPUS	NŐK	FÉRFIAK	FŐ	SZAZALEK	FREKVENCIA
4/3	24	6	30	31,25	0,31
3/3	39	18	57	59,37	0,59
4/4	0	0	0	0	0
3/2	4	2	6	5,25	0,06
2/2	1	0	1	1,04	0,01
4/2	2	0	2	2,08	0,02

4. TÁBLÁZAT: APO-E GENOTÍPUS EREDMÉNNYEL RENDELKEZŐ VIZSGÁLATI SZEMÉLYEK LIPIDPARAMÉTEREI

	Kol±SD	LDL±SD	HDL±SD	TG±SD
AP0-E 3/3	8,48±0,2	6,04±0,2	1,46±0,04	2,33±0,1
AP0-E 4/3	8,47±0,386	6,13±0,38	1,37±0,076	2,28±0,16

centrációinak mérését Cobas Integra enzimátikus, kolorimetriás módszerrel a Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézetben végezték, az LDL-koncentráció meghatározása a Friedewald-formula alapján történt. A vizsgálatba vont betegek lipidcsökkentő gyógyszert a lipidparaméterek meghatározásakor nem szedtek.

STATISZTIKAI MÓDSZEREK

A különböző apo-E izotípusú betegek lipidparamétereit (összkoleszterin, LDL, HDL, triglicerid) Student-féle kétmintás t-próbával Excel számítógépes program segítségével hasonlítottuk össze. Külön vizsgáltuk az adott környezeti tényezőre vonatkozó rendszeres és nem rendszeres kategóriákat. A lipidparaméterek átlagának százalékos megoszlását összehasonlítva, a 100% mindig az apo-E 3/3 izotípusú betegek lipidkoncentráció átlagát jelentette, mivel az átlagpopuláció legnagyobb része ezzel az apo-E izotípussal rendelkezik.

EREDMÉNYEK

A vizsgált II/b típusú hyperlipidaemiás csoportban az apo-E allélfrekvenciák hasonlóak, mint a magyar véradók között előzőleg meghatározott irodalomban közölt apo-E allélfrekvenciák (ϵ_2 0,064; ϵ_3 0,807; ϵ_4 0,129) (14). Az apo-E-izotípusok alakulását is a 3. táblázat szemlélteti. Az általános populációt jellemző apo-E-allélek gyakorisága által meghatározott genotípusok megoszlásából adódóan, egy 96 fős populáció vizsgálata esetén elméletileg is csak az E 3/3 és 4/3 genotípusok statisztikai elemzése lehetséges. Ezért további vizsgálatainkat azok között végeztük, akik az előzetes genetikai vizsgálat alapján ilyen genotípussal rendelkeztek.

A vizsgált betegcsoportot 96, II/b hyperlipidaemiás személy alkotta. A vizsgált csoport 33,33%-a fogyasztott rendszeresen tojást, tésztát, és 89,69%-a zöldséget-gyümölcsöt. A populáció 77,1%-a végzett rendszeresen minimum 30 perces fizikai aktivitást. Az E 4/3 és 3/3 genotípusok gyakorisága között nem találtunk szignifikáns különbséget a magyarországi populációra vonatkozó irodalmi kontroll és a vizsgált II/b hyperlipidaemiás populációban. A lipidparaméterek vizsgálata

5. TÁBLÁZAT: AZ EGYES APO-E IZOTÍPUSOKHOZ RENDELHETŐ LIPIDPARAMÉTEREK A: RENDSZERES, B: NEM RENDSZERES TOJÁSFOGYASZTÁS ESETÉN

	Kol±SD	LDL±SD	HDL±SD	TG±SD
A				
APO-E 3/3	8,87±0,366	6,45±0,369	1,47±0,069	1,98±0,172
APO-E 4/3	8,25±0,323	5,82±0,296	1,27±0,13	2,24±0,31
B				
APO-E 3/3	8,22±0,182	5,79±0,13	1,45±0,06	2,01±0,13
APO-E 4/3	8,58±0,574	6,33±0,572	1,44±0,092	1,82±0,177

során az összkoleszterin, HDL, LDL valamint trigliceridkoncentrációk – mint a szív- és érrendszeri megbetegedések hátterében álló elsődleges lipid-rizikófaktorok elemzését vettük figyelembe. Az apo-E 4/3 és 3/3 izotípussal rendelkező betegek vizsgált lipidparaméter koncentrációi között 5% szignifikanciaszinten statisztikai különbség nem volt kimutatható (4. táblázat).

Az egyes környezeti tényezők „rendszeres”, illetve „nem rendszeres” kategóriába tartozó, különböző apo-E-izotípusú II/b hyperlipidaemiás betegek lipidszintjeiben szignifikáns különbséget nem találtunk, azonban bizonyos tendenciák megfigyelhetők voltak. A rendszeres tojásfogyasztók között az apo-E 4/3 izotípussal rendelkező betegek átlag összkoleszterin, LDL- és HDL-szintje alacsonyabb, trigliceridszintje pedig magasabb volt, mint az apo-E 3/3 izotípusú betegek hasonló lipidkoncentrációi.

Az apo-E 4/3 izotípusú, tojást rendszeresen nem fogyasztó betegek esetében az összkoleszterin és LDL-koncentráció magasabb, míg a HDL- és triglicerid-

szint alacsonyabb volt, mint az apo-E 3/3 izotípusú betegek esetében (5. táblázat).

Zöldség-gyümölcsfogyasztás vizsgálata során megfigyelhető volt, hogy rendszeres fogyasztásuk esetén az apo-E 4/3 betegek összkoleszterin- és LDL-szintje magasabb, triglicerid, HDL-szintje alacsonyabb, mint az apo-E 3/3-as izotípusú betegek esetében.

A zöldséget-gyümölcsöt rendszeresen nem fogyasztók esetében az apo-E 3/3 lipidparaméterei kedvezőbben alakultak, mint az apo-E 4/3-as izotípusú betegek hasonló koncentrációi (6. táblázat).

Rendszeres fizikai aktivitást végző apo-E 4/3-as izotípusú betegek lipidértékei alacsonyabbak, míg a rendszeres fizikai aktivitást nem végzők esetén az apo-E 4/3 izotípussal rendelkező betegek összkoleszterin-, LDL- és trigliceridszintje magasabb, HDL-szintje pedig alacsonyabb volt, mint az apo-E 3/3-as izotípusú betegeket jellemző koncentrációk (7. táblázat).

6. TÁBLÁZAT: AZ EGYES APO-E-IZOTÍPUSOKHOZ RENDELHETŐ LIPIDPARAMÉTEREK A: RENDSZERES, B: NEM RENDSZERES ZÖLDSÉG-GYÜMÖLCSFOGYASZTÁS ESETÉN

	Kol±SD	LDL±SD	HDL±SD	TG±SD
A				
APO-E 3/3	8,34±0,184	5,89±0,177	1,45±0,047	2,05±0,11
APO-E 4/3	8,49±0,418	6,16±0,411	1,36±0,079	2,01±0,16
B				
APO-3/3	9,67±1,109	7,4±1,189	1,56±0,178	1,48±0,178
APO-E 4/3	8,015±0,49	5,75±0,475	1,54±0,38	1,56±0,78

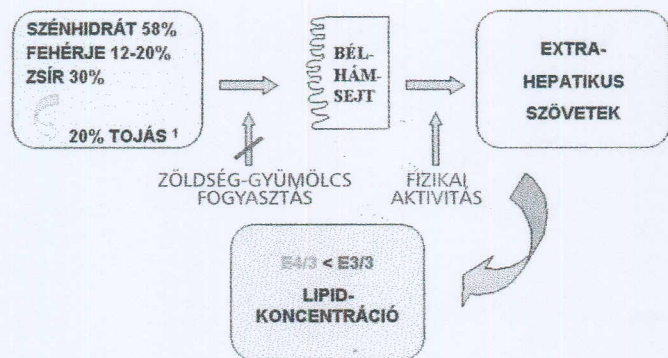
7. TÁBLÁZAT: AZ EGYES APO-E-IZOTÍPUSOKHOZ RENDELHETŐ LIPIDPARAMÉTEREK A: RENDSZERES, B: NEM RENDSZERES FIZIKAI AKTIVITÁS VÉGZÉSE ESETÉN

	Kol ± SD	LDL ± SD	HDL ± SD	TG ± SD
A				
APO-3/3	8,52±0,23	6,1±0,23	1,46±0,053	2,00±0,11
APO-E 4/3	8,29±0,239	5,96±0,215	1,43±0,073	1,86±0,164
B				
APO-E 3/3	8,23±0,39	5,78±0,38	1,46±0,085	1,99±0,246
APO-E 4/3	8,89±1,34	6,6±1,34	1,22±0,204	2,3±0,39

MEGBESZÉLÉS

Az irodalomban számos közlemény foglalkozik az apo-E lipidmetabolizmusban betöltött szerepével, az apo-E polimorfizmus élettani szerepe azonban még nem tisztázott. Számos tanulmány vizsgálja az apo-E szervezetben betöltött szerepét és azt, hogy a környezeti tényezők hogyan befolyásolják a különböző apo-E izoformák hatását a lipidmetabolizmusra (15–19).

Palmer és Kasaniemi tanulmányához hasonlóan a különböző apo-E izotípust hordozó alcsoportok lipidparaméterei között szignifikáns különbséget nem találtunk a II/b hyperlipidaemiás populáció vizsgálatára során, azonban a normolipidaemiás populációkon végzett intervenció vizsgálatok által leírt szignifikáns eltéréseket tendenciákban megfigyelhetjük (15–18). Vizsgálatunk alapján az apo-E 3/3 izotípussal rendelkező betegek rendszeres tojásfogyasztása nem szignifikánsan, de tendenciózusan kedvezőtlenebb LDL-szintekkel járt, ugyanakkor rendszeres fizikai aktivitás végzése esetében hasonlóan, míg nem rendszeres zöldség-gyümölcsfogyasztás esetében a tendenciákat tekintve minden lipidparaméter kedvezőtlenebbül alakult, mint a 4/3 izotípusú betegek esetében (17, 20). Nem rendszeres tojásfogyasztás, rendszeres zöldség-gyümölcsfogyasztás esetén az E 3/3 izotípusú betegek szérum lipidparaméterei kedvezőbbek, rendszeres fizikai aktivitás esetében kedvezőtlenebbek, mint az apo-E 4/3 izotípusú betegek lipidparaméterei, bár a különbségek egyik esetben sem szignifikáns mértékűek. Az apo-E 4/3 izotípussal rendelkező betegek esetén a rendszeres tojásfogyasztás nem szignifikáns mértékben kedvezőtlenebb trigliceridszinttel járt, ugyanakkor a fizikai aktivitás hiánya esetében minden általunk vizsgált lipidparaméter kedvezőtlenebbül alakult, mint az apo-E 3/3-as izotípusú betegeknél. Ezzel ellentétben a zöldség-gyümölcsfogyasztás hiánya az apo-E 3/3-as genotípusú alcsoportba tartozó betegek esetében járt együtt a tendenciákban kedvezőtlenebb LDL-szinttel (1. ábra). A rendszeresen tojást fogyasztó csoportban az apo-E 3/3-as izotípust hordozó betegek LDL-szintjeinek átlaga 10%-kal magasabb volt, mint a 4/3-as izotípust hordozó betegek csoportjában, míg az átlagos trigliceridszint 13,1%-kal bizonyult maga-



1. ÁBRA: RENDSZERES TOJÁSFOGYASZTÁS ESETÉN AZ APO-E 3/3 IZOTÍPUSSEL RENDELKEZŐ BETEGPOPULÁCIÓ LDL-SZINTJEI, NEM RENDSZERES ZÖLDSÉGFogyasztás esetében az apo-E 3/3 izotípusú betegpopuláció minden lipidparamétere kedvezőtlenebbül alakult, mint az apo-E 4/3 izotípusú betegpopuláció esetében. RENDSZERES FIZIKAI AKTIVITÁS VÉGZÉSEKOR AZ APO-E 4/3 IZOTÍPUSÚ BETEGPOPULÁCIÓBAN KEDVEZŐBB LIPIDKONCENTRÁCIÓKAT MÉRTÜNK, MINT AZ APO-E 3/3 IZOTÍPUSÚ BETEGPOPULÁCIÓBAN.

(¹SONG, J J AM COLL NUTR 2000. OCT. 19 (5 SUPPL): 556S-562S)

sabbnak. Az apo-E 3/3-as genotípust hordozó alcsoportban 7,01%-kal magasabb összkoleszterin-koncentrációt figyeltünk meg, mint az apo-E 4/3 izotípus jelenlétében. Ez a II/b hyperlipidaemiás betegcsoportra vonatkozó eredmény hasonló Lethimaki egészséges csoportban végzett tanulmányának eredményéhez (17).

A zöldség-gyümölcs fogyasztás az apo-E 3/3 és E 4/3 genotípust hordozó alcsoportok vizsgálata során az LDL-szintek tendenciáiban látható különbségben jelentkezett. A rendszeres zöldség-gyümölcs fogyasztó, ebből következően zsírszegényebb étrendű csoportban közel azonos, míg a zöldség-gyümölcsöt rendszeresen nem fogyasztó csoportban a 4/3 izotípus je-

lenlétében 22,3%-kal volt alacsonyabb az LDL plazmakoncentrációja, mint a 3/3-as izotípust hordozó alcsoport esetében. Schaefer – zsírszegény étrendet fogyasztó csoport körében végzett vizsgálataival – hasonló eredményre jutott (16).

A fizikai aktivitás protektív hatását a kardiovaszkuláris betegségek kialakulására vonatkozóan számos epidemiológiai tanulmány bizonyítja: a Framingham Study, a Honolulu Heart Program, valamint az Oslo Study (21–23). Vizsgálatunk alapján az E 4/3-as izotípus jelenlétében lehetségesnek tartjuk, hogy e környezeti tényező hiánya nagyobb rizikót jelent a szérumban lipidparamétereinek kedvezőtlen alakulására – így a kardiovaszku-

lárís betegségek kialakulására – mint a 3/3-as izotípus jelenléte esetén. Tanulmányunkban elsőként határoztuk meg II/b hyperlipidaemiás magyar populáció körében az apo-E izotípusok és a környezeti tényezők együttes hatását a szérumban lipidparamétereire. Kérdőívünk segítségével – intervenció nélkül – egyszerre több környezeti tényező jelenlétét is vizsgálni tudtuk.

A fizikai aktivitás hiánya populációs esetkontroll-vizsgálatok szerint 270%-kal növeli a kardiovaszkuláris betegségek előfordulásának kockázatát (11). Ugyanakkor adekvát diéta alkalmazásával a kardiovaszkuláris betegségek egyik fő kockázati tényezője, a magas szérumban koleszterinszint-csökkenthető. Ebből adódóan az egyik legegyszerűbb megoldás e betegségek kialakulásának megelőzésére a megfelelő diéta kialakítása és a fizikai aktivitás rendszeresítése.

KÖVETKEZTETÉSEK

Eredményeink alapján azonban elképzelhető, hogy a különböző genetikai háttérrel rendelkező II/b hyperlipidaemiás betegek alcsoportjaiban az egyes környezeti tényezők módosító hatása eltérő jelentőséget kap.

A helyes táplálkozás és a rendszeres fizikai aktivitás ösztönzésére, nagyobb hangsúlyt kellene fektetni a kardiovaszkuláris betegségek megelőzését célzó kampányokban, szakrendeléseken a genetikai háttér figyelembe vétele mellett.

IRODALOM

- Weisgraber KH, Rall SC Jr, Mahley RW. Human E apolipoprotein heterogeneity. Cysteine-arginine interchanges in the amino acid sequence of the apo-E isoforms. *J Biol Chem* 1981; 17: 9077–9083.
- Kuusi T, Nieminen MS, Ehnholm C, et al. Apolipoprotein E polymorphism and coronary artery disease – increased prevalence of apolipoprotein E4 in angiographically verified coronary patients. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 297–341.
- Guang-da X, You-ying L, Zhi-song C, et al. Apolipoprotein e4 allele is predictor of coronary artery disease death in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2004; 1: 77–81.
- Siest G, Pillot T, Régis-Bailly A, et al. Apolipoprotein E: an important gene and protein to follow in laboratory medicine. *Clin Chem* 1995; 41 (8): 1068–1086.
- Shimano H, Ishabashi S, Murase T, et al. Plasma apolipoproteins in patients with multiinfarct dementia. *Atherosclerosis* 1989; 79: 257–260.
- Josephs KA, Tsubai Y, Cookson N, et al. Apolipoprotein E epsilon 4 is a determinant for Alzheimer-type pathologic features in tauopathies, synucleinopathies, and frontotemporal degeneration. *Arch Neurol* 2004; 10: 1579–1584.
- Ordovas JM. The quest for cardiovascular health in the genomic era: nutrigenetics and plasma lipoproteins. *Proc Nutr Soc* 2004; 1: 145–152.
- Song WO. Nutritional contribution of eggs to American diets. *J Am Coll Nutr* 2000; 19 (Suppl 5): S556–562.
- Sutherland WH, Ball MJ. The effect of increased egg consumption plasma Shimano H, Ishabashi S, Murase T, Gotoda T, Yamada N, Takaku F, et al. Plasma apolipoproteins in patients with multiinfarct dementia. *Atherosclerosis* 1989; 79: 257–260.
- Hjermann I. Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. Report from the Oslo Study Group of a randomised trial in healthy men. *Lancet* 1981; 2: 1303–1310.
- Lakka TA, Salonen JT. Moderate to high intensity conditioning leisure time physical activity and high cardiorespiratory fitness are associated with reduced plasma fibrinogen in eastern Finnish men. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1119–1127.
- Abel GA, Socco RL, Lin IF. Race-ethnic variability in ethnologic fraction for stroke risk factors: The Northert Manhattan Stroke Study. *Stroke* 1998; 29: 277.
- Pocsai ZS, Paragh GY, Ádány R. A kardiovaszkuláris megbetegedések molekuláris biológiai háttere: a lipidmetabolizmus genetikai defektusai, mint a veszélyeztetettség biomarkerei. *Klin Kísér Lab Med* 1997; 23: 169–179.
- Hallman DM, Boerkwinkle E, Saha N, et al. The apolipoprotein E polymorphism: a comparison of allele frequencies and effects in nine populations. *Am J Hum Gen* 1991; 49: 338.
- Palmer RH, Nichols AV, Dell RB, et al. Lack of relationship in humans of the parameters of body cholesterol metabo-

- lism with plasma levels of subfractions of HDL or with apoE isoform phenotype. *J Lipid Res* 1986; 27: 637-44.
16. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Ausman LM, et al. Individual variability in lipoprotein cholesterol response to National Cholesterol Education Program Step 2 diets. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 823-830.
 17. Lehtimäki T, Mäkelä T, Solakivi T, et al. Cholesterol-rich diet induced changes in plasma lipids in relation of apolipoprotein E phenotype in healthy students. *Ann Med* 1992; 1: 61-66.
 18. Kasaniemi YA, Ehnholm C, Miettinen TA. Intestinal Cholesterol Absorption Efficiency in Man is Related to Apolipoprotein E Phenotype. *Am Soc of Clin Inv* 1987; 80: 578-581.
 19. Zambon J. Effect of apolipoprotein E polymorphism on the serum lipid response to a hypolipidemic diet rich in monounsaturated fatty acids in patients with hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 141-148.
 20. Bernstein MS, Costanza MC, James RW, et al. Physical activity may modulate effects of ApoE genotype on lipid profile. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 1: 133-40.
 21. Abbott RD, Rodriguez BL, Burchfiel CM, et al. Physical activity in older middle aged men and reduced risk of stroke: the Honolulu Health Program. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 881-893.
 22. Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA. Physical activity and stroke risk: The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 608-620.
 23. Haheim LL, Holme I, Hjermann I, et al. Risk factors of stroke incidence and mortality: a 12-year follow up of the Oslo Study. *Stroke* 1993; 24: 1484-1489.