

HDL koleszterin és kardiovaszkuláris rizikó

Paragh György dr.

Debreceni Egyetem OEC, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

A szerző ismerteti a HDL szint és a kardiovaszkuláris betegségek közötti kapcsolatot. Rövid áttekintést nyújt a HDL metabolizmusáról, szerkezetéről, összetételéről és főbb – az érlelmeszedést gátló – funkcióiról. Felhívja a figyelmet azokra a legfontosabb primer és szekunder tényezőkre, amelyek a HDL szintet befolyásolják. Diagnosztikus algoritmust ajánl az alacsony HDL szinttel rendelkező egyének kivizsgálására. Majd ismerteti a HDL szint emelését elősegítő életmódbeli és gyógyszeres lehetőségeket.

A HDL szerepe a kardiovaszkuláris megbetegedésekben

A korábbi epidemiológiai vizsgálatok felhívták a figyelmet arra, hogy a HDL az érlelmeszedés szempontjából jelentős tényező lehet. A Framingham-tanulmányban is azt találták, hogy azoknál az egyéneknél, akiknél a HDL érték 0,9 mM alatt volt 8× gyakrabban fordult elő kardiovaszkuláris megbetegedés, azon egyénekéhez képest, akiknél a HDL érték 1,7 mM felett volt (1).

A primer prevenció tanulmányok közül a Helsinki Heart Study hívta fel a figyelmet arra, hogy a kardiovaszkuláris események csökkentésében az LDL-n kívül a HDL-nek is szerepe lehet (2).

A későbbi metaanalízisek során kimutatták azt, hogy 1 mM HDL emelkedés 2-3%-os kardiovaszkuláris rizikó csökkenést eredményez (3).

Miller és mtsai. 740, angiográfiával vizsgált beteg közül kiválasztották azokat az egyéneket, akiknek a koleszterin szintje 5,2 mM alatt volt, majd ezt követően a betegeket 2 csoportra osztották. Egyik csoport HDL koleszterin értéke 0,92 mM alatt volt, a másik csoport HDL koleszterin értéke 0,92 mM felett volt. 13 évig követve a betegeket azt találták, hogy abban a csoportban, ahol a HDL szint 0,92 mM alatt volt, ott 75%-ban fordult elő kardiovaszkuláris esemény, míg a másik csoportban csak 45%-ban (4).

Pearson és mtsai. azt vizsgálták, hogy a HDL szint és a coronariasclerosis között milyen kapcsolat figyelhető meg. Tanulmányuk arra hívta fel a figyelmet, hogy az alacsony HDL szinttel rendelkező egyéneknél gyakrabban figyelhető meg több érbetegség és a bal főtörzs érintettsége (5).

Glagov és mtsai. koronária remodellinget vizsgálva kimutatták, hogy 30-50% közötti szűkületig a lumen megőrzött abban az esetben, ha kompenzatorikus artériás remodelling jön létre, amely gátolja a plakk lumen szűkítő hatását. Ezt ún. pozitív remodellingnek nevezték el (6).

Nishioka és mtsai. azt észlelték, hogy ha az elasztika interna zsugorodása jön létre, akkor a lumen csökkenés sokkal korábban jelentkezik. Ezt a folyamatot paradox negatív remodellingnek nevezték el (7).

Taylor és mtsai. 97 beteg bal koszorúérének 736 szakaszát vizsgálták és azt találták, hogy a magasabb HDL szint a pozitív remodellinget segíti elő (8).

Ezek a megfigyelések arra hívták fel a figyelmet, hogy a HDL a kardiovaszkuláris események csökkentését azzal is kedvezően befolyásolja, hogy a plakk képződés lokalizációja szempontjából kedvezőtlen elasztika internában történő folyamatot gátolja.

A HDL szerkezeti összetétele

A HDL a szérumban lipoproteinek közül a legnagyobb denzitással rendelkező partikula. A HDL-t a máj és a vékonybél termeli, ezen kívül a HDL jelentős része a trigliceridben gazdag lipoproteinek lebontása során termelődő lipidekből és fehérjékből képződik. A májból a keringésbe jutó ún. nascent HDL a keringésben lévő lipoproteinektől fehérje és lipid komponenseket vesz fel és ezáltal válik érett HDL-lé. A HDL 50%-át fehérje alkotja. Fő fehérje komponense az apo A₁, ami a fehérjetartalom mintegy 90%-át adja. 20%-ban koleszterin észter és foszfolipidet tartalmaz, 5%-ban trigliceridet és nem észterifikált koleszterint. Ezen kívül a HDL-hez kötődő enzimek is jelentős szerepet játszanak a HDL protektív funkciójában.

A HDL fő hatásai

A HDL fő hatásai a reverz koleszterin transzportban, a lipoproteinek oxidációjának gátlásában és az érfalra gyakorolt közvetlen hatásában nyilvánul meg (9). A reverz koleszterin transzport alatt azt értjük, hogy a HDL a perifériás sejtektől felveszi a koleszterint (10). A HDL-hez kötött enzim a lecitin-koleszterin-acil-transzferáz segítségével koleszterin észterre alakítja és a koleszterin észterben gazdag HDL a máj sejtek számára adja át a koleszterin észter tartalmát, amely a 7- α -hidroxiláz enzim segítségével epesavat képez belőle és így a főlös koleszterin epesav formájában a tápcsatornába kerül (11).

Az érlelmeszedés folyamatában igen jelentős szerepe van a monocita makrofágoknak és az oxidált LDL-nek. A keringő monocyták subintimalis térbe kerülését is elősegítik az oxidációs folyamatok mégpedig azzal, hogy a képződött oxidált LDL az endothelen a vaszkuláris adhéziós molekulák megjelenését segíti elő és ezáltal a monocyták lokális felhalmozódását hozzák létre (12).

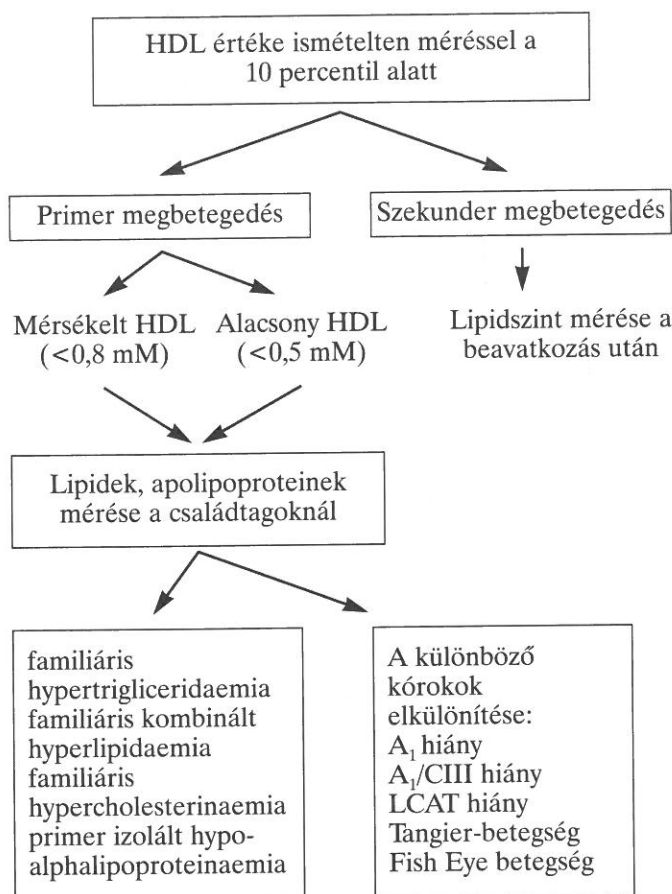
A subintimalis térbe került monocyták aktiválódnak, makrofágokká alakulnak. A felszínükön ún. scavenger receptorok jelennek meg, amelyek képesek az oxidált LDL felvételére (13).

Az így felvett LDL nem indítja be a feed back mechanizmust és a sejtek koleszterin tartalma nagymértékben megnő, ún. habos sejtekké válnak, amely az atherosclerosis kezdeti lépése. A HDL képes gátolni az LDL oxidációját, az endothel felszínén az adhéziós molekulák megjelenését és így megakadályozni az atheroscleroticus plakk kialakulását (14, 15).

A HDL szintet befolyásoló tényezők

Az egyéb, lipidanyagcserében már ismert, ún. örökletes, genetikusan meghatározott primer tényezők és a másodlagos betegségekhez gyógyszeres kezeléshez társuló ún. szekunder tényezők képesek csökkenteni a HDL szintet.

Primer tényezők: az apo A₁, apo A₁/CIII, apo A₁/CIII/AIV, LCAT, LPL hiánya vagy részleges defektusa a HDL szint csökkenéséhez vezethet, míg a koleszterin észter transzfer



1. ábra: A csökkent HDL szinttel rendelkező egyének differenciáldiagnosztikája

protein és a hepatikus lipáz hiánya a HDL szint emelkedését hozza létre (16, 17).

A szekunder tényezők közül az obesitas, dohányzás, thiazid diuretikumok, béta-receptor blokkolók, anabolikus szteroidok csökkentik a HDL szintet. A betegségek közül a veseelégtelenség, májelégtelenség, hyperthyreosis, diabetes mellitus, akut gyulladás és akut stressz vált ki HDL szint csökkenést (18).

Alacsony HDL szinttel rendelkező egyének differenciáldiagnosztikája

Alacsony HDL szint alatt azt értjük, ha a HDL a 10 percentil alatt van. Primer megbetegedés esetén, ha a HDL 0,8 mM-nél kisebb, felvetődik familiális hypertrigliceridaemia, familiális kombinált hyperlipidaemia, familiális hypercholesterinaemia, primer izolált hypoalphalipoproteinaemia lehetősége. Amennyiben a HDL érték 0,5 mM alatt van, akkor az apo A₁, apo A₁/C_{III}, LCAT hiány, Tangier-betegség, Fish Eye betegség lehetősége vetődik fel. Szekunder HDL csökkenés esetén gyakran csak mérsékelt csökken a HDL értéke (1. ábra). Ebben az esetben szükséges az előbb említett szekunder okok tisztázása és ezt követően a megfelelő beavatkozás.

Felvetődik az a kérdés, hogy kell-e mindenkinek mérni a HDL szintjét. Az optimális az lenne, ha mindenkinek a HDL szintjét meg tudnánk mérni, de erre laboratóriumi háttér sem áll minden esetben rendelkezésre. Kinek kell mérni a HDL szintjét? Azoknak, akiknek nagy az ISZB rizikója, mint pl. a klinikailag bizonyított érelmeszesedés, kezelést igénylő hypercholesterinaemia, hosszú ideig fenn-

álló súlyos rizikófaktorok (familiális hypercholesterinaemia, súlyos hipertónia, erős dohányzás). A betegek másik csoportját azok az egyének alkotják, akiknek 2 vagy annál több rizikófaktoruk van hypercholesterinaemia nélkül, így pl. dohányzás, hipertónia, abdominalis obesitas, családi anamnézis pozitívitas iszkémiás szívbetegségre, diabetes mellitus, veseelégtelenség.

Alacsony HDL szinttel rendelkező egyének kezelése

Amennyiben megállapítottuk a diagnózist és meghatároztuk azon egyének csoportját, akiknél kötelező a HDL szintet megmérni, felvetődik az a kérdés, hogy az alacsony HDL szinttel rendelkező egyéneket tudjuk-e megfelelően kezelni, és mi adja az optimális kezelés lehetőségét. A kezelés első legfontosabb célkitűzése a HDL szintet csökkentő tényezők, így pl. a dohányzás, HDL csökkentő gyógyszerek megszüntetése. A testsúly csökkentése, a testösszetevőinek, a zsír-izom arányának normalizálása, a zsírfogyasztás csökkentése. A napi zsírfogyasztás ne haladja meg az összkalória bevitel 30%-át és tartalmazzon egyszerűen és többszörösen telítetlen zsírsavat. A mérsékelt alkohol fogyasztás szintén jótékony hatást fejt ki a HDL szintre a lipoprotein lipáz aktiválásán keresztül.

A terápia másik célja a hypertrigliceridaemia csökkentése, hiszen a HDL egy jelentős hányada a trigliceridben gazdag lipoprotein partikulák lebontásából származó lipidekből és fehérjékből képződik, amennyiben magas a triglicerid szint, ezért csökken a HDL szint. Minden olyan hypertrigliceridaemiával járó állapot, amely alacsony HDL szinttel jár, vagy, amelyben pozitív családi anamnézis mutatható ki iszkémiás szívbetegségre, vagy abban az esetben, amikor az LDL/HDL 5 felett van vagy a triglicerid 10 mM felett van, szükséges a hypertrigliceridaemia kezelése. Az életmódbeli változtatásokon kívül a lipidcsökkentő gyógyszerek is lehetőséget teremtenek a HDL szint emelésére.

A legerélyesebb HDL szint emelő hatással az acidum nikotinum és származékai rendelkeznek, azáltal, hogy elősegítik a HDL receptor mediált koleszterin észter felvételét és csökkentik a HDL és a HDL fő apolipoproteinjének az apo A₁-nek a lebontását (19). Ily módon az acidum nikotinum és származékai 30%-os HDL szint emelkedést hoznak létre (20).

A fibrát származékok közül a gemfibrozil, fenofibrát, ciprofibrát 10-30% között képes növelni a HDL szintet, amelyet a májban elhelyezkedő PPAR α receptoron keresztül az apo C_{III} szint csökkentésével az apo A₁ és az LPL szint növelésével érik el (21).

Az ioncserélő gyanta mérsékelt HDL emelkedést hoz létre, de hypertrigliceridaemiában nem használható, mivel emeli a triglicerid szintet. A fenti szerek kombinációjával jelentős HDL emelő hatást érhetünk el. A sztatínok 0-10% között növelik a HDL koleszterin szintet. Az egyes sztatínok HDL-re gyakorolt hatása eltérő (22, 23).

A sztatínok HDL-re gyakorolt hatása még ma sem teljesen tisztázott. A mai elképzelés szerint a koleszterin észter transzfer protein aktivitás gátlásán az intracelluláris apo A₁ termelés növelésén, a HDL lebontás csökkentésén, a LPL és LCAT aktivitás fokozásán keresztül képesek növelni a HDL szintet. A korábbi epidemiológiai vizsgálatok igazolták azt, hogy a kardiovaszkuláris betegségben szenvedő egyének 40%-ánál az LDL koleszterin 3,38 mM alatt van. Fenti betegcsoport mintegy 50%-ában alacsony a HDL szint. Az össz-kardiovaszkuláris betegségben szenvedő egyének mintegy 25%-ánál a fő lipid abnormalitás az alacsony HDL szint. Ezek az epidemiológiai adatok is azt bi-

zonyítják, hogy a kardiovaszkuláris betegségben szenvedő egyének nagy csoportját érinti a fenti lipid abnormalitás. Annak érdekében, hogy ezen betegeknek meggátoljuk az érlemezésedés progresszióját szükséges az előbb említett életmódbeli és terápiás lehetőségek minél szélesebb körben történő alkalmazása.

Irodalom: 1. Gordon T., Castelli W., Hjortland M. C. és mtsai.: High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. *The Framingham Study. Am. J. Med.* 62, 707-714, 1977. – 2. Frick M. H., Elo O., Haapa K. és mtsai.: 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.* 317, 1237-1245, 1987. – 3. Rader D. J., Haffner S. M.: Role of fibrates in the management of hypertriglyceridemia. *Am. J. Cardiol.* 83, 30F-35F, 1999. – 4. Miller M., Seidler A., Kwiterovich P. O. és mtsai.: Long-term predictors of subsequent cardiovascular events with coronary artery disease and 'desirable' levels of plasma total cholesterol. *Circulation* 86, 1165-1170, 1992. – 5. Pearson T. A., Bulkley B. H., Achuff S. C. és mtsai.: The association of low levels of HDL cholesterol and arteriographically defined coronary artery disease. *Am. J. Epidemiol.* 109, 285-295, 1979. – 6. Glagov S., Weisenberg E., Zarins C. K. és mtsai.: Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *New Engl. J. Med.* 16, 1371-1375, 1987. – 7. Nishioka T., Luo H., Eigler N. L. és mtsai.: Contribution of inadequate compensatory enlargement to development of human coronary artery stenosis: an in vivo intravascular ultrasound study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 27, 1571-1576, 1996. – 8. Taylor A. J., Burke A. P., Farb A. és mtsai.: Arterial remodeling in the left coronary system: the role of high-density lipoprotein cholesterol. *J. Am. Coll. Cardiol.* 34, 760-767, 1999. – 9. Patsch W., Gotto A. M. Jr.: High-density lipoprotein cholesterol, plasma triglyceride, and coronary heart disease: pathophysiology and management. *Adv. Pharmacol.* 32, 375-426, 1995. – 10. Rye K. A., Clay M. A., Barter P. J.: Remodelling of high density lipoproteins by plasma factors. *Atheroscler.* 145, 227-238, 1999. – 11. Princen H. M., Meijer P., Hofstee B.: Dexamethasone regulates bile acid synthesis in monolayer cultures of rat hepatocytes by induction of cholesterol 7 alpha-hydroxylase. *Biochem. J.* 262, 341-348, 1989. – 12.

Quinn M. T., Parthasarathy S., Steinberg D.: Lysophosphatidylcholine: A new chemotactic factor for human monocytes and its potential role in atherogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85, 2805-2809, 1988. – 13. Steinbrecher U. P., Parthasarathy S., Leake D. S. és mtsai.: Modification of low density lipoprotein phospholipids. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81, 3883-3887, 1984. – 14. Mackness M. I., Abbott C. A., Arrol S. és mtsai.: The role of high density lipoprotein and lipid-soluble antioxidant vitamins in inhibiting low-density lipoprotein oxidation. *Biochem. J.* 294, 829-835, 1993. – 15. Mackness M. I., Arrol S., Durrington P. N.: Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett.* 286, 152-154, 1991. – 16. Kamboth M. I., Aston C. E., Nestlerode C. M. és mtsai.: Haplotype analysis of two ApoA₁/MSP1 polymorphisms in relation to plasma levels of Apo A₁ and HDL-cholesterol. *Atherosclerosis* 127, 255-262, 1996. – 17. Durlach A., Clavel C., Girard-Globa A. és mtsai.: Sex dependent association of a genetic polymorphism of cholesterol ester transfer protein with high-density lipoprotein cholesterol and macrovascular pathology in type II diabetic patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84, 3656-3659, 1999. – 18. Kwiterovich P. O.: The antiatherogenic role of high-density lipoprotein cholesterol. *Am. J. Cardiol.* 82, 13-21, 1998. – 19. Jin F. Y., Kamanna V. S., Kashyap M. L.: Niacin decreases removal of high-density lipoprotein apolipoprotein A-I but not cholesterol ester by Hep G2 cells. Implication for reverse cholesterol transport. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 17, 2020-2028, 1997. – 20. Lavie C. J., Mailander L., Milani R. V.: Marked benefit with sustained-release niacin therapy in patients with „isolated” very low levels of high-density lipoprotein cholesterol and coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 69, 1083-1085, 1992. – 21. Staels B., Vu-Dac N., Kosykh V. és mtsai.: Fibrates down-regulate apolipoprotein CIII expression independent of induction of peroxisomal acyl co-enzyme A oxidase. *J. Clin. Invest.* 95, 705-712, 1995. – 22. West M. S., Herd J. A., Ballantyne C. M. és mtsai.: The Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study (LCAS): design, methods, and baseline data of a trial of fluvastatin in patients without severe hypercholesterolemia. *Control Clin. Trials* 17, 550-583, 1996. – 23. Crouse J. R., Frochlich J., Ose L. és mtsai.: Effects of high doses of simvastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I. *Am. J. Cardiol.* 83, 1476-1477, 1999.

MEDMIENT®

ORVOSI ESZKÖZ KERESKEDELMI ÉS SZOLGÁLTATÓ KFT. Telefon/fax: 322-8217

1074 Budapest,
Barát utca 9.
Telefon: 342-3511,
341-6487

!!!ÚJDONSÁG!!!!

KOMPRESSZOROS HIGANYOS VÉRNYOMÁSMÉRŐ ME-100/E

Megkíméli a csuklót, alkart a számtalan kézi pumpálástól!

