

Szekunder hyperlipidaemiák

Paragh György dr., Balogh Zoltán dr.

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

A hyperlipoproteinaemiák egy része genetikus károsodás következtében alakul ki, ezeket ún. primer hyperlipoproteinaemiáknak hívjuk. A másik csoportot azok a lipidabnormalitások alkotják, amikor valamilyen betegség vagy gyógyszeres beavatkozás következtében jön létre a lipidanyagcsere megváltozása. Ezek a szekunder hyperlipidaemiák. A későbbiekben a leggyakrabban előforduló szekunder hyperlipoproteinaemiák fontosabb jellemzőivel foglalkozunk.

Diabetes mellitus

A cukorbetegség az egyik leggyakoribb anyagcsere betegség, amely a populáció 3-5%-át érinti. Világszerte 135 millió ember szenved diabetes mellitusban, 2025-re a számítások szerint számuk megkétszereződik és 300 millió embernél alakul ki cukorbetegség (13). A cukorbeteg 19%-a koszorúér-betegségben szenved (6). Beregi vizsgálatai szerint EKG szűrés kapcsán 40%-ra tehető a cukorbetegek között a koronária betegek száma (2). Ez is azt mutatja, hogy a diabetes mellitusban észlelt atherosclerosisra hajlamosító rizikótényezőkkel komolyan kell foglalkozni. Ezen rizikótényezők közül különösen nagy jelentőséggel bír a hyperlipidaemia. A cukorbeteg 85-90%-a az ún. 2-es típusú diabetes mellitusban szenved (17).

A cukorbetegség a szervezet anyagcseréjének jelentős módosulását hozza létre, amely kihat a lipid anyagcserére is. A hyperlipidaemia mértéke függ a diabetes mellitus típusától és a betegekben kialakult szénhidrát-anyagcsere állapottól. Jól beállított inzulin dependens diabetes mellitusban (1-es típus) a hyperlipoproteinaemia gyakorisága alig haladja meg az átlagos népességben talált arányt, viszont a 2-es típusú cukorbetegségben még viszonylag jó szénhidrát-anyagcsere állapot mellett is gyakoribb a szekunder hyperlipoproteinaemia (12). Ennek gyakorisága elérheti a 40-70%-ot is. Az inzulin elősegíti a lipogenezist, és fokozza a lipoprotein lipáz enzim működését. Inzulin hiányában fokozódik a zsírsejtekből a lipolízis, amely megnövekedett kinaematot jelent a májban történő VLDL szintézishez, valamint csökken a lipoprotein lipáz aktivitása. Emiatt a kilomikronok és a VLDL partikulumok lebontása jelentős mértékben csökken (20).

A 2-es típusú diabetes mellitusban más a helyzet, mert itt gyakran kimutatható a hyperinsulinaemia, és az inzulin hatására a májban fokozódik a VLDL és apoB lipoprotein képződése. Tekintettel arra, hogy a hyperinsulinaemia hátterében legtöbbször inzulinrezisztencia áll, a csökkent inzulinhatás miatt – az 1-es típusú diabeteshez hasonlóan – fokozott lipolízis jön létre és csökken a trigliceridben gazdag lipoproteinek lebontása is. Egészséges egyéneknél a trigliceridben gazdag lipoproteinek 75%-a az IDL-től, 25%-a a VLDL-től származik.

A trigliceridszint emelkedés 70%-áért a lipoprotein részecskék számszerű növekedése, míg 30%-áért a részecskék méretének növekedése felelős. 2-es típusú cukorbetegségben a fenti arányok megváltozása figyelhető meg, ami a VLDL és IDL triglicerid tartalmának növekedéséhez vezet. Bár az előbb leírt változások elsősorban a szérum tri-

glicerid szintet növelik, a fokozott apoB lipoprotein produkció, valamint a csökkent katabolizmus miatt gyakran találunk a kóros határ közelében levő vagy kórosan magas koleszterin szintet. Ennek magyarázataként felvetődött annak a lehetősége, hogy az LDL receptorok száma és aktivitása csökken, amelyet egyértelműen nem sikerült igazolni. A glikozilált LDL részecske specifikus LDL receptorokhoz való kötődése csökken. 2-es típusú cukorbetegségben az LDL részecskék közül növekszik a kicsi és denz LDL partikulum aránya. Azoknál a betegeknél, akiknél a diabetes szövődményeként albuminuria alakul ki, a kicsi és denz LDL felhalmozódása még kifejezettebb (14). Ennek az LDL részecskének az oxidációra való hajlama fokozott. Cukorbetegségben az LDL szint emelkedése a trombociták aggregációját fokozza, amely részben szál magyarázható, hogy a trombocitához kötődött LDL fehérje és lipid összetevője módosul, másrészt az LDL a trombocita membrán lipid összetevőinek megváltoztatása révén fokozza annak aggregabilitását (33).

Az előzőeket összefoglalva elmondhatjuk, hogy 2-es típusú cukorbetegségben:

1. gyakran megfigyelhető a triglicerid szint emelkedése, amely kezdetben elsősorban a postprandiális hypertrigliceridaemia formájában nyilvánul meg a lassabb katabolizmus miatt;
2. ennek mértéke függ a diabetes beállítottságától;
3. gyakran csupán mérsékelt triglicerid szint emelkedés mellett is megfigyelhető a lipoprotein részecskék triglicerid tartalmának növekedése;
4. mindez a VLDL-IDL lebontását úgy módosítja, hogy nő a kis és denz LDL partikulum mennyisége;
5. ez fokozottabban érzékeny az oxidációs behatásokra, és könnyebben módosul;
6. az LDL apolipoproteinjének nem-enzimatis glikációját módosítja a partikulumot;
7. az LDL oxidációja, glikációs módosulása a specifikus LDL-receptorról a kontrollálatlan scavenger receptor felé tolja el az LDL lebontását, amely a habos sejt képződést és így az atherosclerosisot segíti elő (22).

Az LDL-hez hasonló lipoprotein partikulum, az Lp (a) annyiban tér el az LDL-től, hogy egy szialavban gazdag ún. (a) fehérje rész kapcsolódik hozzá. Amennyiben a szintje 30 mg% felett van, emelkedett értékről beszélünk. Az Lp (a) önálló rizikótényező. Egyrészt lassabb lesz az így módosult LDL lebomlása, másrészt az Lp (a) gátolja a plazminogén → plazmin átalakulást és így a fibrinolízist (3). Diabetes mellitusban más véralvadást befolyásoló faktorok kedvezőtlen változását is leírták, ezért is fontos az Lp (a) szintjének alakulása a fenti betegcsoportban. Főleg a proteinúriával járó diabeteses nefropátiában kell számolnunk az Lp (a) szint emelkedésével.

A védő hatású HDL lipoprotein partikulum változásai cukorbetegségben:

1. a 2-es típusú cukorbetegségben gyakran észlelhető a védő hatású HDL koleszterin szintjének csökkenése, amely a hypertrigliceridaemiával és a gyakori elhízással magyarázható;

2. jó szénhidrát-anyagcsere beállítás esetén normális HDL szintek mellett is megfigyelhető a HDL partikulum minőségi változása:

- amely a lipoprotein összetevők megváltozásával,
 - a HDL lipidösszetevőinek megváltozásával, és
 - a HDL-hez kötött enzimek (LCAT, CETP, paraoxonáz) aktivitásának megváltozásával jár;
3. a HDL szint csökkenése, minőségi változása a reverz koleszterin transzport zavarához vezet;
4. inzulinall kezelte betegekben a HDL szint emelkedése észlelhető, amely az inzulin lipoprotein lipázra kifejtett serkentő hatásával magyarázható (31).

Felvetődik a kérdés, hogy a szénhidrát-anyagcsere zavara következtében kialakult lipidabnormalitás hatással van-e az alapbetegsége? In vivo és in vitro vizsgálatok bizonyították, hogy a trigliceridben dús partikulumok gátolják az inzulin receptorához való kötődését, ezért a kialakult hyperlipoproteinaemia a 2-es típusú diabéteszben az inzulin rezisztencia fokozódásához vezet (9). A cukorbetegségben kialakult lipid eltérésekkel komolyan kell foglalkozni, hiszen jelenlétük az alapbetegség, a szénhidrát-anyagcsere romlását eredményezi (1. ábra). Kezelésükkel elősegíthetjük az alapbetegség javulását is.

Kezelési alapelvek

DIÉTA

- A teljes energiabevitel 30%-a legyen zsír (10% egyszerű-, 13% többszörösen telítetlen; 7% telített zsír).
 - A teljes energiabevitel 58%-a szénhidrát (főleg komplex szénhidrát) legyen.
 - Az összkalória 12%-a fehérje legyen.
 - A napi rostbevitel legalább 40-50 g legyen.
 - A napi koleszterin-bevitel ne haladja meg a 300 mg-ot.
- A szénhidrát-háztartás rendezésének részletezése meghaladja a közlemény terjedelmi korlátait.

GYÓGYSZERES LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉS

Az Amerikai Diabétesz Társaság szerint a cukorbeteg lipidcsökkentésekor figyelembe kell venni, hogy az LDL célszint (11):

- nagyérbetegség esetén <2,7 mM,
- >1 rizikó faktor esetén <2,7 mM,
- ha nincs rizikó faktor <3,0 mM.

A fenti értékek eléréséhez az 1. táblázatban ismertetett gyógyszereket kell alkalmazni. A táblázat alapján egyértelmű, hogy kifejezett triglicerid-szintemelkedés esetén elsősorban fibrátokat (Bezalip, Bezalip retard, Lipanthyl, Lipi-

1. táblázat: Az egyes gyógyszercsoportok hatása a vércukorra és a lipidparaméterekre (*fibrátok)

	Vércukor	VLDL	LDL	HDL
<i>Ioncserélő gyanták</i>	=	↑	↓	Kismért. ↑
<i>Nikotinsav, Olbetam</i>	↑=	20-60%↓	20-30%↓	10-20% ↑
<i>Fitinsav származékok*</i>	=	40-60%↓	=↓	15-20% ↑
<i>HMG-CoA red. gátlók</i>	=	10-20%↓	20-40%↓	10%↑
<i>Probucol</i>	=	=	↓	↓

dil, Gevilon, Innogem, Minilip, Lipanor), nikotinsavat vagy derivátumát, az Olbetamot érdemes alkalmazni. Ha koleszterincsökkentő hatást szeretnénk elérni, elsősorban a HMG-CoA reduktáz gátlók (Mevacor, Lescol, Zocor) alkalmazása ajánlott. A lipidcsökkentők közül csak a nikotinsav növeli a vércukor szintet, viszont származéka, az Olbetam inkább csökkenti a szérum vércukor értéket. A probucol a HDL- és LDL-szintet csökkenti, de antioxidáns hatása miatt kombinált kezelésben szóba jön (mellékhatásként az EKG-n a QT távolság megnyúlását, kamrai tachycardiát okozhat). Betteridge ajánlását elfogadva a gyógyszeres kezelési elvei a következők:

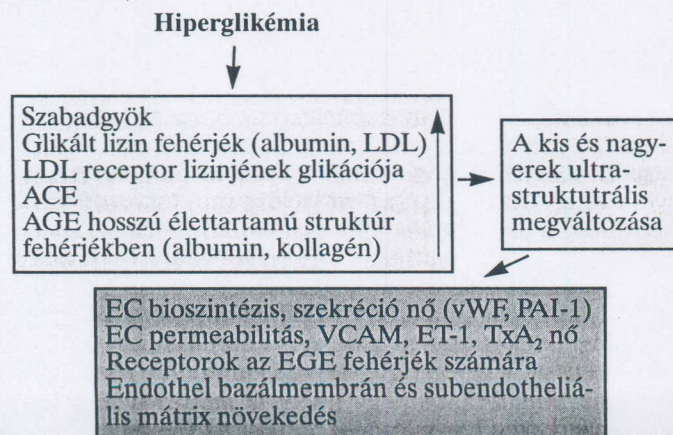
- izolált hypercholesterinaemia esetén statinok adása javasolt;
- kevert hyperlipoproteinaemiákban
 - a./ domináló koleszterinemelkedés esetén statin adása javasolt, szükség esetén fibráttal kombinálva,
 - b./ dominálónan triglicerid emelkedés esetén fibrát adása, szükség esetén statinnal kombinálva;
- enyhe, közepes fokú hypertrigliceridaemia, ill. 0,9 mM alatti HDL esetén fibrát alkalmazása javasolt;
- súlyos (4,5 mM feletti) triglicerid érték esetén fibrát adása javasolt (4).

A fibrátok a lipidcsökkentő hatáson kívül fibrinogén szintet csökkentő hatással is rendelkeznek. Ilyen szempontból a bezafibrát és a fenofibrát különösen előnyös. Több közlemény számol be a fibrátok PAI-1 és VII. faktor szint csökkentő hatásáról (26). A fibrátok a peroxisoma proliferator activated (PPAR) sejtmag receptoron keresztül hatva transzkripcionális szinten képesek befolyásolni a szénhidrát- és zsírsavanyagcsereét. Ennek eredményeként:

1. fokozódik a lipolízis és a maradék partikulumok metabolizmusa, amely a lipoprotein lipáz, az apoAI és AII fokozott, míg az apoCIII csökkent expressziójával hozható összefüggésbe;
2. fokozódik a sejt zsírsav felvétele és annak acyl-CoA-vá történő alakulása, amely a zsírsav transzport protein (FAT) és az acyl-CoA szintetáz enzim aktivitásának fokozódásával függ össze;
3. a zsírsavak β-oxidációja fokozódik;
4. gátlódik a zsírsavak és triglicerid szintézise;
5. csökken a VLDL termelése.

A statinok a koleszterin és triglicerid szintek csökkentésén kívül az artériafal sejtjeinek osztódását szabályozó prenilált fehérjék képződésére is hatnak, így közvetlenül is gátolják az érfali simaizomsejt proliferációt és ezáltal az érlemezésedet (8, 29). Különösen megfigyelhető előnyös hatásuk a mikroalbuminuriával járó diabéteszes veseszövődmények esetén. Csökkentik, vagy képesek késleltetni a mikroalbuminuriát. Igen figyelemre méltó a Scandinavian Simvastatin Survival Study-ban résztvevő 202 cukorbeteg eredménye. Ennek alapján úgy tűnik, hogy a HMG-CoA reduktáz gátló simvastatin hatására létrejött koronária mortalitás és morbiditás kifejezettebben csökkent a diabéteszes populációban (27). Többben arra hívják fel a figyelt-

1. ábra: A hiperglikémia hatása cukorbetegségben az érfali struktúrára



met, hogy a lipidcsökkentő gyógyszerek mennyiségi lipidszint csökkentő hatása csak 35%-os, míg a lipoproteinek összetételének minőségi javítására, normalizálására gyakorolt hatás mintegy 65%-os. Ezzel magyarázható az, hogy viszonylag szerényebb koleszterin-, trigliceridszint-csökkentés mellett is jelentős kardiovaszkuláris rizikó csökkenés figyelhető meg. A hiperglikémia kialakulását megelőzően már jóval korábban elkezdődik az érkárosodás kialakulása 2-es típusú cukorbetegségben. Jelen ismereteink szerint a 2-es típusú diabetes mellitus olyan súlyos kardiovaszkuláris rizikót jelent, mint egy átvészelt miokardiális infarktus. Ezért a cukorbetegeket a kezelés megítélése szempontjából a posztinfarktusos szekunder prevencióban alkalmazott irányelvek szerint kell kezelni annak érdekében, hogy a kardiovaszkuláris szövődményeket jelentős mértékben csökkenteni tudjuk.

Pajzsmirigy betegségek

Hypothyreosisban hypercholesterinaemia és gyakran mérsékelt hypertrigliceridaemia, hyperthyreosisban a koleszterinszint csökkenése észlelhető. A lipoproteinek szintjének változása reverzibilis. Az LDL lebontása hypothyreosisban csökken, míg hyperthyreosisban nő (25). Csökkent pajzsmirigy működés esetén a VLDL, LDL és az IDL frakciók felszaporodása figyelhető meg, míg a HDL koleszterin szint kismértékben csökken. A közepes és szubklinikai hypothyreosis a koszorúér megbetegedés szempontjából fokozott veszélyt jelent és már ebben az állapotban is megfigyelhető a lipidszintek kedvezőtlen változása. Hypothyreosisban a lipoprotein lipáz, hepaticus lipáz és a LCAT aktivitása csökken (18). Ezért hypothyreosisban károsodik a trigliceridben gazdag lipoproteinek lebontása, amely a VLDL és az IDL felszaporodását eredményezi, valamint csökken az LDL lebontása a specifikus LDL receptorokon keresztül, ennek eredménye az LDL koncentráció növekedése. A pajzsmirigy funkciók jellemzésére használt laboratóriumi paraméterek közül a legszorosabb összefüggést a szabad T3 szint adja a plazmalipoprotein változással és az enzim aktivitásokkal, ugyanis leginkább a trijódthyrinin képes a pajzsmirigy hormonok biológiai hatásának kifejtésére. A primer és szekunder hypothyreosisnak a lipoprotein szintekre gyakorolt hatásában lényeges különbség nem észlelhető.

Alkoholfogyasztás

Az alkoholfogyasztás a fejlett nyugati országokban és hazánkban is igen sok embert érint. Egyes becslések szerint a teljes energiabevitel mintegy 5%-át adja, természetesen ebben jelentős egyéni különbségek találhatók. Epidemiológiai vizsgálatok az alkohol védő hatását írták le a kardiovaszkuláris betegségekkel szemben. Azokban az országokban, ahol a borfogyasztás aránylag gyakori (Franciaország, Olaszország), a kardiovaszkuláris megbetegedések prevalenciája alacsony, ugyanis mérsékelt mennyiségű alkohol bevitele emeli a védőhatású HDL koleszterin szintjét. Mind a HDL₂ és HDL₃ szintjének növekedése megfigyelhető, amely feltehetőleg a lipoprotein lipáz fokozott aktivitásával magyarázható a rendszeresen alkoholfogyasztó egyéneknél (19). Ezen kívül a borban található flavonoidok antioxidáns hatásuk révén is antiatherogének. Nagy mennyiségű, nagy kalóriaértékű alkohol bevitele fokozza a máj VLDL képzését és ezen keresztül a szérum triglicerid szint emelkedéséhez, gyakran IV. vagy V. típusú hiperlipoproteinémiához vezet. Ennek az a magyarázata, hogy az alkohol elsősorban a májban oxidálódik, emiatt felszaporodnak a

VLDL prekurzorai: a szabad zsírsavak, amelyek a triglicerid szintézis fokozódásához vezetnek.

Vesebetegségek

Az érlemeszesedés gyakorisága jelentősen nő a krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegekben. A vesebetegek életkilátásait – a terápiás lehetőségek bővülésével (hemodialízis, vesetranszplantáció) – gyakran nem is alapbetegségük, hanem az alapbetegség következtében kialakuló szövődményeik határozzák meg (21). Lindner és mtsai. követéses vizsgálataikban kimutatták, hogy a hemodialízis kezelésben részesülő vesebetegek 50%-a az érlemeszesedés következtében kialakult szövődmények miatt hal meg (21). Ritz és mtsai. 9-17-szer gyakrabban észleltek miokardiális infarktust a krónikus hemodialízis programban kezelt betegeknel, mint normál populációban (30).

Gyakran kimutatható krónikus hemodializált betegeknel hyperlipoproteinaemia, amely mérsékelt koleszterin és kifejezettebb triglicerid szint emelkedésben nyilvánul meg. Krónikus vesebetegekben megváltozhat a lipoprotein partikulumok összetétele. A nefrózis szindróma jellegzetes tünete a hypercholesterinaemia és -trigliceridaemia, amelyeknek hátterében a proteinuria hatására kialakult fehérjevesztés következtében létrejött kolloid ozmotikus nyomás csökkenése áll, amely a májban az apoB termelődését fokozza. Ehhez társul a HMG-CoA redukáz enzim aktivitásának fokozódása is. A nagyfokú proteinuria miatt megfigyelhető a lecitin-koleszterin-acil-transzferáz (LCAT) enzim vesén keresztül történő vesztese is (16). Egyéb krónikus vesebetegségben a triglicerid szintjének emelkedése figyelhető meg, amely részben a képzés fokozódásával, részben a csökkent lebontással magyarázható. A képzés fokozódásának hátterében a fokozott kalória bevitel, valamint a hiperinzulinémia áll. Mivel az inzulin eliminálásában a vesének jelentős szerepe van, a vese károsodásakor az inzulin szintje tartósan magas marad. A csökkent lebontás hátterében a trigliceridben dús partikulumok lebontásában kulcs szerepet játszó lipoprotein lipáz enzim aktivitásának csökkenése figyelhető meg. Az aktivitás csökkenésében szerepet játszhat a lipoprotein lipáz gátló apoCIII szintjének emelkedése, valamint a lipoprotein lipáz aktiváló apoCII apolipoprotein csökkenése. Ennek eredményeként VLDL és IDL felszaporodás figyelhető meg (1).

Krónikus veseelégtelenségben gyakran kialakul a szekunder hyperparathyreosis, amely szintén a lipoprotein lipáz aktivitását gátolja az inzulin-szokréciaóra gyakorolt gátló hatás révén. A mennyiségi változásokon kívül megfigyelhető a lipoprotein partikulumok minőségi módosulása, egyes lipoproteineken belül a triglicerid komponens felszaporodása. A HDL szint csökken: a HDL₂ csökkenése nagyobb mértékű, mint a HDL₃ csökkenése. A HDL szerkezetének megváltozása lassítja a VLDL → LDL átalakulás folyamatát. Krónikus veseelégtelenségben megfigyelhető a lipoprotein (a) koncentrációjának emelkedése is, amely különösen kifejezett akkor, ha mikro- vagy makroalbuminuria társul a veseelégtelenséghez. A krónikus vesebetegségben megfigyelhető az LDL és Lp (a) oxidációra való fokozott hajlama, amely a mezangiális sejtek károsításával a vesebetegség progresszióját segítheti elő (24). Az apoB, LDL és Lp (a) egyaránt képes kötődni a glomeruláris bazálmembrán glükóz aminoglikánjaihoz, a bazálmembránban LDL, ill. Lp (a) lerakódást eredményezve. A kötődés részben elektrosztatikus erők révén történhet, de kimutatták a glomeruláris bazálmembránban egy 130 kDa mólsúlyú részletet, amely szerkezeti hasonlóságot mutat az LDL receptorral.

Az apoB kötődése semlegesíti a glomeruláris bazálmembrán töltését és csökkenti a permeabilitás szelektivitását, ezáltal fokozva a fehérjevesztést. A dialízis mérsékelt hatással van a krónikus veseelégtelenségben észlelt lipid eltérésekre. Biokompatibilis dializáló membrán alkalmazása esetén a HDL szint nő, a trigliceridszint csökken, a lipoprotein lipáz aktivitása nő. Vesetranszplantáció után a cyclosporin és a szteroid alkalmazásának köszönhetően a koleszterinszint fokozatosan emelkedik az első 4-10 hónap között, majd a 12. és 36. hónap között csökken. A trigliceridszint az első hónapban csökken, majd 4-12. hónap között emelkedik, és éri el a maximumát, majd ezután csökken (15).

Májbetegségek

A májbetegségek különböző fajtái gyakran eredményeznek lipoprotein eltérést. Krónikus cholestasisban, primer cirrhosis biliarisban a hypercholesterinaemia jellemző és egy kóros lipoprotein partikulum, a lipoprotein-X jelenik meg, amely nagy, discus alakú és nem észterifikált koleszterinben gazdag. Ennek létrejöttében az játszik szerepet, hogy az epepangás miatt az epéből lecitin jut vissza a plazmába. Ez a koleszterinnel, apoC-vel és albuminnal kapcsolatba kerülve az LCAT enzim hatására Lp-X-é alakul (32). Súlyos akut hepatitiszben kóros lipoprotein összetétel figyelhető meg a plazmában, amely gyakran hipertrigliceridaemiát okoz, károsodik a LCAT és a hepatikus lipáz enzimek működése. Kifejezett májparenchyma károsodással járó betegségben – így májcirrózisban – csökken a VLDL képzését végző sejtek száma – így az endogén lipidszintézis –, amelyek eredménye a lipid szintek csökkenése (2. táblázat).

Gyógyszerek hatása a lipid anyagcserére

Ösztrogén

Terhességben mérsékelten emelkedik a koleszterin- és trigliceridszint, amely a szülést követően normalizálódik. Ezek elsősorban VLDL, LDL és HDL emelkedés formájában jelentkeznek, amely az ösztrogén megnövekedett szintjével magyarázható. Terhesség alatt jelentősen megnőhet a triglicerid szintje azokban, akikben a lipoprotein lipáz defektusa figyelhető meg. A 45 év alatti, orális fogamzásgátló kezelésben részesülő nőknél magasabb koleszterin és triglicerid értékeket találtak azokhoz képest, akik fogamzásgátló kezelésben nem részesültek az LRC Prevalence Study-ban (35). Elsősorban a VLDL és LDL koleszterin szintje emelkedett meg. 45 éves kor után ösztrogén kezelésben részesülőknél az ösztrogén hatására jelentős mértékben csökken a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás, amely az ösztrogén alábbi anyagcsere hatásaival magyarázható.

2. táblázat: Szekunder hyperlipidaemiák összefoglalása

	Koleszterin	Triglicerid	HDL
2-es típusú cukorbetegség		↑	↓
1-es típusú cukorbetegség		↑	↓
Hypothyreosis	↑		
Elhízás	↑	↑	
Jelentős alkoholfogyasztás		↑	
Krónikus veseelégtelenség	↑	↑	
Nefrózis szindróma	↑	↑	
Cholestasis	↑		
Köszvény		↑	
Immunglobulin felszaporodás	↑	↑	
Terhesség		↑	

Ösztrogén hatására a specifikus LDL receptor aktivitása nő. Az LDL koleszterin szint csökken (a nagy méretű LDL₁ csökkenése és a kicsi sűrű LDL₃ partikulum arányának növekedése figyelhető meg, azonban a változatlan LDL₂ képviseli a fő tömegét az LDL-nek), a HDL szintje emelkedik, közel 50%-kal csökken a lipoprotein (a) szintje (7). Az ösztrogén in vitro és in vivo alkalmazása során gátolja az LDL oxidációját. Az ösztrogén lipidekre kifejtett hatása függ az alkalmazás módjától. A per os alkalmazás során az ösztrogén májon keresztül történő metabolizmusa nagy szereppel bír a lipidszint-változásokat illetően. A transzdermális alkalmazás során észlelt LDL és HDL szintek változásai mérsékeltebbek. Ezen jótékony hatások mellett meg kell említeni azt is, hogy néha az ösztrogén kezelés mellett jelentős hipertrigliceridémia figyelhető meg, amely akut hasnyálmirigy-gyulladást válthat ki. Ez az ösztrogén VLDL szintézist fokozó hatásával, valamint a lipolízist gátló hatásával magyarázható. A fogamzásgátlók progeszteron komponensének hatása függ attól, hogy milyen fajtája van jelen a fogamzásgátlóban. Norethisteron vagy levonorgestrel csökkenti, míg a desogestrel nem változtatja meg a HDL₂ koleszterinszintet (3. táblázat).

Béta-receptor blokkolók

A béta-receptor blokkolók tartós alkalmazása a triglicerid szintet 15-30%-kal emeli, míg a HDL koleszterin szintet 6-8%-kal csökkenti (5). Nincs lényeges különbség a kardioszelektív (pl. atenolol, metoprolol) és a nem kardioszelektív (pl. propranolol) béta-receptor blokkolók között. A nagy intrinzik szimpatomimetikus aktivitással (ISA) rendelkező pindolol (Visken) lipidszintekre gyakorolt hatása elhanyagolható. A béta-blokkolók a zsírszövetekben gátolják az adenil-cikláz és ezen keresztül a lipoprotein lipáz akti-

3. táblázat: Gyógyszerszedés hatása a lipidszintekre (*részletes magyarázatot lásd a szövegben)

Gyógyszer	Koleszterin	Triglicerid	LDL-C	HDL-C	ApoA-1	ApoB
Retinoid	↑ 25%	↑ 100%	↑ 35%	↓ 35%	→	↑ 35%
Cyclosporin	↑ 40%	↑ 160%	↑ 60%	↓ 15%	↓ 15%	↑ 80%
Phenytoin	↑→	→	↓ 20%	↑ 30%	↑ 10%	↑ 15%
Phenobarbitone		→	↑ 20%	↑ 40%	↑ 10%	↑ 15%
Carbamazepine	↑ 0-15%	↑ 15%	↑ 15%	↑ 15%	↑ 10%	↑→
Válproate	↓ 10%	→	↓ 15%	→	→	→
Heparin		↓ 35%				
β-receptor izgatók	→		→	→	↑ 10%	
Ösztrogén	*	↑	↑	↓	↑	↓
Progeszteron	*	↑→	↑→	↓	↓	
Kortikoszteroid	↑	↑	↑	↑		

vitását, amelynek következményeként a triglicerid lebontása csökken.

Diuretikumok

Több tanulmány szerint a triglicerid- és koleszterinszint emelkedett azokban az esetekben, amikor nagy dózisban alkalmazták a diuretikumot és a lipidszint növekedése kifejezettebb volt a feketékben, mint a fehérekben. A diuretikum lipidekre kifejtett hatása férfiakban kifejezettebb volt, mint nőkben. Ha a thiazid diuretikumot kis dózisban alkalmazzák, minimális, nem szignifikáns hatás figyelhető meg (23). A thiazid alkalmazásakor gyakran észlelhető átmeneti koleszterin és trigliceridszint emelkedés az első évben, majd ezt követően a kiindulási értékre vagy az alá csökken a koleszterin és a triglicerid szintje. Elsősorban a VLDL és a LDL szint emelkedik. A HDL változatlan a thiazid alkalmazása során. Diabetes mellitusban szenvedő egyéneknél alkalmazott thiazid diuretikum a HDL-t kismértékben emelte. A lipid szintekre kifejtett hatás a glukóz tolerancia romlásával és a kísérő húgysavszint emelkedéssel függhet össze. A lipidszintekre kifejtett hatás elhízott férfiakban és menopausában levő nőkben a legkifejezettebb (10).

Kortikoszteroidok

Fokozzák a máj VLDL képzését és a zsírszöveti hormonszenzitív lipáz aktivitását. Ennek hátterében a glükokortikoidok inzulinszekréciót fokozó hatása révén kialakuló hiperinzulinizmus állhat, amely fokozza a perifériás zsírszövetben a trigliceridek lebontását, és az ezekből felszabaduló zsírsavak túlkínálata a májban a VLDL-szintézis fokozódásához vezet (34). Ennek eredményeként triglicerid felszaporodás és a HDL szintjének csökkenése figyelhető meg. A kortikoszteroidok lipid szintekre gyakorolt hatása függ az alkalmazott dózistól. Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy ha az orálisan alkalmazott Prednisolon napi dózisa 10 mg vagy kevesebb volt, akkor a szérum teljes koleszterin szintje szignifikánsan nem változott.

Cyclosporin

A szervtranszplantáltaknál alkalmazott cyclosporin emeli a koleszterin- és trigliceridszintet (28). A koleszterinszintre kifejtett hatása azzal magyarázható, hogy erősen lipofil anyag lévén kötődik a lipoprotein partikulumokhoz, így az LDL-hez és lassítja annak lebontását. A másik, lipidekre kifejtett kedvezőtlen hatása abban nyilvánul meg, hogy gátolja a májban a koleszterin epesavvá történő átalakulását azáltal, hogy a fenti folyamatban jelentős szereppel bíró 7 α -hidroxiláz enzim működését blokkolja.

Irodalom: 1. Attman P. O., Alaupovic P.: Lipid abnormalities in chronic renal insufficiency. Kidney Int. 39 (suppl 31), 16-23, 1991. – 2. Beregi E.: Immunopathological study of renal changes of diabetic individuals. Internat. Urol. Nephrol. 5, 179-186, 1973. – 3. Betteridge D. J., Morrell J. M.: Lipids and coronary heart disease, Chapman, London, 1998. – 4. Betteridge D. J.: Diabetic dyslipidemia: treatment implications. J. Intern. Med. 236 (suppl. 1), 736-747, 1994. – 5. Boquist S. és mtsai.: Effects of a cardioselective beta-blocker on postprandial triglyceride-rich lipoproteins, low density lipoprotein particle size and glucose-insulin homeostasis in middle aged men with modestly increased cardiovascular risk. Atherosclerosis 137, 391-400, 1998. – 6. Bryfogle J. W., Bradley R. F.: The vascular complications of diabetes mellitus a clinical study. Diab. 6, 159-167, 1957. – 7. Campos H. és mtsai.: Differential effects of estrogen on low-density lipoprotein subclasses in healthy postmenopausal women. Metabolism 42, 1153-1158,

1993. – 8. Corsini A. és mtsai.: Direct effects of statins on the vascular wall. J. Cardiovasc. Pharmacol. 31, 773-778, 1998. – 9. DeFronzo R. A., Ferrannini E.: Insulin resistance. Diabetes Care 14, 173-194, 1991. – 10. Durrington P. M.: Hyperlipidaemia: Diagnosis and management (2nd ed.), Butterworth Heinemann, Oxford, 1995. – 11. American Diabetes Association: Management of dyslipidemia in adults with diabetes. Diabetes Care 21, 536-539, 1998. – 12. Fövényi J.: Diabetic dyslipidaemiák. TAD 3, 3-6, 1996. – 13. Harris M. és mtsai.: Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in US population age 20-74 yr. Diab. 36, 523-534, 1987. – 14. Hunt J. V és mtsai.: Auto-oxidative glycolysation and possible involvement of peroxides and free radicals in LDL modification by glucose. Diab. 39, 1420-1424, 1990. – 15. Kasiske B. L., Umen A. J.: Persistent hyperlipidemia in renal transplant patients. Medicine 66, 309-316, 1987. – 16. Kaysen G. A.: Hyperlipidemia of the nephrotic syndrome. Kidney Int. 39 (suppl. 31), 8-15, 1991. – 17. Laakso M., Pyörälä L.: Age of onset and type of diabetes. Diabetes Care 8, 114-117, 1985. – 18. Lam K., Chan M., Yeung R. T.: High-density lipoprotein cholesterol, hepatic lipase and lipoprotein lipase activities in thyroid dysfunction – effects of treatment. Quart. J. Med. 229, 513-517, 1986. – 19. Lecomte E. és mtsai.: Changes in serum apolipoprotein and lipoprotein profile induced by chronic alcohol consumption and withdrawal: determinant effect on heart disease? Clin. Chem. 42, 1666-1675, 1996. – 20. Lewis B., Mancini M., Mattock M.: Plasma triglyceride and fatty acid metabolism in diabetes mellitus. Eur. J. Clin. Invest. 2, 445-448, 1972. – 21. Lindner A. és mtsai.: Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. N. Eng. J. Med. 290, 697-701, 1974. – 22. Lyons T. J.: Lipoprotein glycation and its metabolic consequences. Diabetes 41 (suppl. 2), 67-73, 1992. – 23. McKenney J. L. és mtsai.: The effect of low-dose hydrochlorothiazide on blood pressure, serum potassium and lipoproteins. Pharmacotherapy 6, 79-184, 1986. – 24. Moorhead J. F.: Lipids and progressive kidney disease. Kidney Int. 39 (suppl. 31), 35-40, 1991. – 25. Nikkila E. A., Kekki M.: Plasma triglyceride metabolism in thyroid disease. J. Clin. Invest. 51, 2103-2112, 1972. – 26. Niort G. és mtsai.: The use of bezafibrate in the reduction of lipid and pro-thrombotic cardiovascular risk factors in non-insulin dependent diabetes mellitus. Diab. Nutr. Metab. 8, 226-233, 1995. – 27. Pyörälä K. és mtsai.: Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. Diabetes Care 20, 614-620, 1997. – 28. Raine A. és mtsai.: Adverse effects of cyclosporin on plasma cholesterol in renal transplant recipients. Nephrol. Dial. Transplant. 3, 458-463, 1988. – 29. Raiteri M. és mtsai.: Pharmacological control of the mevalonate pathway: effect on arterial smooth muscle cell proliferation. J. Pharmacol. Exp. Ther. 281, 1144-1153, 1997. – 30. Ritz E. és mtsai.: Should hyperlipemia of renal failure be treated? Kidney Int. 28 (suppl. 17), 84-87, 1985. – 31. Romics L., Pados Gy.: Zsírsanyagcsere-zavarok klinikai jelentősége és kezelése, Medintel, Budapest, 1995. – 32. Soros P. és mtsai.: Lipoprotein X in patients with cirrhosis: its relationship to cholestasis and hypercholesterolemia. Hepatology 28, 1199-1205, 1998. – 33. Steinberg D., Parthasarathy S., Carew T. E.: Beyond cholesterol: modifications of low density lipoprotein that increase its atherogenicity. N. Engl. J. Med. 320, 915-924, 1989. – 34. Taskinen M-R. és mtsai.: Plasma lipoproteins, lipolytic enzymes, and VLDL triglyceride turnover in Cushing's syndrome. J. Clin. Endoc. Metab. 57, 619-624, 1983. – 35. Wolfe B., Huff M.: Effects of combined estrogen and progesterin administration on plasma lipoprotein metabolism in postmenopausal women. J. Clin. Invest. 83, 40-45, 1989.