

KASSAI ANDREA DR., HOSSEIN ZANIR MIRDAMADI DR., SERES ILDIKÓ DR.,
KALMÁR TÍMEA DR., PARAGH GYÖRGY DR.

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, I. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere-betegségek Tanszék, Debrecen

AZ ATORVASTATIN KEZELÉS HATÁSA A LECITIN-KOLESZTERIN-ACIL-TRANSZFERÁZRA ÉS KOLESZTERIN-ÉSZTER-TRANSZFER-PROTEINRE

TANULMÁNYUNK CÉLJA AZ VOLT, HOGY VIZSGÁLJUK AZ ATORVASTATIN HATÁSÁT A LIPIDPARAMÉTEREKRE, KÜLÖNÖS TEKINTETTEL A HDL-RE ÉS ANNAK REMODELLINGJÉT BEFOLYÁSOLÓ ENZIMEKRE LECITIN-KOLESZTERIN-ACIL-TRANSZFERÁZRA (LCAT) ÉS KOLESZTERIN-ÉSZTER-TRANSZFER-PROTEINRE (CETP), ILLETVE UTÓBBIK HATÁSÁT A HDL-HEZ KÖTÖTT ANTIOXIDÁNS ENZIM, A PARAOXONÁZ (PON) AKTIVITÁSÁRA. A VIZSGÁLATBA 33 IIa/IIb TÍPUSÚ PRIMER HYPERLIPOPROTEINAEMIÁS BETEGET VONTUNK BE. A BETEGEK 3 HÓNAPIG NAPI 20 MG ATORVASTATINT KAPTAK. A SZÉRUM PON-AKTIVITÁST SPEKTROFOTOMETRIÁSAN MÉRÜK. AZ OXIDÁLT LDL (oxLDL) MEGHATÁROZÁST SZENDVICS ELISA-VAL VÉGEZTÜK. AZ LCAT-AKTIVITÁST A KOLESZTERIN ÉSZTERIFIKÁCIÓJÁNAK KEZDETI SEBESSÉGÉNEK MÉRÉSÉVEL HATÁROZTUK MEG. A CETP-AKTIVITÁS MEGHATÁROZÁSA FLUORESCENS DONOR SEGÍTSÉGÉVEL TÖRTÉNT. A KEZELÉS ELŐTTI ÉS UTÁNI ÉRTÉKEK STATISZTIKAI ANALÍZISÉT PÁROSÍTOTT T-PRÓBÁVAL VÉGEZTÜK. EREDMÉNYEINK AZT MUTATTÁK, HOGY AZ ATORVASTATIN KEZELÉS SZIGNIFIKÁNSAN CSÖKKENTETTE A BETEGEK KOLESZTERIN, TRIGLICERID, LDL-C- ÉS APO-B-SZINTJÉT ($p < 0,0001$), MÍG NEM BEFOLYÁSOLTA A HDL-C ÉS APO-AI-SZINTEKET. A SZÉRUM PON- ($p < 0,001$), PON/HDL- ÉS LCAT-AKTIVITÁSA ($p < 0,05$) SZIGNIFIKÁNSAN EMELKEDETT, MÍG AZ oxLDL- ($p < 0,0001$) ÉS CETP-AKTIVITÁS SZIGNIFIKÁNSAN CSÖKKENT ($p < 0,00001$). AZ ATORVASTATIN A HDL-REMODELLINGBEN SZEREPLŐ ENZIMEK AKTIVITÁSÁNAK MÓDOSÍTÁSÁVAL BEFOLYÁSOLHATJA ANNAK ÖSSZETÉTELÉT, ÉS EZEN KERESZTÜL FOKOZHATJA A HDL-HEZ KÖTÖTT ANTIOXIDÁNS PARAOXONÁZ AKTIVITÁSÁT, HOZZÁJÁRULVA AZ ATEROSZKLERÓZIS PROGRESSZIÓJÁNAK GÁT-LÁSÁHOZ.

KULCSSZAVAK: ATORVASTATIN, HDL, LCAT, CETP, PARAOXANÁZ

THE EFFECT OF ATORVASTATIN THERAPY ON LECITHIN CHOLESTEROL ACYLTRANSFERASE (LCAT) AND CHOLESTERYL ESTER TRANSFER PROTEIN (CETP) THAT EXERT HDL REMODELING. ATORVASTATIN IS ONE OF THE MOST EFFECTIVE AVAILABLE STATINS IN REDUCING THE PLASMA CHOLESTEROL. THE AIM OF OUR STUDY WAS TO EXAMINE THE INFLUENCE OF ATORVASTATIN ON LIPID PARAMETERS, PARTICULARLY ON HDL AND THE ENZYMES EXERTING ITS REMODELING (LCAT AND CETP) AND THESE EFFECTS ON THE ACTIVITY OF THE HDL-ASSOCIATED ANTIOXIDANT ENZYME, PARAOXONASE (PON). 33 PATIENTS WITH TYPE IIa AND IIb PRIMARY HYPERLIPOPROTEINEMIA WERE ENROLLED IN THIS STUDY. THE PATIENTS RECEIVED 20 MG ATORVASTATIN DAILY FOR 3 MONTHS. WE MEASURED THE SERUM PON ACTIVITY SPECTROPHOTOMETRICALLY. THE oxLDL WAS QUANTIFIED BY SANDWICH ELISA. WE DETERMINED THE LCAT ACTIVITY BY MEASURING THE INITIAL SPEED OF CHOLESTEROL ESTERIFICATION. WE DETERMINED THE CETP ACTIVITY BY USING A FLUORESCENT DONOR. THE DATA WERE STATISTICALLY ANALYSED BY PAIRED STUDENT'S T-TEST. OUR RESULTS INDICATE THAT ATORVASTATIN THERAPY SIGNIFICANTLY REDUCED THE LEVEL OF CHOLESTEROL, TRIGLYCERIDE, LDL-C AND APO-B ($p < 0.0001$), WHILE IT DIDN'T INFLUENCE THE LEVEL OF HDL-C AND APO AI. WE DETECTED SIGNIFICANT INCREASE IN THE SERUM PON/HDL RATIO ($p < 0.01$), IN THE SPECIFIC ACTIVITY OF PON ($p < 0.01$), IN THE ACTIVITY OF PON ($p < 0.001$) AND LCAT ($p < 0.05$), RESPECTIVELY, WHEREAS THE oxLDL ($p < 0.0001$) AND CETP ($p < 0.00001$) ACTIVITY WERE SIGNIFICANTLY DECREASED. ALTERING THE ACTIVITY OF THE ENZYMES OF THE HDL REMODELLING, ATORVASTATIN MAY INFLUENCE THE COMPOSITION OF HDL AND SO IT MAY INCREASE THE ACTIVITY OF THE HDL-ASSOCIATED, ANTIOXIDANT PARAOXONASE, CONTRIBUTING TO THE PREVENTION OF THE PROGRESSION OF ATHEROSCLEROSIS.

KEYWORDS: ATORVASTATIN, HDL, LCAT, CETP, PARAOXANASE

Az utóbbi évtized vizsgálatai hívták fel a figyelmet arra, hogy a lipidfrakciók közül a HDL képes gátolni az ateroszklerózis kialakulását. A HDL ezen hatását három úton képes kifejteni: a reverz koleszterintranszport révén, a direkt endothelhatással és az antioxidáns hatáson keresztül. A reverz koleszterintranszport folyamatában foglal helyet a HDL remodelling, és annak két kulcsenzime: az LCAT és a CETP. Mindkét enzim a HDL remodelling során a HDL összetételének módosításán keresztül befolyásolja a HDL szintjét és működését. Jelenleg még nem tisztázott egyértelműen a CETP ateroszklerózisban játszott szerepe. Elméletben, a CETP lehet anti- és proaterogén, attól függően, hogy a HDL melyik funkciója domináns (1).

Az LCAT megítélése az ateroszklerózis kialakulásában játszott szerepét illetően egyértelműbb, mint a CETP-é. Az LCAT defektusa csökkent HDL-koncentrációval (2) és korai ateroszklerózissal jár (2, 3).

A HDL antioxidáns hatása a rajta lévő számos molekula működésének köszönhető. Ezek közé tartozik a para-oxonáz. A PON antioxidáns hatását úgy fejt ki, hogy hidrolizálja az LDL-en lévő oxidált foszfolipideket (4, 5), valamint védi az LDL-t és a HDL-t az oxidációtól (6). Ennek jelentőségét az adja, hogy az oxidált LDL (oxLDL) indítja el az ateroszklerózis kialakulásának kezdeti lépéseit (7, 8).

A statinok a plazma legerélyesebb koleszterin- és LDL-koleszterinszint csökkentői (9). Az atorvastatin egy új, szintetikus statin, amely igen hatékonyan, dózistól függően csökkenti a plazma LDL-koleszterin szintjét primer hypercholesterinaemiás betegeken (10). Jones és *mtsai.* vizsgálatai szerint a plazmatrigliceridet is jelentősen csökkenti mind primer hypertrigliceridaemiás, mind primer hypercholesterinaemiás betegeken (11). Mohammadi és *mtsai.* kimutatták azt, hogy az atorvastatin csökkenti a keringő apo-B₁₀₀-at tartalmazó részecskék szintjét (12). Guerin és *mtsai.* arra hívták fel a figyelmet, hogy az atorvastatin csökkenti a CETP által katalizált koleszterintranszportot (13). A simvastatin/atorvastatin összehasonlító tanulmány azt mutatta, hogy az atorvastatin dózisének emelése dóziszfüggő összkoleszterin és LDL-koleszterin csökkenést hozott létre, míg a HDL-szint emelkedésének mértéke a

dózis fokozásával csökkent, sőt a HDL fő apolipoproteinje, az apo-AI-szintje csökkent 80 mg atorvastatin alkalmazásakor (14).

Más tanulmányok nem erősítették meg ezt a megfigyelést, de továbbra is kérdéses az atorvastatin HDL-re gyakorolt hatása. Mivel 20 mg atorvastatin alkalmazása mellett a betegek jelentős részénél elérhető a terápiás LDL-koleszterinszint, amely a lipidcsökkentő kezelés elsődleges célja, kíváncsiak voltunk arra, hogy a fenti atorvastatin dózis mellett hogyan alakul a HDL-szint. A HDL működését és mennyiségét jelentős mértékben meghatározzák a HDL-hez kötődő enzimek és fehérjék, ezért a HDL fő apolipoproteinjén, az apo-AI-n kívül megvizsgáltuk azt, hogy a HDL remodellingjében szerepet játszó LCAT és CETP aktivitása hogyan változik 20 mg atorvastatin alkalmazása mellett. Ezen kívül azt is vizsgáltuk, hogy ezen enzimek működése és az atorvastatin hatására kialakult HDL-szintek között milyen kapcsolat van.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

BETEGEK

Az atorvastatin kezelés hatását 33 II/a és II/b típusú primer hyperlipoproteinæmiában szenvedő betegen vizsgáltuk. A betegek között 17 férfi és 16 nő szerepelt (az átlagéletkor: $62,9 \pm 5,55$ év, testtömeg-index: $26,9 \pm 2,86$ kg/m²). A betegek hat hétfőig tartó gyógyszer-kiürítő periódust követően kerültek a vizsgálatba bevonásra. Ez alatt az NCEP Step1-es diétáját kellett tartaniuk, amely szerint a napi koleszterinbevitelnek 300 mg-nál kevesebbnek kell lennie, a zsíradékból származó energia a napi kalóriabevitel 30%-át nem haladhatja meg, és ennek <10%-a lehet telített zsír. Ezt követően 3 hónapig napi 20 mg atorvastatin kezelésben részesültek a betegek a standard diéta mellett.

A betegek más gyógyszeres kezelésben nem részesültek, és nem volt más definítív betegségük. A betegek vizsgálatba történő beválasztásakor kizáró kritérium volt: a diabetes mellitus, a hipertenzió, miokardiális infarktus, májbetegség, az epekövesség, dohányzás, alkoholizmus, antikoaguláns vagy kortikoszteroid vagy korábbi lipidcsökkentő kezelés, malignus alapbetegség, mikroalbuminuria, terhesség, szoptatás

és 130 µmol/l feletti szérumszint.

A vizsgálatot a DEOEC Etikai Bizottsága engedélyezte, a betegek felvilágosítás után írásos beleegyezésüket adták a vizsgálatba.

LIPIDEK MEGHATÁROZÁSA

A vérminták (5 ml vénás vér) levétele legalább 12 óra éhezés után történt. Az alacsony fordulatszámú centrifugálással nyert szérumszint a mérésig -20°C-on volt tárolva. A kezelés megkezdése előtt, illetve a 3 hónapos kezelést követően végeztük a koleszterin, triglicerid, HDL-koleszterin, LDL-koleszterin, apo-AI, apo-B₁₀₀, Lp(a), para-oxonáz-, CETP-, LCAT-aktivitás és oxidált LDL meghatározását.

Az LDL-koleszterin értékét a Friedewald-egyenlet segítségével, indirekt módon határoztuk meg (4,5 mmol/l trigliceridszint alatt). Az apolipoproteinek vizsgálatát immun-nefelometriás módszerrel történt (Orion Diagnostica kit).

OXLDL-SZINT MEGHATÁROZÁSA

Az oxLDL-t szendvics ELISA-módszerrel mértük. A mérés során az oxLDL ellenes antitestet határoztuk meg Wak-Chem-Med (Berlin, Németország) kital. A plazmában lévő oxLDL az inkubáció során reagál az egérben termeltetett, monoklonális, oxLDL ellenes antitesttel. A nem reaktív plazmakomponensek eltávolítása után a szilárd fázishoz kötött oxLDL-t peroxidázzal konjugált, apolipoprotein-B ellenes antitest ismeri fel. A kötött konjugátumot tetrametil benzidin reakcióval detektáljuk, és spektrofotometriásan mérjük.

LCAT-AKTIVITÁS MÉRÉSE

Az LCAT-aktivitást a plazmakoleszterin észterifikációjának kezdeti sebességének mérésével, fotometriásan határoztuk meg. A mérés 25°C-on és 546 nm-en történt. A reakció során a lecitinből és a koleszterinből LCAT hatására lizolecitin és koleszterilészter képződik.

CETP-SZINT MÉRÉSE

A CETP-aktivitást fluorimetriásan mértünk. A méréshez használt puffert 150 mM NaCl, 10 mM Tris és 2 mM EDTA felhasználásával állítottuk össze,

a pH-ját 7,4-re állítottuk be. 6 μ l plazmát 20 μ l donor és akceptor eleggyel és 1000 μ l pufferrel kevertünk össze. A CETP által mediált koleszterinészter transzfert a donorról az akceptor molekulára a fluoreszcens koleszterinlinoleát fluoreszcencia növekedéséből határoztuk meg Hitachi F-4500 Fluorescence Spectrophotometer segítségével. Az excitáció 465 nm-en, az emisszió 535 nm-en történt.

PARAOXONÁZ AKTIVITÁS MÉRÉSE

A szérumban paraoxonáz aktivitás meghatározása spektrofotometrián történő paraoxon szubsztát (O,O-dietil-O-p-nitrofenilfoszfát; Sigma) felhasználásával. A méréshez 50 mikroliter szérumban 1 ml Tris/HCL puffert (100 mM, pH 8,0) adtunk, amely 2 mM CaCl_2 -t és 5,5 mM paraoxont tartalmazott. A paraoxonáz hatására paraoxonból képződő 4-nitrofenol keletkezésének sebességét 412 nm-en és 25°C-on határoztuk meg Hewlett-Packard 8453 UV-Visible spektrofotométerrel. Az enzimaktivitást a moláris extinkciós együtthatóval (17100 M⁻¹ cm⁻¹) segítségével számoltuk ki. A paraoxonáz aktivitás 1 unitja megfelel percenként 1 nmol 4-nitrofenol keletkezésének.

STATISZTIKAI ANALÍZIS

A statisztikai analízishez a SAS for Windows 6.11 számítógépes programot használtuk. Eredményeink bemutatásához leíró analízist (átlag $\pm$ standard deviáció), értékeléséhez pedig párosított t-próbát használtunk. A $p < 0,05$ valószínűséget tekintettük a szignifikancia szintjének.

EREDMÉNYEK

Eredményeink szerint az atorvastatin kedvező hatást fejtett ki a lipidparaméterekre. A kiindulási értékhez viszonyítva az atorvastatin a szérumban koleszterin ($6,68 \pm 0,61$ -ről $4,57 \pm 0,78$ mmol/l-re; $p < 0,0001$) és triglicerid ($1,75 \pm 0,77$ -ről $1,20 \pm 0,31$ mmol/l-re; $p < 0,0001$) szintjét szignifikánsan csökkentette (1. táblázat). Emellett szignifikáns csökkenést találtunk az LDL-koleszterin ($4,39 \pm 0,50$ -ről $2,65 \pm 0,54$ mmol/l-re; $p < 0,0001$) és az LDL fő apolipoproteinje, az apo-B₁₀₀ ($1,40 \pm 0,24$ -ről $0,88 \pm 0,16$ g/l-

1. TÁBLAZAT: A LIPIDPARAMÉTEREK VÁLTOZÁSA ATORVASTATIN KEZELÉS HATÁSÁRA

	KEZELÉS ELŐTT	KEZELÉS UTÁN	P
KOLESZTERIN (MMOL/L)	$6,68 \pm 0,61$	$4,57 \pm 0,78$	$p < 0,0001$
TRIGLICERID (MMOL/L)	$1,75 \pm 0,77$	$1,20 \pm 0,31$	$p < 0,0001$
LDL-KOLESZTERIN (MMOL/L)	$4,39 \pm 0,50$	$2,65 \pm 0,54$	$p < 0,0001$
HDL-KOLESZTERIN (MMOL/L)	$1,49 \pm 0,29$	$1,43 \pm 0,31$	NS
APO-AI (G/L)	$1,649 \pm 0,4$	$1,647 \pm 0,21$	NS
APO-B ₁₀₀ (G/L)	$1,0 \pm 0,4$	$0,88 \pm 0,16$	$p < 0,0001$
oxLDL (U/L)	$60,49 \pm 15,94$	$32,65 \pm 9,43$	$p < 0,0001$

re; $p < 0,0001$) szintjében is. Az NCEP-ATP-III által ajánlott LDL-célértéket a betegek 92%-a érte el.

A kezelés a HDL-koleszterin ($1,49 \pm 0,29$ -ről $1,43 \pm 0,31$ mmol/l-re) és az apo-AI ($1,649 \pm 0,24$ -ről $1,647 \pm 0,21$ g/l-re) szintjét szignifikánsan nem változtatta meg (1. táblázat).

Az oxidált LDL változását is vizsgáltuk a kezelést követően, és szignifikáns csökkenést találtunk ($60,49 \pm 15,94$ -ről $32,65 \pm 9,43$ U/l-re; $p < 0,0001$).

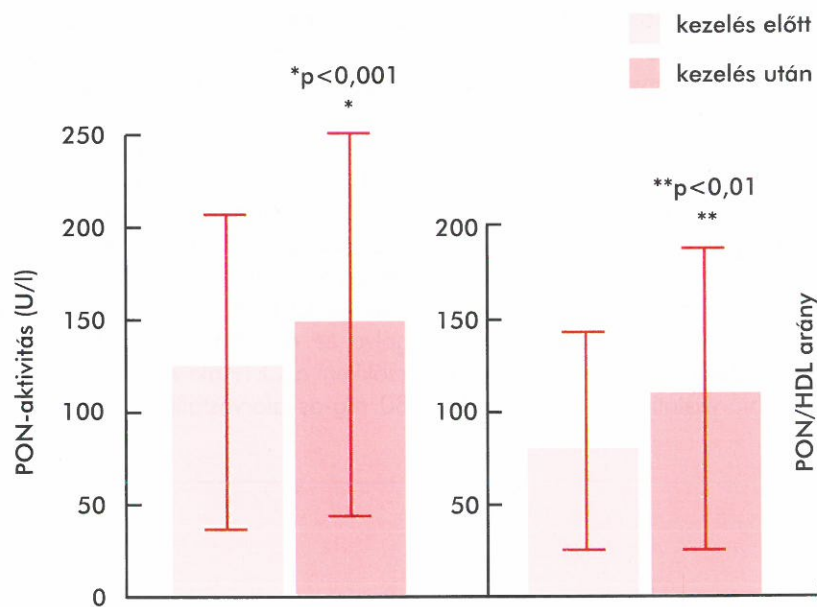
Az atorvastatin kezelés kedvezően hatott a HDL-hez kötött paraoxonáz aktivitására is, ami szignifikánsan emelkedett ($120,43 \pm 84,12$ -ről $145,93 \pm 102,26$ U/l-re; $p < 0,001$). Kíváncsiak voltunk arra is, hogy ennek megfelelően hogyan módosult a PON/HDL arány, és azt találtuk, hogy szignifikánsan emelkedett ($84 \pm 57,9$ -ről $109,83 \pm 80,43$ -ra; $p < 0,01$) (1. ábra). A tanulmányunk célját képezte még a HDL-remodelling két kulcsenzimének aktivitás változásának vizsgálata is. Az atorvastatin kezelés hatására az LCAT-

aktivitás szignifikáns növekedést ($36,78 \pm 18,31$ -ről $44,76 \pm 17,43$ nmol/ml/h-ra; $p < 0,05$), míg a CETP-aktivitás ($151,29 \pm 11,35$ -ről $143,59 \pm 9,40$ pmol/ml/h-ra; $p < 0,00001$) szignifikáns csökkenést mutatott (2. ábra).

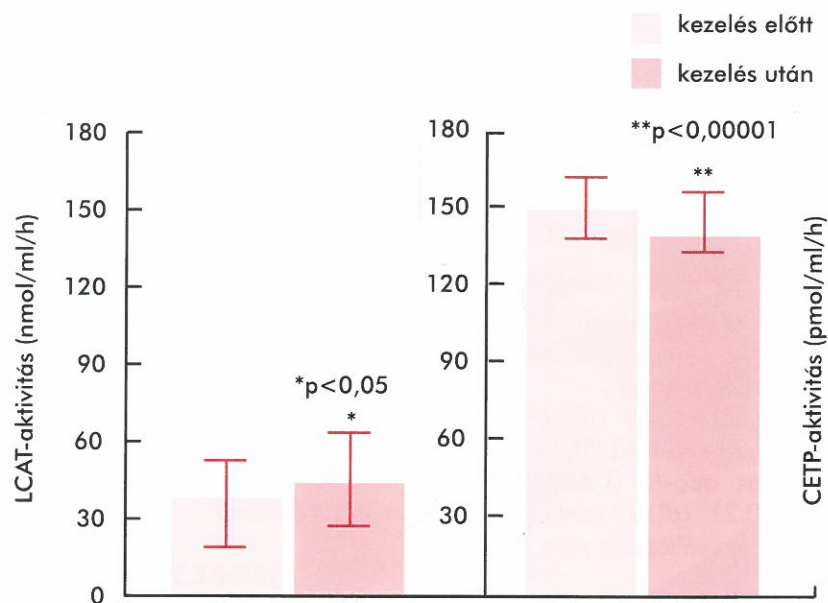
MEGBESZÉLÉS

A korábbi primer prevenciós tanulmányok közül először a Helsinki Heart Study hívta fel a figyelmet arra, hogy a HDL-szint 15%-os növekedése jelentős szereppel bírhat a kardiovaszkuláris események csökkenésében (15). Ezt követően több tanulmány metaanalízise alapján azt mutatták ki, hogy 1%-os HDL-emelkedés nőknél 3%-kal, férfiaknál 2%-kal csökkenti a kardiovaszkuláris események rizikóját (16). Rubins és mtsai. közel normális kiindulású koleszterinszinttel és alacsony HDL-szinttel rendelkező koszorúérbetegeknek azt találták, hogy a gemfibrozil kezelés hatására az LDL-koleszterinszint nem változott, míg a HDL-koleszterin

1. ÁBRA: AZ ATORVASTATIN KEZELÉS HATÁSA A PARAOXONÁZ AKTIVITÁSRA ÉS A PON/HDL-ARÁNYRA



2. ÁBRA: AZ ATORVASTATIN KEZELÉS HATÁSA A HDL-REMODELLING KÉT KULCSENZIMÉNEK, AZ LCAT-NAK ÉS A CETP-NEK AKTIVITÁSÁRA



sztintje 6%-kal nőtt, és ez jelentős mértékben hozzájárult a 22%-os nemhalálos infarktus és iszkémiás halálozás csökkenéséhez (17).

Ezek a tanulmányok azt bizonyították, hogy mind a primer, mind a szekunder prevencióban a HDL-szint emelkedése a klinikai végpontokat kedvezően befolyásolja. Az iszkémiás szívbetegségben szenvedő betegek 25%-ának a fő lipidabnormalitása az alacsony HDL-szint. A betegek másik 40%-ánál közel normális LDL-szint mellett észlelhető az alacsony HDL. Ez is azt mutatja, hogy a lipidcsökkentők alkalmazásánál az összkoleszterin és az LDL-koleszterin-csökkentő hatáson kívül figyelembe kell venni azok HDL-re gyakorolt hatását is.

A simvastatin/atorvastatin összehasonlító tanulmány arra hívta fel a figyelmet, hogy az atorvastatin maximális dózisának (80 mg) alkalmazása a HDL-t emelő hatás csökkenéséhez vezet, sőt az apo-AI-et csökkenti (14).

A GREACE-tanulmányban 24 mg átlagos atorvastatin dózist alkalmaztak az LDL-koleszterin célértékek eléréséhez (18). 20 mg atorvastatin alkalmazása mellett a betegek 82%-a elérte az LDL-koleszterin célértéket. Ez is azt mutatja, hogy az atorvastatin 20 mg-os dózis-

ban történő alkalmazása a primer és a szekunder prevencióban elégséges lehet a betegek jelentős részénél a terápiás célértékek eléréséhez. Jelen vizsgálatunkban a betegek 92%-a érte el a terápiás LDL-koleszterin értéket.

Az LDL-en kívül az ateroszklerózis progressziójának megítélése szempontjából fontos a HDL-re gyakorolt hatás is.

Vizsgálatunkban a HDL és a HDL fő apolipoproteinje, az apo-AI nem változott szignifikánsan. A HDL vonatkozásában hasonló eredményről számolt be Guerin, Fuhrman és Le, míg az apo-AI vonatkozásában Guerin és mtsai. 24%-os emelkedést észleltek (19, 20, 21). A HDL ateroszklerózist gátló hatása nemcsak a mennyiségétől, hanem az összetételétől is függ, amelyet jelentős mértékben meghatároz a HDL-remodellingben szerepet játszó enzimek aktivitása.

A korábbi irodalmi adatokból jól ismert, hogy az LCAT növekedése a HDL-szint emelkedését hozza létre (22), míg a CETP szintje inverz kapcsolatban áll a HDL-szinttel (23). Az atorvastatin CETP-re kifejtett hatását vizsgálva Le és mtsai. azt találták, hogy csökkent a CETP-aktivitás 20 mg-os és 80 mg-os atorvastatin kezelés mellett

(21), 20 mg atorvastatin hatására 10,3%-kal csökkent. Jelen vizsgálatunkban 20 mg atorvastatin alkalmazása mellett kisebb mértékben, de szignifikánsan, 5%-kal csökkent a CETP aktivitása.

Ezen kívül a HDL-szintet és remodellinget jelentős mértékben meghatározó LCAT szignifikáns, 21,7%-os aktivitás emelkedését is észleltük.

Érdekes az, hogy az LCAT-aktivitás emelkedés és a CETP-aktivitás csökkenés is HDL emelő hatással bír, ennek ellenére szignifikánsan nem emelkedett a HDL-szint. A HDL mennyiségi változásán kívül fontos lehet annak minőségi változása, amelyet az előbb említett enzim és fehérje jelentős mértékben befolyásolhat. A minőségi változás hatással lehet a HDL antiaterogén funkcióira, így az endothelre gyakorolt direkt hatására, a reverz koleszterintranszportra és az antioxidáns hatásra. Az antioxidáns hatás kiváltásában jelentős szerepet játszik a HDL-hez kötött paraoxonáz, amely gátolja az LDL oxidációját azáltal, hogy az oxidált foszfolipideket hidrolizálja (4, 5). Ezen enzim aktivitásváltozása az egyik korai markere is lehet a remodellingben résztvevő LCAT és CETP HDL-re gyakorolt hatásának. Korábbi vizsgálatunk során azt találtuk, hogy az atorvastatin fokozta a paraoxonáz aktivitását, jelen vizsgálatunk a korábbi vizsgálatunkat megerősíti (24). Szignifikánsan nőtt a paraoxonáz aktivitás 20 mg atorvastatin kezelés mellett. Ez is hozzájárulhat ahhoz, hogy szignifikánsan csökkent az oxidált LDL aránya az atorvastatin kezelés után.

Vizsgálati eredményünk arra hívja fel a figyelmet, hogy az atorvastatin össz- és LDL-koleszterin csökkentésén kívül, annak ellenére, hogy a HDL-koleszterin-szint szignifikánsan nem változott, a HDL-remodellingben résztvevő enzimek aktivitásának módosításával kedvezően befolyásolhatja a HDL antioxidáns hatását, valamint csökkentette az ateroszklerózis folyamatában jelentős szereppel bíró oxLDL szintjét, ezzel is hozzájárulva az ateroszklerózis progressziójának gátlásához.

IRODALOM

1. Barter P. CETP and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2029–2031.
2. Glomset JA, Assmann G, Gjone E, Norum KR. Lecithin cholesterol acyltransferase deficiency and fish-eye disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic Basis of Inherited Diseases*. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 1933–1952.
3. Kuivenhoven JA, Stalenhoef AFH, Hill JS, et al. Two novel molecular defects in the LCAT gene are associated with fish eye disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 294–303.
4. Navab M, Berliner JA, Watson AD, et al. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak. A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arterioscler Thromb Vasc Dis* 1996; 16: 831–842.
5. Mackness MI, Arrol S, Abbott C, Durrington PN. Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein associated paraoxonase. *Atherosclerosis* 1993; 104: 129–135.
6. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, et al. Paraoxonase inhibits high density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest* 1998; 101: 1581–1590.
7. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, et al. Beyond cholesterol: modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320: 915–924.
8. Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low-density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 1991; 88: 1785–1792.
9. Illingworth DR, Tolbert JA. A review of clinical trials comparing HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Ther* 1994; 16: 336–385.
10. Nawrocki JW, Weiss SR, Davidson MH, et al. Reduction of LDL cholesterol by 25% to 60% in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 678–682.
11. Jones P, Kafonek S, Laurora I, et al. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol* 1998; 81: 582–587.
12. Mohammadi A, Macri J, Newton R, et al. Effects of atorvastatin on the intracellular stability and secretion of apolipoprotein B in HepG2 cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 783–793.
13. Guerin M, Lassel TS, Le Goff W, et al. Action of atorvastatin in combined hyperlipidemia: preferential reduction of cholesteryl ester transfer from HDL to VLDL particles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 189–197.
14. Illingworth DR, Crouse JR 3rd, Hunninghake DB, et al. Simvastatin Atorvastatin HDL Study Group. A comparison of simvastatin and atorvastatin up to maximal recommended doses in a large multicenter randomized clinical trial. *Curr Med Res Opin* 2001; 17: 43–50.
15. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. 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* 1987; 317: 1237–1245.
16. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8–15.
17. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410–418.
18. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus “Wal”care in secondary coronary heart disease prevention. The GREEK Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 215–219.
19. Guerin M, Egger P, Soudant C, et al. Dose-dependent action of atorvastatin in type IIB hyperlipidemia: preferential and progressive reduction of atherogenic apoB-containing lipoprotein subclasses (VLDL-2, IDL, small dense LDL) and stimulation of cellular cholesterol efflux. *Atherosclerosis* 2002; 163: 287–296.
20. Fuhrman B, Koren L, Volkova N, et al. Atorvastatin therapy in hypercholesterolemic patients suppresses cellular uptake of oxidized-LDL by differentiating monocytes. *Atherosclerosis* 2002; 164: 179–185.
21. Le N-A, Innis-Whitehouse W, Li X, et al. Lipid and apolipoprotein levels and distribution in patients with hypertriglyceridemia: effect of triglycerid reductions with atorvastatin. *Metabolism* 2000; 49: 167–177.
22. Hoeg JM, Santamarina-Fojo S, Berard AM, et al. Overexpression of lecithin:cholesterol acyltransferase in transgenic rabbits prevents diet-induced atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 11448–11453.
23. Agellon LB, Walsh A, Hayek T, et al. Reduced high density lipoprotein cholesterol in human cholesteryl ester transfer protein transgenic mice. *J Biol Chem* 1991; 266: 10796–10801.
24. Paragh G, Torocsik D, Seres I, et al. Effect of short term treatment with simvastatin and atorvastatin on lipids and paraoxonase activity in patients with hyperlipoproteinaemia. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1321–1327.