

Atherosclerosis és szekunder dyslipidaemiák

Paragh György
Balogh Zoltán

ATHEROSCLEROSIS AND SECONDARY DYSLIPIDAEMIAS

A brief overview of the possible pathomechanism of atherosclerosis is given in the first part. The effect of endothel damage on the biochemical processes is pointed out. The role of lipids in these processes is emphasized. In the second part the common secondary hyperlipoproteinaemias and lipid abnormalities are overviewed.

**atherosclerosis,
secondary hyperlipidaemia,
endothel, foam cell**

A szerzők rövid áttekintést adnak az atherosclerosis lehetséges pathomechanizmusairól. Felhívják a figyelmet az endothelkárosodás következtében kialakult biokémiai történésekre. Hangsúlyozzák a lipidek szerepét ezen folyamatok kialakulásában. Áttekintik a leggyakoribb szekunder hyperlipoproteinaemiákat és az azokban kialakult lipideltéréseket, valamint a lipideltérések lehetséges patomechanizmusait.

**atherosclerosis,
szekunder hyperlipidaemia,
endothel, habos sejt**

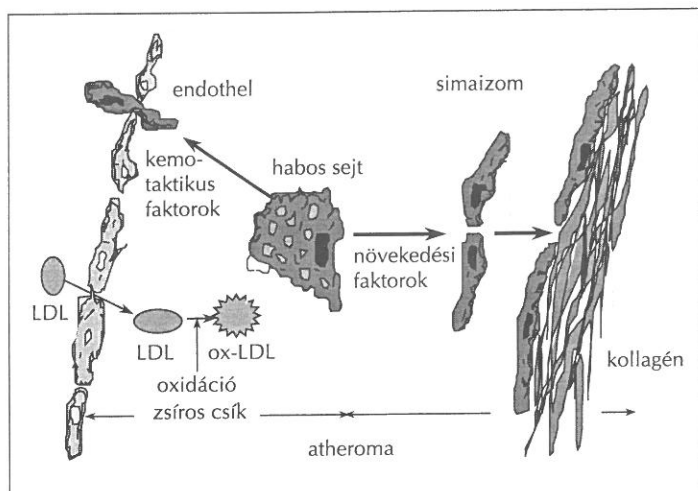
DR. PARAGH GYÖRGY (levelező szerző/correspondent), DR. BALOGH ZOLTÁN: Debreceni Orvostudományi Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika/1st Department of Internal Medicine, Medical University School of Debrecen; H-4012 Debrecen, Pf. 19

Érkezett: 1999. szeptember 10.
Elfogadva: 1999. október 14.

Az atherogenesis rövid áttekintése

Az érrelmeszesedés multifaktoriális eredetű. A lipidanyagcsere eltérései, a hypertonia, a diabetes mellitus, a dohányzás, az elhízás, a mozgáshiány, mint fontos rizikófaktorok, szerepet játszanak a cardiovascularis megbetegedések kialakulásában. Ezek közül kiemelkedő a lipidanyagcsere zavarainak szerepe. Számos korábbi tanulmány bizonyította, és ma már nem vitatják, a dyslipidaemia és az atherosclerosis progressziója közötti összefüggést (1, 2). Később az is igazolódott, hogy a magas koleszterinszint csökkentése a cardiovascularis betegségek előfordulásának mérséklődéséhez vezet (3). Felvetődik a kérdés, hogy a lipidek milyen mechanizmussal vesznek részt az atherosclerosis kialakulásában és progressziójában.

Az atherosclerosis kialakulását illetően számos elmélet született. *Virchow* klasszikus gyulladáselmélete szerint az atheroscleroticus plakk lényegében az érfal mikrotraumáira adott kötőszövetes reakció, hegesedés, amelyet másodlagosan lipidek infiltrálnak. A klasszikus *Rokitansky-féle* thrombogen elmélet szerint – amelyet 1946-ban *Duguid* újított fel – az érfal mikrotraumáin microthrombusok keletkeznek. 1976-ban *Ross* és *Glomset* „response to injury” elmélete szerint az érfali endothel károsodása az elsődleges, ezt követi a vérlemezkék aggregációja, az érfali simaizomsejtek proliferációja, a kötőszöveti mátrix összetételének megváltozása, a lipidek lera-



1. ábra. Az atherosclerosis patomechanizmusa vázlatosan

kódása az artériafalba jutó macrophagokban stb. (4). Ezek mindegyike hangsúlyozza az endothel, a subendothelialis tér, a keringő vér alakos elemei és a véralkotók közötti kölcsönhatás fontosságát az atherosclerosis folyamatában. Ezek eredményeként az érfalban a transzportfolyamatok károsodásának az okai a következők lehetnek:

1. Az endothel károsodása mechanikai, kémiai tényezők vagy hypoxia hatására.
2. Az érfal kötőszöveti rostjainak, celluláris szerkezetének változása.
3. Az adventitia nyirokérrendszerének zavara.

A fent említett tényezők elősegítik a vérben lévő anyagok beépülését, valamint azok intimában való megrekedését. Nyilvánvaló annak vizsgálata, hogy a lipidek hogyan képesek ezt a kölcsönhatást befolyásolni, módosítani és ezáltal az atherogenesis folyamatához hozzájárulni.

A low density lipoprotein (LDL) nagy mennyiségben tartalmaz koleszterint. Az LDL-nek körülbelül $\frac{2}{3}$ része az úgynevezett specifikus LDL-receptoron keresztül metabolizálódik. Az így felvett koleszterin negatív feed back mechanizmus révén a sejtek intracelluláris koleszterintermelésének kulcsenzimét, a HMG-CoA-reduktázt gátolja, ezáltal csökkentve a sejt saját koleszterinszintézisét. Gátolja másrészt az LDL-receptor képződését, aminek eredményeként csökken a sejtek felszínén azon receptorok száma, amelyek az extracelluláris környezetből koleszterint képesek felvenni. Harmadrészt fokozza a felvett koleszterin észterifikációját, így a koleszterinészter tárolódik a sejtekben. Ezen a specifikus receptoron keresztül történő felvétel érvényesül akkor, ha az LDL szerkezete nem módosul (5).

Minden olyan tényező, amely az LDL módosulá-

sához vezet, a felvételt az úgynevezett scavenger receptorok felé tolja el. A scavenger receptoron keresztül történő felvétel eredményeként nem jön létre az előbb említett negatív feed back mechanizmus, és a sejtek felhalmozzák a koleszterint, miközben maguk zsírosan elfajulnak és habos (foam) sejtekké válnak. Ilyen scavenger receptorok a macrophagokon és a macrophagszerű sejteken, érfali simaizomsejteken találhatóak (1. ábra) (6).

Hogyan képes az LDL strukturális megváltozása elősegíteni a scavenger receptoron keresztül történő felvételt? Az LDL-nek több fajtája ismert. A kicsi, sűrű LDL oxidációra sokkal hajlamosabb, és ez az oxidáció azt eredményezi, hogy elsősorban a scavenger receptorokon keresztül metabolizálódik. Az oxidált LDL képes hatni a keringésben lévő monocytákra, lizolecitintartalmán keresztül kemo-taktikus és kemosztatikus hatást fejtve ki. Ennek eredményeként a monocyták felszíni receptorai megváltoznak, integrinek képződnek. Ezek az integrinek kapcsolatba kerülnek az endothel felszínén elhelyezkedő vascularis adhézios molekulákkal, és ennek eredményeként a keringésben lévő monocyták mintegy kitapadnak a koleszterinnel felhalmozott régióhoz (7). A kitapadást követően a monocyták bejutnak a subendothelialis térbe, és ott a felhalmozódó LDL-t a monocyták aktivációja során képződő szabad gyökök szintén képesek oxidálni, ezáltal fokozni a scavenger receptoron keresztül történő felvételüket (8). A monocytaaktiváció eredményeként a monocyták macrophagokká alakulnak, amelyek felszínén nagy mennyiségben jelennek meg a scavenger receptorok; ezek képesek felvenni a módosult LDL-t, miközben habos sejtekké válnak; ez az atherogenesis kezdeti lépése (9). Ebben a folyamatban igen jelentős szerepük van az endothelsejteknek, hiszen az endothelsejt által termelt nitrogén-oxid (NO), endothelin-1, thromboxán A_2 , prosztaciklin jelentős szerepet játszik az érfal tónusának és a hemosztázisnak a szabályozásában, valamint hatással van a keringő monocyták működésére. Az NO képes gátolni a simaizomsejt-proliferációt és -migrációt, míg az LDL és az oxidált LDL fokozza azt (10). Az NO meggátolja a thrombocyták adhézioját, aggregációját és csökkenti a hiperreaktivitásukat, ezzel is hozzájárulva a hemosztázis egyensúlyának fenntartásához (11).

A Framingham, a Caerphilly-Speedwell és a PROCAM tanulmány bizonyította, hogy a kombinált hyperlipidaemia és a cardiovascularis betegségek között szoros kapcsolat van (12-14). A Helsinki Heart Studyban a primer prevencióként alkalmazott gemfibrozil jelentősen csökkentette az ischaemiás szívbetegség gyakoriságát, ami elsősorban a

trigliceridszint-csökkentő és HDL-szintet emelő hatással volt magyarázható (15). *Hokanson* és munkatársai által végzett metaanalízis bizonyította, hogy a triglicerid független rizikófaktor (16). Az emelkedett trigliceridszint megváltoztatja az LDL metabolizmusát és az oxidációra hajlamosabb kicsi és sűrű LDL arányának növekedéséhez vezet, ami szintén elősegíti az érlemezés kialakulását (17). Ezenkívül ismert az is, hogy az emelkedett trigliceridszint hatására fokozódik a májban a fibrinogéntermelés. A fibrinogén a hemosztázisra gyakorolt hatása révén fokozza az atherogenesisist.

A lipidpartikulumok között van-e olyan részecske, amely képes a koleszterinfehalmozódást és az LDL módosulását meggátolni és ezáltal az endothel integritását biztosítani? Jól ismert a korábbi vizsgálatokból, hogy a high density lipoprotein (HDL) gátolja az ischaemiás szívbetegegek kialakulását, és így csökkenti annak gyakoriságát, sőt középkorú egyéneknél az LDL-hez képest szorosabb összefüggést mutatott az ischaemiás szívbetegeggel. A HDL-nek ezt a jótékony hatását azzal a képességgel magyarázták, hogy a perifériás szövetekből képes koleszterint felvenni és a májba szállítani. Ezáltal a szervezet megszabadul fölös koleszterintartalmától (18). 1990-ben *Parthasarathy* és munkatársai figyeltek fel arra, hogy a HDL ezen a hatáson kívül képes gátolni az LDL oxidációját (19).

Ez az antioxidatív hatása nemcsak abban nyilvánul meg, hogy a lipidperoxidokat elszállítja az LDL-ről, hanem azok képződését is gátolni tudja, és ez a hatása akkor is megmarad, amikor az LDL-hez és HDL-hez kötött zsírolékony antioxidánsok antioxidáns kapacitása már kimerült (20). Ez azt feltételezi, hogy ez a képesség a HDL-hez kötött enzimaktivitással függ össze.

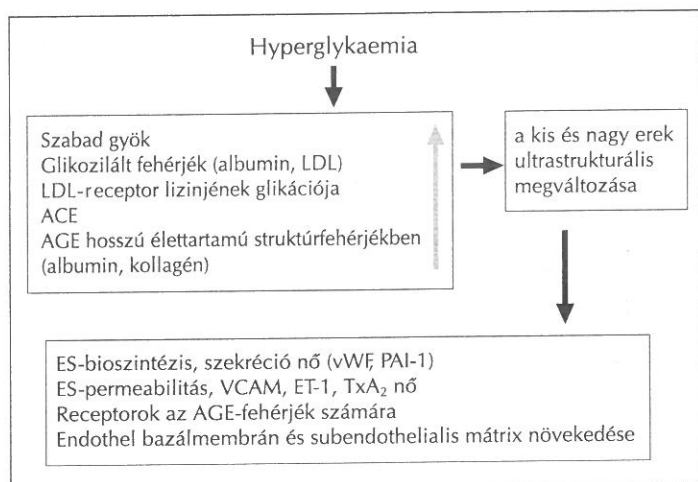
Számos enzim található a HDL-en. Így például a paraoxonáz, lecitin-koleszterin-aciltranszferáz, thrombocitaaktiválófaktor-acetilhidroláz, foszfolipáz D és proteáz. A HDL fő apolipoproteinjének az apo AI-nek is van enzimaktivitása.

A fentiek is bizonyítják, hogy a HDL „keringő vegyi üzem”, amely a lipidek felvételével, azok módosításával gátolja az atherogenesisist; ha magas a koleszterinszint, módosul a lipoproteinek mennyisége, összetétele, megváltozik ennek a „keringő vegyi üzemnek” a funkciója is, s emiatt nem képes vagy kevésbé hatékonyan képes eleget tenni feladatának, ezáltal lehetőséget teremtve a fokozott plakk-képződésnek. Az egyensúly megbomlását a primer genetikailag meghatározott zsíryanycsere-zavaron kívül azok a betegségek is okozhatják, amelyek a lipidanyagcsere kedvezőtlen alakulását idézik elő: ezeket szekunder hyperlipidaemiának nevezzük.

Szekunder dyslipidaemiák

Diabetes mellitus

A diabetes mellitus a szervezet anyagcserejének jelentős módosulását hozza létre. Ez hat a lipidanyagcsere is. A hyperlipidaemia mértéke függ a diabetes mellitus típusától és a betegek anyagcsere-állapotától. Jól beállított inzulindependens (1. típusú) diabetesben a hyperlipoproteinaemia gyakorisága alig haladja meg az átlagos népességben talált arányt, viszont a 2. típusú diabetes mellitusban még viszonylag jó szénhidrátanyagcsere-állapot mellett is gyakoribb a szekunder hyperlipoproteinaemia (21), elérheti a 40-70%-ot is. Az inzulin, függetlenül a szénhidrát-anyagcsere kifejtett hatásától, elősegíti a lipogenezist, és jelentős hatást gyakorol a lipoproteinlipáz enzim működésére is. Hiányában fokozódik a lipolízis zsírsejtekből, ami megnövekedett kínálatot jelent a májbeli VLDL-szintézishez, valamint csökken a lipoproteinlipáz-enzimrendszer aktivitása. Emiatt a kilomikronok és a normális vagy fokozott mennyiségben termelődő VLDL-partikulumok lebontása jelentős mértékben csökken (22). A 2. típusú diabetes mellitusban más a helyzet, mert itt gyakran kimutatható a hyperinsulinaemia, és az inzulin hatására a májban fokozódik a VLDL és apo B lipoprotein képződése. Tekintettel arra, hogy a hyperinsulinaemia hátterében legtöbbször inzulinrezisztencia áll, a csökkent inzulinhatás miatt, az 1. típusú diabeteshez hasonlóan, fokozott lipolízis jön létre, és csökkent a trigliceridben gazdag lipoproteinek lebontása is. Ezt a változást az is erősíti, hogy a lipoproteinlipáz aktivitásáért felelős apo CII-szint emelkedése ellenére jelentősebb a lipoproteinlipáz aktivitását gátló apo CIII-szint növekedése, és így az apo CII/apo CIII hányados csökken (23). Egészséges egyéneknél a trigliceridben gazdag lipoproteinek 75%-a az IDL-ből, 25%-a a VLDL-ből származik. A trigliceridszint emelkedésének 70%-áért a lipoprotein-részecskék számszerű növekedése, míg 30%-áért a részecskék méretének növekedése felelős. Az előbb említett arányok megváltozása figyelhető meg 2. típusú diabetesben, ami a VLDL és az IDL triglicerid-tartalmának növekedéséhez vezet. Annak ellenére, hogy az előbb leírt változások elsősorban a szérumban trigliceridszintjét növelik, a fokozott apo B-lipoprotein-produkció, valamint a csökkent katabolizmus miatt gyakran találunk a kóros határ közelében lévő koleszterinszintet vagy hypercholesterinaemiát. Ennek magyarázataként felvetődött annak a lehetősége, hogy az LDL-receptorok száma és aktivitása csökken, amit egyértelműen nem sikerült igazolni. *Schleicher* és munkatársai 1981-ben kimutatták (24), hogy a glükóz kötődik az LDL-molekula lizinjének



2. ábra. A hyperglykaemia hatása az érfali struktúrára diabetes mellitusban

ACE: angiotenzinkonvertáló enzim; AGE: advanced glycation endproduct; ES: endothelsejt; vWF: von Willebrand-faktor; PAI: plazminogénaktivátor-inhibitor; VCAM: vascularis adhéziós molekula; ET: endotelin; TxA₂: tromboxán A₂

E-NH₂-csoportjához, és így glikozilált LDL alakul ki (2. ábra). Az így módosult LDL-részecske specifikus LDL-receptorokhoz való kötődése csökken (25). Számos szerző felhívja a figyelmet arra, hogy 2. típusú diabetesben az LDL-részecskék között növekszik a kicsi és sűrű LDL-partikulum aránya. Azoknál a betegeknél, akiknél a diabetes szövődményeként albuminuria alakul ki, a kicsi és sűrű LDL felhalmozódása még kifejezettebb (26). Ennek az LDL-részecskének az oxidációra való hajlama megnő. Cukorbetegben a tromboxán A₂ felszaporodása mellett gyakori a stabil végtermék, a malondialdehid szintjének növekedése is. A malondialdehid, kapcsolódva az LDL-partikulumhoz, képes annak szerkezetét módosítani. Diabetes mellitusban az LDL-szint emelkedése a thrombocyták aggregációját fokozza, ami részben azzal magyarázható, hogy a thrombocytához kötődött LDL fehérje- és lipidösszetevője módosul, másrészt az LDL a thrombocytamembrán lipidösszetevőinek megváltoztatása révén fokozza annak aggregábilisát (27).

A fent leírtakat a következőképpen foglalhatjuk össze:

1. 2. típusú diabetes mellitusban gyakran megfigyelhető a trigliceridszint emelkedése, amely kezdetben elsősorban a postprandialis hypertriglyceridaemia formájában nyilvánul meg a lassúbb katabolizmus miatt.

2. A trigliceridszint emelkedésének mértéke függ a diabetes beállítottságától.

3. Gyakran mérsékelt trigliceridszint-emelkedés mellett is megfigyelhető a lipoproteinrészecskék trigliceridtartalmának növekedése.

4. Mindez a VLDL-IDL lebontását úgy módosítja, hogy nő a kicsi, sűrű LDL-partikulum mennyisége.

5. Ez fokozottabban érzékeny az oxidációs behatásokra, és könnyebben módosul.

6. A fokozott mértékben termelődő malondialdehid szintén az LDL módosulását hozhatja létre.

7. Az LDL apolipoproteinjének nem enzimatis glikozilációja módosítja a partikulumot.

8. Az LDL oxidációja, a malondialdehid által és glikozilációval történő módosulása a specifikus receptorról a scavenger receptor felé tolja el az LDL lebontását, ami a habos sejtek képződéséhez és így atherosclerosishoz vezet (28).

Az LDL-hez hasonló lipoproteinpartikulum, az Lp(a) annyiban tér el az LDL-től, hogy egy szialsavban gazdag, úgynevezett (a) fehérjerész kapcsolódik hozzá. Amennyiben szintje 30 mg% felett van, emelkedett értékről beszélünk. Az így módosult LDL-nek egyrészt lassúbb lesz a metabolizmusa, másrészt az Lp(a) gátolja a plazminogén-plazmin átalakulást és így a fibrinolízist (29, 30). Diabetes mellitusban más véralvadást befolyásoló faktorok kedvezőtlen változását is leírták, ezért is fontos az Lp(a) szintjének alakulása a fenti betegcsoportban. Az eddigi eredmények ellentmondásosak: egyes szerzők az Lp(a)-szint emelkedéséről számolnak be, míg mások az Lp(a)-szint lényeges változását nem észlelték. Úgy tűnik, hogy a proteinuriával járó diabeteses nephropathiában kell számolnunk az Lp(a)-szint emelkedésével (31).

Felvetődik a kérdés, hogy a protektív hatású HDL szintje hogyan változik. Többen felhívták a figyelmet arra, hogy 1. típusú, jó anyagcsere-állapotban levő cukorbeteg HDL-koleszterinszintje normális, míg a nem kellően kezelt cukorbeteg HDL-koleszterin-koncentrációja kisebb (32). Inzulinnal kezelt cukorbetegeken megfigyelhető a HDL-szint emelkedése. Ez az inzulinnak a lipoproteinlipázra kifejtett aktivitásnövelő hatásával magyarázható, ennek eredményeként fokozódik a trigliceridben gazdag VLDL és IDL lebontása. A trigliceridszint csökkenése a HDL-szint emelkedéséhez vezet. Más szerzők arra hívják fel a figyelmet, hogy változatlan HDL-szintek esetén is megváltozik a HDL-partikulum minőségi összetétele (33). A HDL fő apolipoproteinjének, az apo AII-nak a szintje csökken, míg az apo AII-szint nő. Így az apo AI/apo AII hányados csökken. A koleszterin/lecitin arány nő, a koleszterin/triglicerid arány is módosul. Ennek oka a koleszterinészter-transzferprotein (CETP) aktivitásának megváltozása. Így a HDL-ről a VLDL-re és az LDL-re irányuló koleszterinészter-transzport 25%-kal csökken, míg a trigliceridtranszport a VLDL-ről és az LDL-ről 20%-kal mérséklődik (34). Ennek eredményeként a HDL₂ koleszterinészter-tartalma csökken, míg a HDL₃ triglicerid tartalma nő. A védő HDL-lipopro-

tein-partikulummal kapcsolatos változásokat összefoglalva a következők állapíthatók meg:

1. 2. típusú diabetes mellitusban gyakran észlelhető a védő hatású HDL-koleszterin szintjének csökkenése, ami hypertriglyceridaemiával, obesitással magyarázható.

2. Jó szénhidrát-anyagcsere esetén normális HDL-szintek mellett is megfigyelhető a HDL-partikulum minőségi változása, amely más tényezők – az apolipoprotein összetevőinek, a HDL-lipid-összetevőinek, a HDL-hez kötött enzimek (LCAT, CETP, paraoxonáz) aktivitásának – megváltozásával jár együtt.

3. A HDL-szint csökkenése, minőségi változása a reverz koleszterintranszport zavarához vezet.

4. Inzulinnal kezelt betegeken a HDL-szint emelkedése figyelhető meg, amely az inzulin lipoproteinlipázra kifejtett serkentő hatásával magyarázható (35).

Felvetődik a kérdés, hogy a szénhidrát-anyagcsere zavara következtében kialakult lipidabnormalitás hatással van-e az alapbetegségekre. In vivo és in vitro vizsgálatok bizonyították, hogy a trigliceridben dús partikulumok gátolják az inzulin receptorhoz kötődését, ezáltal a kialakult hyperlipoproteinaemia 2. típusú diabetesben az inzulinrezisztencia fokozódását eredményezi (36). Az emelkedett trigliceridszint fokozza az inzulintermelést. Ezek az adatok is azt bizonyítják, hogy a diabetes mellitusban kialakult lipidabnormalitással komolyan kell foglalkozni, hiszen jelenlétük az alapbetegség, a szénhidrátanyagcsere-zavar további romlását eredményezi. Kezelésükkel elősegíthetjük az alapbetegség javulását is.

A kezelés alapelvei diabetes mellitusban

A diabetes mellitusban szenvedő betegek lipidszintjeinek az Európai Diabetes Társaság által javasolt határértékeit az 1. táblázatban tüntettük fel (37):

A diéta tekintetében az alábbi ajánlásokat tanácsos figyelembe venni:

– Az összes tápanyagenergia-bevitel 30%-át tegye ki a zsírból származó energia (10% egyszerűen telítetlen, 13% többszörösen telítetlen, 7% telített zsír).

– Az összes tápanyag-energia 58%-a származzék szénhidrátból, főleg komplex szénhidrátból.

– Az összes tápanyag-energia 12%-a fehérje eredetű legyen.

– A napi rostbevitel legalább 40-50 g-ot érjen el.

– A napi koleszterinbevitel ne haladja meg a 300 mg-ot.

A szénhidrátháztartás rendezése természetesen alapvető fontosságú. Ennek részletezése e közlemény keretein belül nem volt célunk.

1. táblázat. Kívánatos célértékek az Európai Diabetes Társaság ajánlása szerint

	Kívánatos	Nem megfelelő
Koleszterin	<5,2 mmol/l	>6,5 mmol/l
HDL-koleszterin	>1,1 mmol/l	<0,9 mmol/l
Triglicerid	<1,7 mmol/l	>2,2 mmol/l

Gyógyszeres lipidcsökkentő kezelés

Nagy prospektív tanulmányokban vizsgálták a különböző lipidcsökkentők hatását a cardiovascularis eseményekre. A Helsinki Heart Studyban 135, a 4S Studyban 202 és a CARE Studyban 586, 2. típusú diabeteses beteget vizsgáltak. A diabeteses populációban a relatív rizikó csökkenése volt tapasztalható: a Helsinki Heart Studyban a gemfibrozillal 65%-os, a 4S Studyban a simvastatinnal 50%-os, a Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Studyban a pravastatinnal 22%-os relatív-rizikó-csökkenést értek el, és ez nagyobb mértékű volt, mint a nem diabeteseseknél tapasztalt (15, 38, 39). Ezek az eredmények arra készítették a diabetológiai foglalkozókat, hogy a cukorbeteg lipid-célértékeit módosítsák, ezért az Amerikai Diabetes Társaság új irányelveket fogalmazott meg 1998-ban (40). Eszerint, ha egy cukorbetegnél nagyérbetegség is fennáll, vagy egynél több rizikófaktor van jelen, akkor 2,7 mmol/l alatti LDL-koleszterinszint a célérték, ha nincs nagyérbetegség és nincs rizikófaktor, akkor 3 mmol/l alatti LDL-koleszterin-érték az elérendő cél.

Az említett értékek elérése – a diéta mellett – a 2. táblázatban feltüntetett gyógyszerek alkalmazásával lehetséges.

A táblázat alapján látható, hogy kifejezett trigliceridszint-emelkedés esetén elsősorban fitinsavszármazékokat (bezafibrat, fenofibrat, gemfibrozil, ciprofibrat), acidum nicotinicumot vagy derivátumát, az acipimoxot érdemes alkalmazni. Ha koleszterincsökkentő hatást szeretnénk elérni, elsősorban a HMG-CoA-reduktáz-gátlók (lovastatin, fluvastatin, simvastatin) alkalmazása ajánlott. A lipidcsökkentők közül az acidum nicotinicum növeli a vércukorszintet, viszont derivátuma, az acipimox vagy csökkent, vagy nem változtatja meg (41). A probucol antioxidáns hatása miatt kombinált kezelésben szóba jön.

Betteridge ajánlását elfogadva a gyógyszeres kezelés elvei a következők:

1. Izolált hypercholesterinaemia esetén statinok adása javasolt.

2. Kevert hyperlipoproteinaemiákban – domináló koleszterinszint-emelkedés esetén statin adása javasolt, szükség esetén fibráttal kombinálva;

2. táblázat. Lipidcsökkentő gyógyszerekkel elérhető hatás

	Vércukor	VLDL	LDL	HDL
Ioncserélő gyanták	=	↑	↓	Kismértékben↑
Acidum nicotinicum Acipimox	↑=	20–60% ↓	20–30% ↓	10–20% ↑
Fitinsavszármazékok (fibrátok)	=	40–60% ↓	=↓↑	15–20% ↑
HMG-CoA- reduktázgátlók	=	10–20% ↓	20–40% ↓	10% ↑
Probucol	=	=	↓	↓

– domináló trigliceridszint-emelkedés esetén fibrát adása, szükség esetén statinnal kombinálva.

3. Hypertriglyceridaemia, illetve 0,9 mmol/l alatti HDL-szint esetén fibrát alkalmazása javasolt (42).

A fibrátok a lipidszintcsökkentő hatáson kívül fibrinogénszint-csökkentő hatással is rendelkeznek. Ilyen szempontból a bezafibrátok és a fenofibrátok különösen előnyösek. Több közlemény számol be a fibrátok PAI-1- és VII. faktor-szint-csökkentő hatásáról (43). A fibrátok a peroxisoma proliferator activated (PPAR) nukleáris receptoron keresztül hatva transzkripcionális szinten képesek befolyásolni a szénhidrát- és zsírsavanyagcserét, aminek eredménye többérett: 1. Fokozódik a lipolízis és a remnantpartikulumok metabolizmusa, ami a lipoproteinlipáz, az apo AI és apo AII fokozott, míg az apo CIII csökkent expressziójával hozható összefüggésbe. 2. Fokozódik a sejt zsírsavfelvétele és annak acil-CoA-vá alakulása, ami a zsírsavtranszport-protein (FAT) és az acil-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 (44).

A HMG-CoA-reduktáz-gátlók a koleszterin- és trigliceridszintek csökkentésén kívül az artériafali sejtek szabályozásában szerepet játszó prenilizált fehérjék képződésére is hatnak, így közvetlenül is gátolják az érfali simaizom-proliferációt és ezáltal az érlemezésedést (45). Különösen megfigyelhető előnyös hatásuk a microalbuminuriával járó diabeteses vesezsövődmények esetén. Csökkentik vagy késleltetik a microalbuminuriát.

Igen figyelemreméltó a Scandinavian Simvastatin Survival Studyban részt vevő 202, diabetes mellitusban szenvedő beteg eredménye, amelynek alapján úgy tűnik, hogy a HMG-CoA-reduktáz-gátló simvastatin hatására létrejött coronaria eredetű mortalitás és morbiditás kifejezettebben csökkent a diabeteses populációban (39). Egyes szerzők arra hívják fel a figyelmet, hogy a lipidszintcsökkentő gyógyszerek kvantitatív lipidszintcsökkentő hatása 35%-os, míg a lipoproteinek minőségi javítására,

normalizálására gyakorolt hatás mintegy 65%-os. Ezzel magyarázható, hogy viszonylag szerényebb koleszterinszint-, illetve trigliceridszint-csökkentés mellett is jelentős a cardiovascularis rizikó csökkenése. Ezen adatokon felbuzdulva több nagyobb tanulmány is elkezdődött. A Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS) 1996 januárjában kezdődött, összesen 418, 40–65 év közötti személyt vontak be a tanulmányba, 168 kanadait és 250 európaiat. A tanulmány során lipidszintcsökkentőként mikronizált fenofibrátot alkalmaznak. A tanulmány kezdetekor és három év múlva angiográfiát végeznek (46). A másik nagy tanulmányba, a Lipids in Diabetes Studyba (LDS) közel 5000 beteget vontak be; cerivastatint és mikronizált fenofibrátot adnak a cukorbetegeknek. Az eredmények közlése 2004-ben várható. A vizsgálat célja az, hogy elemezzék a cardiovascularis morbiditás és mortalitás alakulását a fatális és nem fatális szívizominfarktus, valamint a PTCA és CABG gyakoriságát. E nagyszámú beteg végzett prospektív tanulmányok remélhetőleg végleges választ adnak arra, hogy a diabetes mellitusban szenvedő egyéneknél alkalmazott lipidszintcsökkentő kezelés milyen mértékben javítja a betegek túlélését, mennyire csökkenti a cardiovascularis mortalitást és morbiditást, valamint az akut cardialis történéseket, illetve hogy milyen mértékben járul hozzá a betegek életminőségének javításához. Az eddigi előzetes eredmények azt sugallják, hogy a diabetes mellitusban szenvedőket a kezelés megítélése szempontjából a szekunder prevencióban alkalmazott irányelvek szerint kell kezelni annak érdekében, hogy a cardiovascularis szövődeményeket jelentősen csökkenteni tudjuk.

Pajzsmirigybetegségek

Hypothyreosisban hypercholesterinaemia és gyakran mérsékelt hypertriglyceridaemia, hyperthyreosisban a koleszterinszint csökkenése észlelhető. A lipoproteinek szintjének változása reverzibilis. Az LDL lebontása hypothyreosisban csökken, míg hyperthyreosisban nő (47). Csökkent pajzsmirigyműködés esetén a VLDL-, az LDL- és az IDL-frakciók felszaporodása figyelhető meg, míg a HDL-koleszterin-szint kismértékben csökken (48). A közepes és a szubklinikai hypothyreosis a koszorúér-megbetegedés szempontjából fokozott veszélyt jelent, és már ebben az állapotban is megfigyelhető a lipidszintek kedvezőtlen változása. Hypothyreosisban a lipoproteinlipáz, a hepaticus lipáz és a lecitin-koleszterin-aciltranszferáz (LCAT) aktivitása csökken (49). Ennek következtében hypothyreosisban káro-

55%-os. ényebb kcentés csökke- iagyobb eroscle- iárjában zemélyt 0 euró- ntóként ulmány : végez- ipids in :vontak adnak a e 2004- ezzék a akulásat lamint a ú bete- lhetőleg s mellid- szint- avítja a rdiovas- az akut n mér- ek javí- t sugall- lóket a der pre- kezelni szövöd-

nia és hyper- se ész- ltozása osisban Csök- DL-, az figyel- kismér- klinikai szem- : ebben ek ked- ipopro- leszte- sökken n káro-

sodik a trigliceridben gazdag lipoproteinek lebontása, amely a VLDL és az IDL felszaporodását eredményezi, valamint csökken az LDL lebontása a specifikus receptorokon keresztül, ennek eredménye az LDL-koncentráció növekedése. A hepaticus lipáz és az LCAT aktivitásának csökkenése miatt károsodik a májban a HDL-en keresztül megvalósuló koleszterin-anyagcsere. Hyperthyreosisban a trigliceridben gazdag lipoproteinek lebontása normális ütemű, amit fokozott koleszterinészterifikáló képesség kísér. A megnövekedett hepaticuslipáz-aktivitás ugyanakkor elősegíti a HDL₂-HDL₃ átalakulást. A specifikus LDL-receptor aktivitásának növekedése a szérumban a koleszterinszintjének csökkenését eredményezi (50). A pajzsmirigyfunkciók jellemzésére használt laboratóriumi paraméterek közül a legszorosabb összefüggést a T₃-szint adja a plazmalipoprotein-változással és az enzimaktivitásokkal. Ez azzal magyarázható, hogy leginkább a trijód-tironin képes a pajzsmirigyhormonok biológiai hatásának kifejtésére. A primer és szekunder hypothyreosisnak a lipoproteinszintekre 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 tápanyagenergia-bevitelnek mintegy 5%-át adja, természetesen ebben jelentős egyéni különbségek találhatók. Korábbi epidemiológiai vizsgálatok az alkohol védő hatását írták le a cardiovascularis betegségekkel szemben. Azokban az országokban, ahol a borból fogyasztás aránylag magas – mint például Franciaországban vagy Olaszországban –, a cardiovascularis megbetegedések prevalenciája alacsony. Ez azzal magyarázható, hogy mérsékelt mennyiségű alkohol bevitel emeli a védő hatású HDL-koleszterin szintjét. Mind a HDL₂, mind a HDL₃ emelkedése megfigyelhető, ami feltehetőleg a lipoproteinlipáz növekedett aktivitásával magyarázható a rendszeresen alkoholt fogyasztó egyéneknél (51). Ezenkívül a borból található flavonoidok antioxidáns hatásuk révén is antiatherogének. Nagy mennyiségű, nagy kalóriaértékű alkohol bevitel fokozza a máj VLDL-képzését, és ezen keresztül a trigliceridszint emelkedéséhez, gyakran IV. vagy V. típusú hyperlipoproteinaemiához vezet. Ennek az a magyarázata, hogy az alkohol elsősorban a májban oxidálódik, emiatt felszaporodnak a VLDL prekursorai: a szabad zsírsavak, amelyek a trigliceridszintézis fokozódásához vezetnek.

Vesebetegségek

A nephrosis szindróma jellegzetes tünete a hypercholesterinaemia és hypertriglyceridaemia. Hátterében a proteinuria hatására kialakult fehérjevesztés, illetve a koloidozmotikus nyomás következményes csökkenése áll, amely a májban az apo B termelődését fokozza. Ehhez társul a HMG-CoA-reduktáz aktivitásának fokozódása is. A nagyfokú proteinuria miatt megfigyelhető a lecitin:koleszterin-aciltranszferáz vesén keresztül történő vesztese is (52).

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 energiabevitel, valamint a hyperinsulinaemia áll. Mivel az inzulin eliminálásában a vesének jelentős szerepe van, a vese károsodásakor az inzulin szintje tartósan magas marad. A csökkent lebontás hátterében a triglicerid-dús partikulumok lebontásában kulcsszerepet játszó lipoproteinlipáz enzim aktivitásának csökkenése figyelhető meg. Az aktivitáscsökkenésben szerepet játszhat a lipoproteinlipáz gátló apo CIII szintjének emelkedése, valamint a lipoproteinlipáz aktiváló apo CII apolipoprotein csökkenése. Ennek eredményeként a VLDL és az IDL felszaporodása figyelhető meg (53). Krónikus veseelégtelenségben gyakran megtalálható a hyperparathyreosis, amely szintén a lipoproteinlipáz aktivitását gátolja az inzulinszekrécióra gyakorolt gátló hatás révén (54). A mennyiségi változásokon kívül megfigyelhető a lipoproteinpartikulumok minőségi módosulása, egyes lipoproteineken belül a trigliceridkomponens felszaporodása. A HDL-szint csökken: a HDL₂ csökkenése nagyobb mértékű, mint a HDL₃ csökkenése. A HDL-en belül csökken az apo AI, apo AII koncentrációja. Az apo CII, és különösen az apo CIII szintje jelentősen megemelkedik. A HDL strukturális megváltozása lassítja a VLDL-LDL átalakulás folyamatát. Az apo B, C és E apoproteinek a HDL-ről a VLDL-be és az IDL-be jutnak át, ezen apolipoproteinek koncentrációja háromszorosára nő a VLDL-ben és kétszeresére az IDL-ben. A hemodializált betegeknél megfigyelhető a bél eredetű apo B48 és apo AIV szintjének megemelkedése a VLDL-ben. Az LDL-ben az apo C és apo E koncentrációja megemelkedett, és megnőtt az apo CIII/apo E hányados (55). Krónikus veseelégtelenségben megfigyelhető az Lp(a) koncentrációjának emelkedése is, amely különösen kifejezett akkor, ha micro- vagy macroalbuminuria társul a veseelégtelenséghez (56). A krónikus vesebetegségben megfigyelhető az LDL és az Lp(a) oxidációra való fokozott hajlama, amely a mesangialis sejtek károsításával a vesebetegség progresszióját mozdíthatja elő (57). Az apo B, az LDL és az Lp(a) egyaránt képes kötődni a glomerularis bazálmembrán glükózaminoglikánjaihoz, a bazál-

membránban LDL-, illetve Lp(a)-lerakódást eredményezve (58). A kötődés részben elektrosztatikus erők révén történhet, de kimutatták a glomerularis bazálmembránban egy 130 kDa molekulatömegű részletet, amely szerkezeti hasonlóságot mutat az LDL-receptorral. Az apo B kötődése semlegesíti a glomerularis bazálmembrán töltését, és csökkenti a permeabilitás szelektivitását, ezáltal fokozva a fehérjevesztést (59).

A dialízis mérsékelt hatással van a krónikus veseelégtelenségben észlelt lipidabnormalitásokra. Cellulóz membrán alkalmazása mellett a lipidszintek változatlanok. A triacetát membrán megköti az apo CIII-t, míg a cellulóz membrán nem. A biokompatibilis membrán alkalmazásakor a HDL-szint nő, a trigliceridszint csökken, a lipoproteinlipáz aktivitása nő (60). 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, eléri a maximumát, majd ez követően csökken (61).

Májbetegségek

A májbetegségek különböző fajtái gyakran eredményeznek lipoproteineltérést. Krónikus cholestasisban, primer biliaris cirrhosisban a hypercholesterinaemia jellemző, és egy kóros lipoproteinpartikulum, 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, apo C-vel és albuminnal kapcsolatba kerülve az LCAT hatására Lp-X-é alakul (62, 63). Súlyos akut hepatitisben kóros lipoprotein-összetétel figyelhető meg a plazmában, amely gyakran hypertriglyceridaemiát okoz, károsodik a LCAT és a hepaticus lipáz. Kifejezett májparenchyma-károsodással járó betegségben – így cirrhosis hepatitis esetén – csökken a VLDL képzését végző sejtek száma – így az endogén lipidszintézis –, aminek eredménye a lipidszintek csökkenése (64).

Gyógyszerek hatása a lipidanyagcserére

Ösztrogén

Terhességben mérsékeltten emelkedett a koleszterin- és a trigliceridszint, majd a terhességet követően normalizálódik. Ez elsősorban a VLDL-, LDL- és HDL-szint emelkedésének formájában jelentkezik, ami az ösztrogén megnövekedett szintjével magya-

3. táblázat. Az ösztrogén hatása a lipidekre

- HDL-szint 10-15%-kal nő
- LDL-szint 10-15%-kal csökken
- Mérséklődik az endothel-hyperplasia
- Csökken az artériás impedancia
- Prosztaglandin-képzés nő
- Gátolt az LDL oxidációja
- Fokozódik az inzulinérzékenység

rázható. Azoknál a nőknél, akiknél a lipoproteinlipáz defektusa áll fenn, terhesség alatt jelentősen megnövekedhet a trigliceridszint.

Az LRC Prevalence Studyban a 45 év alatti, orális fogamzásgátlót szedő nőknél magasabb koleszterin- és trigliceridértékeket találtak azokhoz képest, akik nem részesültek fogamzásgátló kezelésben (65). Elsősorban a VLDL- és LDL-koleszterin szintje emelkedett meg. A 45 éves kor után ösztrogénkezelésben részesülő nők körében jelentős mértékben csökken a cardiovascularis morbiditás és mortalitás, ami az ösztrogén anyagcserehatásaival magyarázható. Ösztrogén hatására a specifikus LDL-receptor aktivitása nő, illetve fokozódik az LDL-receptor mRNS-szintézise. A HDL apo E-tartalma csökken, a VLDL apo E-tartalma 30%-kal nő. A VLDL-termelés 2,2-szer nagyobb, az ösztrogén adását követően a máj apo B messenger RNS-transzkripciója nő (66). Szignifikánsan nő a HMG-CoA-reduktáz enzim aktivitása és a mikroszomális koleszterin depléciója a májban. Az LDL-koleszterin-szint csökken (a nagy LDL₁ csökkenése és a kicsi, sűrű LDL₃-partikulum arányának növekedése figyelhető meg, azonban a változatlan LDL₂ képviseli az LDL fő tömegét), a HDL emelkedik, és 50%-kal csökken az Lp(a) szintje (67). Az ösztrogén in vitro és in vivo alkalmazása során gátolta az LDL oxidációját (68) (3. táblázat). Az ösztrogén lipidekre kifejtett hatása függ az alkalmazás módjától. A per os alkalmazás során az ösztrogén májon keresztüli metabolizmusa nagy szereppel bír a lipidszintváltozásokon illetően. A transzdermális alkalmazás során észlelt LDL- és HDL-szintek változásai mérsékeltbbek. Ezen jótékony hatások mellett meg kell említeni azt is, hogy néha az ösztrogénkezelés mellett jelentős hypertriglyceridaemia figyelhető meg, amely akut pancreatitist válthat ki. Ez az ösztrogén VLDL-szintézist fokozó hatásával, valamint a lipolízist gátló hatásával magyarázható (69).

A fogamzásgátlók progeszteronkomponensének hatása attól függ, hogy milyen fajtája van jelen a fogamzásgátlóban. Norethisteron vagy levonorgestrel csökkenti, míg a desogestrel nem változtatja meg a HDL₂-koleszterin-szintet (70).

Kortikoszteroidok

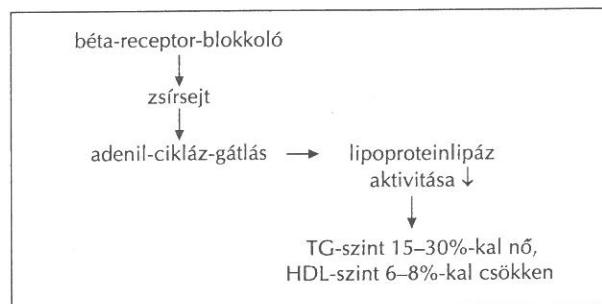
Fokozzák a máj VLDL-képzését és a zsírszöveti hormonszenzitív lipáz aktivitását. Ennek hátterében a glukokortikoidok inzulinszekréciót fokozó hatása révén kialakuló hyperinsulinismus állhat, amelynek eredményeként fokozódik a perifériás zsírszövetben a trigliceridek lebontása, és az ezekből felszabaduló zsírsavak túlkínálata a májban az endogén lipoproteinképzés fokozódásához vezet (71). Ennek eredményeként trigliceridfelszaporodás és HDL-szint-csökkenés figyelhető meg. A kortikoszteroidok lipidszintekre gyakorolt hatása függ az alkalmazott dózistól. Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy ha az orálishan alkalmazott prednisonon napi dózisa 10 mg vagy kevesebb volt, akkor a szérum összkoleszterinszintje szignifikánsan nem változott (72).

Béta-receptor-blokkolók

A béta-receptor-blokkolók tartós alkalmazása a trigliceridszintet 15–30%-kal emeli, míg a HDL-koleszterin-szintet 6–8%-kal csökkenti (73). Nincs lényeges különbség a kardioszelektív (atenolol) és a nem kardioszelektív (propranolol) béta-receptor-blokkolók között. A nagy intrinszik szimpatomimetikus aktivitással rendelkező pindolol lipidszintekre gyakorolt hatása elhanyagolható. A lokálisan, szemcsepp formájában alkalmazott béta-blokkolók is rendelkeznek a lipidszintet befolyásoló hatással (74). A béta-blokkolók a zsírsejtekben gátolják az adenil-cikláz és ezen keresztül a lipoproteinlipáz aktivitását, aminek következményeként a triglicerid lebontása csökken (75) (3. ábra).

Diuretikumok

Több tanulmány során a triglicerid- és a koleszterinszint emelkedett azokban az esetekben, amikor nagy dózisban alkalmazták a diuretikumot, és a lipidszint növekedése kifejezettebb volt a fekete bőrűek, mint a fehérek esetében. A diuretikum lipidekre kifejtett hatása férfiaknál kifejezettebb volt, mint nőknél (76). Ha a thiazid diuretikumot kis dózisban alkalmazzák, minimális, nem szignifikáns hatás figyelhető meg (77). 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 (78). Elsősorban a VLDL és az LDL-szint emelkedik. A HDL változatlan a thiazid alkalmazása során. Diabetes mellitusban szenvedő egyéneknél alkalmazott thiazid diuretikum a HDL-t kismértékben emelte. A lipidszintekre kifejtett hatás a glükóztolerancia romlásával és a kísérő húgysavszint-emelkedéssel függhet össze. A lipidszintekre



3. ábra. A béta-receptor-blokkolók hatása a lipidszintekre

kifejtett hatás elhízott férfiak és menopausa után lévő nők esetében a legkifejezettebb (79).

Retinoidok

Az utóbbi években, a sejtregulációban játszott szerepük miatt, előtérbe kerültek a retinoidok, amelyeket korábban psoriasis és acne kezelésére alkalmaztak. Az utóbbi évtizedben figyeltek fel arra, hogy akut promyelocytás leukaemiában szenvedő egyének retinoidokkal remisszióba hozhatók. Ezt követően vizsgálva hatásukat kimutatták, hogy a szteroidreceptor-családhoz tartozó nukleáris receptorokhoz kötődnek (RXR, RAR). A PPAR- α , - β , - γ (peroxisome proliferator activated receptor) szintén a nukleáris hormonreceptor-családba tartozik (80). Az aktivált PPAR heterodimert képez az RXR-receptorral, és transzkripcionális szinten képes befolyásolni a PPRE-n (peroxisome proliferator response element) keresztül bizonyos, lipidanyagcserében is szerepet játszó fehérjék expresszióját. A PPAR- α főleg a májban expresszálódik és a fibrátok hatására aktiválódik, ennek eredményeként az apo AI, az apo AII és a lipoproteinlipáz termelése fokozódik, és az apo CIII expressziója csökken. E hatáshoz szükséges az RXR-receptor aktivitása (81). Érdekes módon a retinoidok a lipoproteinlipáz-aktivitás csökkentésén keresztül növelik a triglicerid- és a koleszterinszintet. Ezenkívül a retinoidok csökkentik a macrophagok apo E-szekrécióját, ami a habossejt-képződést elősegítheti (82). A fent említett fehérjék szabályozásában betöltött szerepének további tisztázása még várat magára.

Cyclosporin

A szervtranszplantáción átesett betegeknél alkalmazott cyclosporin emeli a koleszterin- és trigliceridszintet (83). A koleszterinszintre kifejtett hatása azzal magyarázható, hogy erősen lipofil anyag lévén kötődik a lipoproteinpartikulumokhoz, 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 azál-

tal, hogy a fenti folyamatban jelentős szereppel bíró 7- α -hidroxiláz enzim működését blokkolja (84).

Összegzés

A primer és szekunder hyperlipoproteinaemiák atherosclerosisban játszott szerepét az utóbbi évek kutatási eredményei egyre több adattal támasztják alá. A diagnosztikai lehetőségek fejlődése azt ered-

ményezi, hogy korábban tudjuk felismerni az egyes betegségeket, és így korábban tudjuk elkezdni a betegségek kezelését. A kezelés során mindig szem előtt kell tartani az alkalmazott gyógyszerek nemkívánatos mellékhatásait, nehogy épp a mellékhatás legyen hosszabb távon az életet megrövidítő betegségek előidézője. Azt reméljük, hogy jelen összefoglalónk hasznos segítséget nyújt a gyakorló orvosok számára abban, hogy betegek érdekében a megfelelő terápiás döntést meghozhassa.

PIRODALOM

- Keys A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970;41(Suppl 1):11-121.
- Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, Kuller LH, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure and mortality: implications from a cohort of 361 662 men. *Lancet* 1986;ii:933-6.
- Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. *JAMA* 1986;256:2835-8.
- Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts) *N Engl J Med* 1976;295:369-77.
- Goldstein JL, Brown MS. Regulation of low density lipoprotein receptors: implications for pathogenesis and therapy of hypercholesterolemia and atherosclerosis. *Circulation* 1987;76:504-7.
- Thompson GR (ed). A handbook of hyperlipidaemia. London: Current Science; 1989.
- Steinberg D, Witztum JL. Lipoproteins and atherogenesis. *JAMA* 1990;264:3047-52.
- Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low-density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 1991;88:1785-92.
- Steinbrecher UP, Parthasarathy S, Leake DS, Witztum JL, Steinberg D. Modification of low density lipoprotein by endothelial cells involves lipid peroxidation and degradation of low density lipoprotein phospholipids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:3883-7.
- Cornwell TL, Arnold E, Boerth NJ, Lincoln LM. Inhibition of smooth muscle cell growth by nitric oxide and activation of cGMP dependent protein kinase by cGMP. *Am J Physiol* 1994;267:1405-13.
- Graaf JC de, Banga JD, Moncada S, Palmer RMJ, Groot PG de, Sixma JJ. Nitric oxide functions as an inhibitor of platelet adhesion under flow conditions. *Circulation* 1992;85:2284-90.
- Kannel WB, Gordon T, Castelli WP. Role of lipids and lipoprotein fractions in assessing atherogenesis. The Framingham Study. *Prog Lipid Res* 1981;20:339-48.
- Bingon D, Miller NE, Bolton CH, et al. Plasma triglyceride and high density lipoprotein cholesterol as predictors of ischaemic heart disease in British men. The Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies. *Br Heart J* 1992;68:60-6.
- Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Münster Heart Study (PRO-CAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl A):A2-A11.
- Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety in treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;317:1237-45.
- Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:213-9.
- Kleinman Y, Oschry Y, Eisenberg S. Abnormal regulation of LDL receptor activity and abnormal cellular metabolism of hypertriglyceridaemic low density lipoprotein: normalization with bezafibrate therapy. *Eur J Clin Invest* 1987;17:538-43.
- Klimov AN, Kozhemyakin LA, Pleskov VM, Andreeva LI. Antioxidative effect of high density lipoproteins in the oxidation of low density lipoproteins. *Bull Exp Biol Med (Russ)* 1987;103:550.
- Parthasarathy S, Barnett J, Fong LG. High-density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta* 1990;1044:275-83.
- Mackness MI, Abbott CA, Arrol S, Durrington PN. The role of high density lipoprotein and lipid-soluble antioxidant vitamins in inhibiting low-density lipoprotein oxidation. *Biochem J* 1993;294:829-35.
- Fövényi J. Diabetezes dyslipidaemiák. *Táplálkozás-Anyagcsere-Diéta* 1996;3:3-6.
- Lewis B, Mancini M, Mattock M. Plasma triglyceride and fatty acid metabolism in diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1972;2:445-8.
- Nikkilä EA, Huttunen JK, Ehnholm C. Relationship to plasma triglyceride metabolism. *Diabetes* 1977;26:11-7.
- Schleicher E, Deufel T, Wieland OH. Non-enzymatic glycosylation of human serum lipoproteins. Elevated epsilon-lysine glycosylated low density lipoprotein in diabetic patients. *FEBS Lett* 1981;129:1-6.
- Steinbrecher UP, Witztum JL. Glycosylation of low density lipoproteins to an extent comparable to that seen in diabetes slows their catabolism. *Diabetes* 1984;33:130-4.
- Hunt JV, Smith CCT, Wolff SP. Auto-oxidative glycolysis and possible involvement of peroxides and free radicals in LDL modification by glucose. *Diabetes* 1990;39:1420-4.
- Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, et al. Beyond cholesterol: modifications of low density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989;320:915-24.
- Lyons TJ. Lipoprotein glycation and its metabolic consequences. *Diabetes* 1992;41(Suppl 2):67-73.
- Betteridge DJ, Morrell JM. Lipids and coronary heart disease. London: Chapman and Hall Medical; 1998.
- Balogh Z, Paragh Gy. A lipoprotein(a) klinikai jelentősége. *Orvosképzés* 1995;70:263-9.
- Jenkins AJ, Steele JS, Janus ED, Best JD. Increased plasma apolipoprotein(a) levels in IDDM patient with microalbuminuria. *Diabetes* 1991;40:787-90.
- Howard BV. Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *J Lipid Res* 1987;28:613-28.
- Karpe F, Steiner G, Uffelman K, Olivecrona T, Hamsten A. Postprandial lipoproteins and progression of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1994;106:83-97.
- Tall AR. An overview of reverse cholesterol transport. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl A):A31-A35.
- Romics L, Pados Gy. Zsíranyagcsere-zavarok klinikai jelentősége és kezelése. Budapest: Medintel Könyvkiadó; 1995.
- DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-94.
- European Atherosclerosis Society. Prevention of coronary heart disease: scientific background and new clinical guidelines. Recommendations of the European Atherosclerosis Society prepared by the International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1992;2:113-56.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rutherford JD, Cole TG, et al. for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial

az egyes
szedeni a
lig szem
ek nem-
lékhatás
ő beteg-
n össze-
ló orvo-
sében a

lipoprotein
ipoprotein.

role of high
vitamins in
iochem J

nyagcsere-

d fatty acid
;2:445-8.
to plasma

glycosyla-
sine glyco-
FEBS Lett

ensity lipo-
etes slows

sation and
LDL modi-

cholesterol:
its athero-

sequences.

esase. Lon-

ge. Orvos-

lasma apo-
nuria. Dia-

tus. J Lipid

en A. Post-
rosclerosis.

Eur Heart J

jelentősége

aceted syn-
n, dyslipi-
betes Care

ary heart
lines. Recy-
prepared
ary Heart

d JD, Cole
Investiga-
myocardial

- infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
39. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997;20:614-20.
 40. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:536-9.
 41. Paragh Gy, Balogh Z, Boda J, Mohácsi A, Juhász A, Leövey A. Olbetam hatása diabetes mellitushoz társult hyperlipoproteinaemiákra. *Orv Hetil* 1993;134:121-4.
 42. Betteridge DJ. Diabetic dyslipidemia: treatment implications. *J Intern Med* 1994;236(Suppl 1):736-47.
 43. Fruchart JC, Brewer HB, Leitersdorf E. Consensus for the use of fibrates in the treatment of dyslipoproteinemia and coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1998;81:912-7.
 44. Staels B, Vu-Dac N, Kosykh V et al. Fibrates down-regulate apolipoprotein CIII expression independent of induction of peroxisomal acyl co-enzyme A oxidase. *J Clin Invest* 1995;95:705-12.
 45. Corsini A, Pazzucconi F, Arnaboldi L, Pfister P, Fumagalli R, Paoletti R, et al. Direct effects of statins on the vascular wall. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;31:773-8.
 46. Steiner G. The Diabetic Atherosclerosis Intervention study (DAIS): a study conducted in cooperation with the World Health Organization. The DAIS Project Group. *Diabetologia* 1996;39:1655-61.
 47. Nikkila EA, Kekki M. Plasma triglyceride metabolism in thyroid disease. *J Clin Invest* 1972;51:2103-2112.
 48. Rössner S, Rosenquist U. Serum lipoproteins and the intravenous fat tolerance test in hypothyroid patients before and during substitution therapy. *Atherosclerosis* 1974;20:365-9.
 49. Lam KSL, Chan MK, Yeung RTT. High-density lipoprotein cholesterol, hepatic lipase and lipoprotein lipase activities in thyroid dysfunction - effects of treatment. *Quart J Med* 1986;229:513-7.
 50. Series JJ, Biggart EM, O'Reilly D St J, Packard CJ, Shepherd J. Thyroid dysfunction and hypercholesterolemia in the general population of Glasgow, Scotland. *Clin Chim Acta* 1988;172:217-2.
 51. Lecomte E, Herbeth B, Paille F, Steinmetz J, Artur Y, Siest G. Changes in serum apolipoprotein and lipoprotein profile induced by chronic alcohol consumption and withdrawal: determinant effect on heart disease? *Clin Chem* 1996;42:1666-75.
 52. Kaysen GA. Hyperlipidemia of the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1991;39 (Suppl 31):S8-S15.
 53. Attman PO, Alaupovic P. Lipid abnormalities in chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 1991;39 (Suppl 31):S16-S23.
 54. Akmal M, Kasim SE, Soliman AR, Massry SG. Excess parathyroid hormone adversely affects lipid metabolism in chronic renal failure. *Kidney Int* 1990;37:854-8.
 55. Attman PO, Alaupovic P, Knight-Gibson C, Tavella M. The compositional abnormalities in lipoprotein density classes of patients with chronic renal failure (CRF). (abstract). *Am J Kidney Dis* 1989;14:432.
 56. Makino K, Josephson MA, Fellner SK, Scanu AM. Plasma lipoprotein(a) levels in patients having chronic renal failure with and without diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1993;98:255-6.
 57. Moorhead JF. Lipids and progressive kidney disease. *Kidney Int* 1991;39(Suppl 31):S35-S40.
 58. Thomas ME, Freestone A, Varghese Z, Persaud JW, Moorhead JF. Lipoprotein(a) in patients with proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:597-601.
 59. Kostner GB, Bihari-Varga M. Is the atherogenicity of Lp(a) caused by its reactivity with proteoglycans? *Eur Heart J* 1990;98 (Suppl):255-6.
 60. Appel G. Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney Int* 1991;39:169-83.
 61. Kasiske BL, Umen AJ. Persistent hyperlipidemia in renal transplant patients. *Medicine* 1987;66:309-16.
 62. Seidel D, Alaupovic P, Furman RH, McConathy WJ. A lipoprotein characterizing obstructive jaundice. *J Clin Invest* 1970;49:2396-8.
 63. Soros P, Bottcher J, Maschek H, Selberg O, Muller MJ. Lipoprotein X in patients with cirrhosis: its relationship to cholestasis and hypercholesterolemia. *Hepatology* 1998;28:1199-205.
 64. Cicognani C, Malavolti M, Morselli-Labate AM, Zamboni L, Sama C, Barbara L. Serum lipid and lipoprotein patterns in patients with liver cirrhosis and chronic active hepatitis. *Arch Intern Med* 1997;157:792-6.
 65. Wolfe BM, Huff MW. Effects of combined estrogen and progestin administration on plasma lipoprotein metabolism in postmenopausal women. *J Clin Invest* 1989;83:40-45.
 66. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravnkær V, Sacks FM. Effect of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991;325:1196-204.
 67. Sacks FM, McPherson R, Walsh BW. Effect of postmenopausal estrogen replacement on plasma Lp(a) lipoprotein concentrations. *Arch Intern Med* 1994;154:1106-10.
 68. Sack MN, Rader DJ, Cannon RO. Oestrogen and inhibition of oxidation of low-density lipoproteins in postmenopausal women. *Lancet* 1994;343:269-90.
 69. Angelin B, Olivecrona H, Reihner E, et al. Hepatic cholesterol metabolism in estrogen-treated men. *Gastroenterology* 1992;103:1657-63.
 70. Wolfe BM, Huff MW. Effects of low dosage progestin-only administration upon plasma triglycerides and lipoprotein metabolism in postmenopausal women. *J Clin Invest* 1993;92:456-61.
 71. Taskinen MR, Nikkila EA, Pelkonen R, Sane T. Plasma lipoproteins, lipolytic enzymes, and very-low-density-lipoprotein triglyceride turnover in Cushings syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:619-24.
 72. Bagdade JD, Yee E, Albers J, Pykalisto OS. Glucocorticoids and triglyceride transport effects on triglyceride secretion rates, lipoprotein lipase and plasma lipoproteins in the rat. *Metabolism* 1976;25:533-7.
 73. Boquist S, Ruotolo G, Hellenius ML, Dannel-Toverud K, Karpe F, Hamsten A. 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* 1998;137:391-400.
 74. Yamamoto T, Kitazawa Y, Noma A, Maeda S, Kato A, Ando Y, et al. The effects of the beta-adrenergic-blocking agents, timolol and carteolol on plasma lipids and lipoproteins in Japanese glaucoma patients. *J Glaucoma* 1996;5:252-7.
 75. Miller NE. Effects of adrenoceptor-blocking drugs on plasma lipoprotein concentrations. *Am J Cardiol* 1987;60:17E-23E.
 76. Kasiske BL, Ma JZ, Kalil RSN, Louis TA. Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. *Ann Intern Med* 1995;122:133-41.
 77. McKenney JL, Goodman R, Wright JT, Rifai N, Aycock DG, King ME. The effect of low-dose hydrochlorothiazide on blood pressure, serum potassium and lipoproteins. *Pharmacotherapy* 1986;6:179-84.
 78. Elliott WJ. Glucose and cholesterol elevations during thiazide therapy: intention-to treat versus actual on therapy experience. *Am J Med* 1995;99:261-9.
 79. Durrington PM. Hyperlipidaemia: Diagnosis and management. 2nd ed, Oxford: Butterworth Heinemann; 1995.
 80. Vahlquist C, Michaelsson G, Vahlquist A, Vessby B. A sequential comparison of tretinate (Tigason) and isotretinoid (Roaccutane) with special regard to their effect on serum lipoproteins. *Br J Dermatol* 1985;69:76.
 81. Keller H, Dreyer C, Medin J, Mahfoudi A, Ozato K, Wahli W. Fatty acids and retinoids control lipid metabolism through activation of peroxisome proliferator-activated receptor-retinoid X receptor heterodimers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:2160-4.
 82. Remenyik É, Paragh G, Kovács É, Horkay I, Balogh Z, Fóris G. Effect of retinoids on LDL metabolism by macrophages. *Eur J Dermatol* 1997;7:99-102.
 83. Vatsala A, Weinberg RB, Schoenberg L, Grevel J, Goldstein RH, Van Buren CT, et al. Lipid abnormalities in cyclosporine-prednisone treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1989;48:37-43.
 84. Princen HMG, Meijer P, Hofstee B, et al. Effects of cyclosporin A on LDL receptor activity and bile acid synthesis in hepatocyte monolayer cultures and in vivo in the rat, abstracted. *Hepatology* 1987;7:1109.