

MÁRK LÁSZLÓ DR., PARAGH GYÖRGY DR.<sup>1</sup>

Békés Megyei Képviselőtestület Pándy Kálmán Kórháza, II. Belgyógyászat-Kardiológia, Gyula

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem OEC, I. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

# AZ INTESZTINÁLIS KOLESZTERIN-FORRÁS JELENTŐSÉGE

A SZÉRUM KOLESZTERINSZINTJÉT A KOLESZTERIN-ANYAGCSERE ENDOGÉN ÉS AZ EXOGÉN ÚTJA HATÁROZZA MEG. AZ ENDOGÉN ÚT LÉNYEGÉBEN A MÁJ KOLESZTERINSZINTÉZISE. AZ EXOGÉN KOLESZTERINFELVÉTEL A VÉKONYBÉLBŐL VALÓ FELSZÍVÓDÁST JELENTI, AMIBE A TÁPLÁLKOZÁS SORÁN FELVETT KOLESZTERIN MELLETT BELETARTOZIK A MÁJ ÁLTAL AZ EPÉVEL KIVÁLASZTOTT KOLESZTERIN IS. A SZERZŐK RÁMUTATNAK ARRRA, HOGY A KOLESZTERIN-ANYAGCSERE SZEMPONTJÁBÓL A MÁJ, MINT A SZINTÉZIS, ÉS A VÉKONYBÉL, MINT A FELSZÍVÓDÁS HELYE, KÖZEL AZONOS JELENTŐSÉGGEL BÍRNAK. A MÁJ KOLESZTERINSZINTÉZISÉNEK GÁTÁLÁSA RÉGÓTA MEGOLDOTT A STATINOK ÁLTAL. A MAGYARORSZÁGON MOST FORGALOMBA KERÜLT EZETROL<sup>®</sup>, MINT AZ INTESZTINÁLIS KOLESZTERINFELSZÍVÓDÁS SZELEKTÍV GÁTLÓJA, LEHETŐSÉGET TEREMT ARRRA, HOGY A STATINOKKAL KOMBINÁLVA A KOLESZTERIN KÉT FORRÁSÁRA, A MÁJRA ÉS A VÉKONYBÉLRE EGYÜTTESEN HATVA, AZ EDDIGIEKNÉL JELENTŐSEBB LIPIDSZINTCSÖKKENÉST LEHESSEN ELÉRNI.

**KULCSSZAVAK: KOLESZTERIN, STATIN, EZETIMIB, KOMBINÁCIÓS TERÁPIA**

**THE IMPORTANCE OF THE INTESTINAL CHOLESTEROL SOURCE.** THE SERUM CHOLESTEROL LEVEL IS DETERMINED BY THE EXOGEN AND ENDOGEN PATHWAYS OF CHOLESTEROL METABOLISM. THE ENDOGEN PATHWAY IS THE HEPATIC CHOLESTEROL SYNTHESIS. THE EXOGEN CHOLESTEROL UPTAKE IS THE CHOLESTEROL ABSORPTION THROUGH THE INTESTINE IN WHICH BESIDE THE DIETARY CHOLESTEROL TAKES PART THE CHOLESTEROL EXCRETED BY THE LIVER WITH THE BILE. THE AUTHORS POINT OUT THAT IN THE CHOLESTEROL METABOLISM THE LIVER, THE PLACE OF SYNTHESIS AND THE SMALL INTESTINE, THE PLACE OF ABSORPTION HAVE SIMILAR IMPORTANCE. THE HEPATIC CHOLESTEROL SYNTHESIS COULD BE INHIBITED BY STATINS. EZETROL<sup>®</sup> THE FIRST SELECTIVE CHOLESTEROL ABSORPTION INHIBITOR INTRODUCED RECENTLY IN HUNGARY, COMBINED WITH STATINS BIVES THE OPPORTUNITY TO INFLUENCE SIMULTANEOUSLY BOTH (HEPATIC AND INTESTINAL) CHOLESTEROL SOURCES, TO ACHIEVING A MORE SIGNIFICANT CHOLESTEROL LOWERING.

**KEYWORDS: CHOLESTEROL, STATIN, EZETIMIBE, COMBINATION THERAPY**

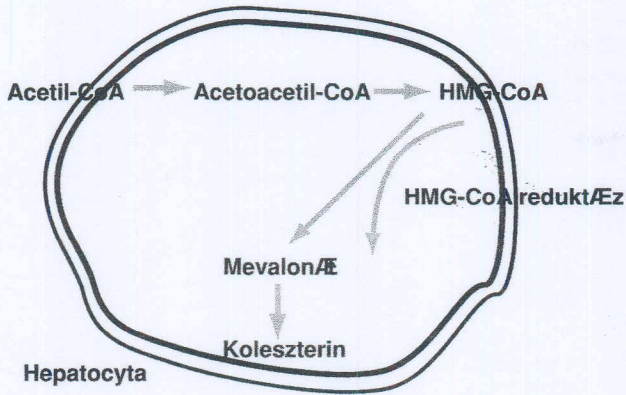
Minden hyperlipidaemia kezelésének egyik alappillére a koleszterin-, és zsírszegény diéta. Tíz évvel ezelőtti vizsgálatunkban hospitalizált betegekben (3 hetes Kardiológiai Rehabilitációs Osztályos kezelés alatt), napi 230 mg koleszterint tartalmazó diéta hatására 5,8%-os összkoleszterinszint-csökkenést tudunk elérni (1). Ez lényegében megegyezik Hunninghake és mtsai. azon vizsgálatának eredményével, amelyben a betegek otthoni körülmények között fo-

gyasztva az előírt koleszterinszegény diétát, 5%-os össz- és LDL-koleszterinszint-csökkenést figyeltek meg (2). Kétségtelen, hogy szigorú ellenőrzés mellett végzett vizsgálatokban leírtak ennél lényegesen nagyobb (közel 20%-os) koleszterinszint-csökkenést is, de a mindennapos tapasztalat is azt mutatja, hogy csupán diétázással általában 5%-os redukció várható. Ez arra utal, hogy hyperlipidaemia esetén önmagában diétával csak nagyon kevés esetben érhetjük el a kívánt ered-

ményt, gyógyszeres kezelésre is szükség van.

A lipidcsökkentő kezelés legelső gyógyszere a nikotinsav volt, amelynek ezen idikációja 1955 óta ismert. Néhány év múlva jelentek meg az epesavkötő gyanták, amelyek jellemzően az 1970-es évek lipidcsökkentő gyógyszerei. A cholestyraminnal végzett klinikai végpontú vizsgálat az elsők közé tartozott, amely kimutatta, hogy a koleszterinszint csökkentésével az összholesterol szint kedvezően befolyásolható (3).

1. ÁBRA: A HEPATIKUS KOLESZTERIN-BIOSZINTÉZIS



HMG-CoA = hidroxil-metil-glutaril-koenzim-A

Az 1980-as évek legkedveltebb lipidcsökkentői a fibrátok, a 90-es évekéi a statinok. Ez utóbbiakkal végzett nagy vizsgálatok szinte forradalmasították a lipidcsökkentő kezelést és azt lehet mondani, hogy minden józanul gondolkodó, esetleg korábban kételkedő kollegát meggyőztek annak szükségességéről. Tény azonban az is, hogy a statinok adásával sem lehet minden esetben elérni a célértékeket (4, 5), ezért van nagy jelentősége az új évezred egyik legelső lipidcsökkentő gyógyszerének, egy új osztály, a koleszterin felszívódását szelektíven gátló szerek legelső képviselőjének, az ezetimibnek. Az ezetimib (Ezetrol®) statinokkal együtt adva azok hatását úgy fokozza jelentős mértékben, hogy nem nő meg a mellékhatások gyakorisága. A két szer kombinálásával, a vérben

keringő koleszterin két forrásának (a bélben a felszívódás és a májban a szintézis) egyidejű gátlásával, kiváló eredmények érhetők el.

### A KOLESZTERIN ANYAGCSERÉJE

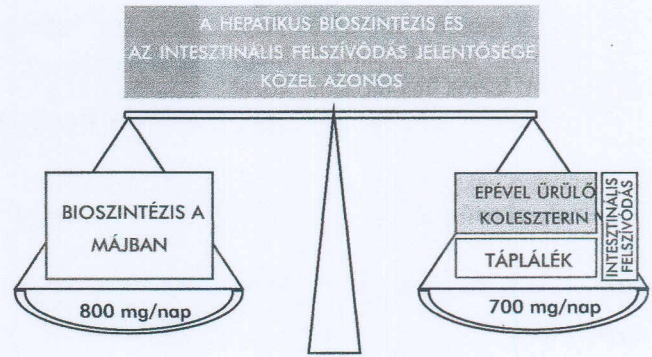
A szérum koleszterinszintjét az endogén és az exogén út határozza meg. Az exogén koleszterin felvétel lényegében a vékonybélből felszívódó molekulákat jelenti. Ebben nemcsak a táplálkozás során felvett koleszterin tartozik bele, ahogy első hallásra gondoljuk, hanem a bélből felszívódó összes koleszterin, amelynek nagyobb része a máj által az epével kiválasztott mennyiség. Ez független a táplálék koleszterintartalmától, tehát diétával nem lehet befolyásolni. Ezen kívül a bélhám-

sejtek leválásával is kerül a bél lumenébe koleszterin, amelynek mennyisége a táplálékkal bevitt koleszterinéhez hasonló. A koleszterin-anyagcsere endogén útja a máj koleszterinszintézise (1. ábra). Ez egy jól ismert folyamat, amelynek egyik lépése a HMG-CoA (hidroxil-metil-glutaril-koenzim-A) mevalonát átalakulás, ahol a statinok hatnak. A koleszterin a sejtmembrán egyik legfontosabb alkotóeleme, a szteroid hormonok szintézisének szubsztrátja. A szervezet bármely sejtje képes koleszterint szintetizálni, ha túl nagy mennyiségben van jelen egy sejtben, toxikus lehet. Lebontása és eliminálása csak a májon át történhet.

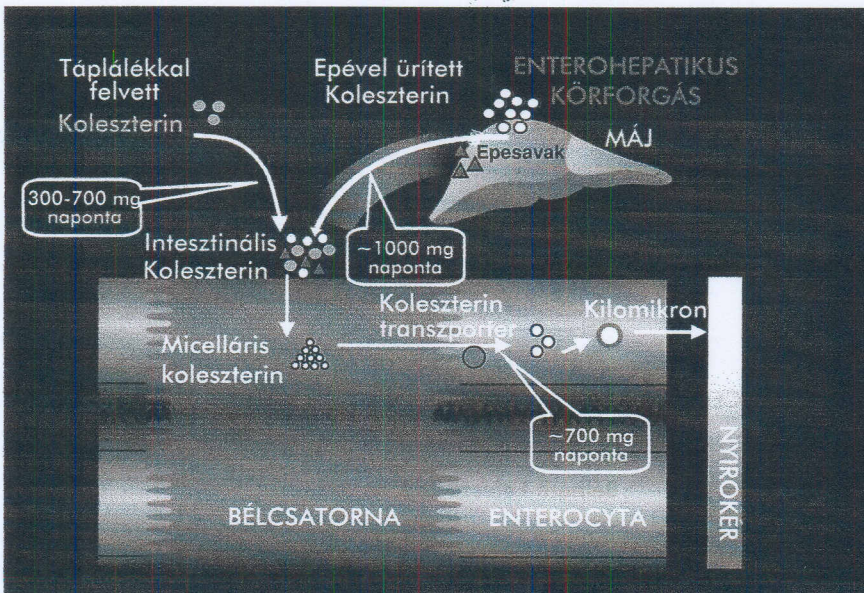
### A KOLESZTERIN KÉT FORRÁSA

A plazma koleszterinszintjét a máj szintézise és a bélből való felszívódás határozza meg. A májban történő bioszintézis jól ismert folyamat (1. ábra), ennek kulcsenzimét a HMG-CoA reductázt gátolják a statinok. A vér koleszterin másik meghatározója, forrása a vékonybélből való felszívódás. A vékonybélbe két fő úton kerülhet koleszterin. A táplálékkal napi 300-700 mg koleszterint veszünk fel. Ennél nagyobb, mintegy 1000 mg mennyiségű koleszterin ürül a vékonybélbe az epevezetékeken keresztül (6, 7, 8). Tehát a vékonybélben naponta kb. 1300-1700 koleszterin kerül (2. ábra). Ezen kívül kb. 400 mg koleszterin a bélhámsejtek leválásával jut a bélcsatornába. A vékonybélben megforduló (a diétás, az epével kiválasztott és a bélhámsejtek leválásával odakerült) koleszterinmennyiség 30-40%-a ismét-

3. ÁBRA: A KOLESZTERIN KÉT FORRÁSA INTESZTINÁLIS FELSZÍVÓDÁS + HEPATIKUS BIOSZINTÉZIS



2. ÁBRA: AZ INTESZTINÁLIS KOLESZTERINFELSZÍVÓDÁS



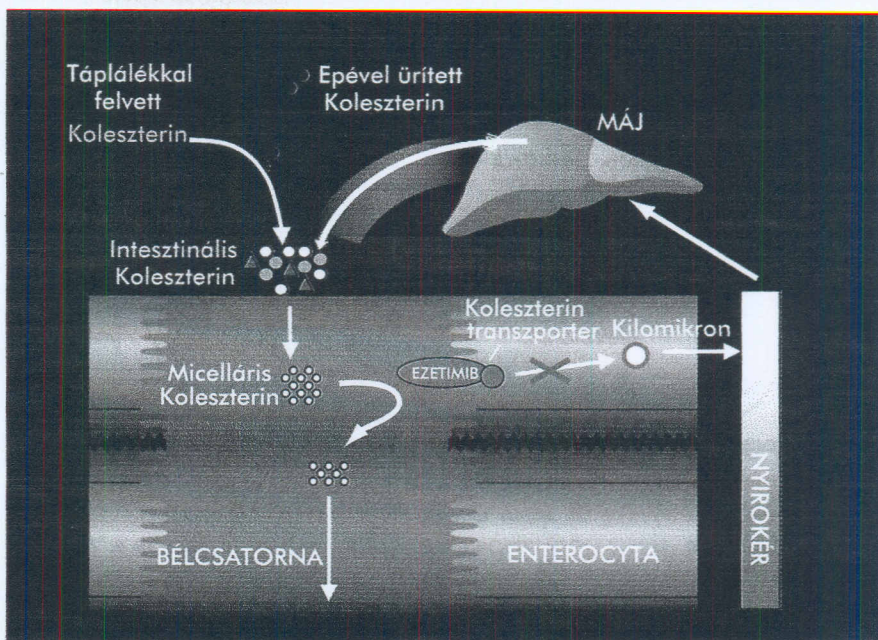
ten felszívódik, és bekerül a keringésbe. Ez az ismételt felszívódó koleszterin kb. 700 mg. Ezt a mennyiséget összevetve a májban szintetizált napi 800 mg-mal, az állapítható meg, hogy a két forrás jelentősége közel azonos (3. ábra). A bélben az epesavak hatására a koleszterin micellarizálódik, majd a vékonybél kefeszegélyében elhelyezkedő szelektív transzport fehérjén keresztül bekerül az enterocytákba. Az enterocytákból kilomikronként a tápcsatorna nyirokerein keresztül a keringésbe jut.

### A KOLESZTERIN SZINTÉZISÉNEK ÉS FELSZÍVÓDÁSÁNAK GÁTLÁSA

A máj koleszterinszintézisét a statinok csökkentik a HMG-CoA-reduktáz gátlásán keresztül (7. ábra). Ezen hatás eredményeként fokozódik az LDL-receptorok száma a májsejt felszínén. Ez fokozza az LDL felvételét, s a szérumban koleszterinszint jelentősen csökken.

A koleszterinfelszívódás gátlása a diétás koleszterin felszívódásának és a biliáris koleszterin reabszorpciójának csökkentésével az LDL-szintézis gátlásán keresztül mérsékli a szérumban koleszterinszintet. A felszívódást a növényi sterolok és stanolok és az ezetimib képes gátolni. A növényi sterolok, és főleg a stanolok, grammos nagyságrendű, rendszeres alkalmazásával csökkenthető a koleszterinszint (9, 10). A koleszterin felszívódását sokkal jelentősebb mértékben csökkenti az ezetimib (Ezetrol®), amely 10 mg-os tabletta formájában van forgalomban már Magyarországon is (4. ábra).

Az eddigi vizsgálatok alapján az ezetimib támadáspontja az enterocyták kefeszegélyén elhelyezkedő szelektív koleszterintranszportért felelős fehérje, amelyet 2004-ben azonosítottak első alkalommal, mint Niemann Pick C1 Like 1 Protein (11). Ez a transzport fehérje csak a koleszterin membránon keresztüli szállításában vesz részt. Így ennek gátlásával az ezetimib csak a koleszterin enterocytákba történő transzportját akadályozza meg szelektíven (5. ábra), s nem befolyásolja a trigliceridek és a zsírsavak oldódó vitaminok felszívódását (12). Az intesztinális koleszterin jelentős része végül kiürül a tápcsatornából. Fontos, hogy az ezetimib hatásmechanizmusa teljesen



4. ÁBRA: AZ INTESZTINÁLIS KOLESZTERINFELSZÍVÓDÁS GÁTLÁSA

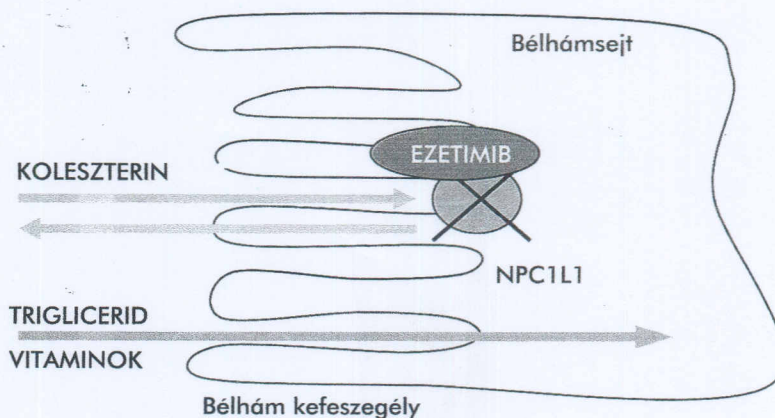
eltér az epesavkötő gyantákétól. Utóbbiak a vékonybél lumenében megkötik az epesavakat (és a zsírsavak oldódó vitaminokat) és ezekkel együtt ürülnek ki. Ezzel a nem-szelektív koleszterinfelszívódás-gátlással számos gasztrointesztinális mellékhatásra lehet számítani.

### DUÁLIS GÁTLÁS: A KOLESZTERINFELSZÍVÓDÁS ÉS -SZINTÉZIS EGYÜTTES GÁTLÁSA

Az ezetimib egy új hatásmechanizmussal szelektíven gátolja az étkezésből és az epéből származó koleszterin felszívódását a bélhám kefeszegélyében. Ezzel csökken a máj felé áramló ko-

leszterin mennyisége, ami szekunder módon növeli a hepatocyták endogén koleszterinszintézisét és a felszíni LDL-receptorok számának növekedését is okozza. A statinok a májban csökkentik a szintézist, és ugyancsak növelik a felszíni receptorok számát, ezáltal a keringésben lévő koleszterin felvételét és eliminációját. A két koleszterinforrás – hepatikus és intesztinális – együttes gátlása megfelelő lehetőséget nyújt a koleszterinháztartás biztonságos és nagyon hatékony kontrollálására. A statinok hepatikus koleszterinszintézis gátlásához hozzáadódik az ezetimib szelektív gátló hatása a vékonybélben történő felszívódásra. E két hatás eredményeként optimális, nagyon kedvező koleszterinszint-csökkenés érhető el.

5. ÁBRA: AZ EZETIMIB HATÁSA, A KOLESZTERINFELSZÍVÓDÁS SZELEKTÍV GÁTLÁSA



NPC1L1 = Niemann Pick C1 Like 1 Protein

## IRODALOM

1. Márk L, Orosz I, Ottlakán Aurélné, Wolf I. Ischaemiás szívbetegségben szenvedő férfiak szérumból lipid szintjeinek változása különböző koleszterin és zsírtartalmú diéták hatására. *Orvosi Hetilap* 1995; 136: 1267–1269.
2. Hunninghake DB, Stein EA, Dujovne CA, et al. The efficacy of intensive dietary therapy alone or combined with Lovastatin in outpatients with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1993; 328: 1213–1219.
3. Lipid Research Clinics Programme: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251: 351–364.
4. Márk L, Paragh Gy, Pados Gy, et al. Lipidológiai célértékek elérése, avagy a magyar valóság – újabb eredmények a Reality study-ból. *Metabolizmus* 2005; Suppl B: 3–7.
5. Pados Gy, Karádi I, Paragh Gy, Zámolyi K. CÉL program a terápiás konszenzus megvalósításáról. *Metabolizmus* 2005; Suppl B: 8–11.
6. Paragh Gy, Márk L. Az intesztinális koleszterinfelszívódás és a máj koleszterinszintézis együttes gátlásának jelentősége. *Metabolizmus* 2005; Suppl B: 12–15.
7. Paragh Gy, Márk L. Statin és ezetimib együttes adása: a koleszterin felszívódásának és szintézisének kettős gátlása. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2004; 9: 226–230.
8. Shepherd J. The role of the exogenous pathway in hypercholesterolaemia. *Eur Heart J Supplements* 2001; 3 (Suppl E): E2–5.
9. Hallikainen MA, Sarkkinen ES, Usitupa MJ. Plant stanol esters affect serum cholesterol concentrations of hypercholesterolemic men and women in a dose-dependent manner. *J Nutr* 2000; 130: 767–776.
10. Paragh Gy, Romics L. *Hyperlipidaemiák*. Budapest: Medicina Kiadó; 2004.
11. Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004; 303: 1021–1024.
12. Heek M van, Davis H. Pharmacology of ezetimibe. *Eur Heart J* 2002; 4 (Suppl J): J5–8.