

## Lipidek szerepe az ateroszklerózis kialakulásában

Paragh György dr.

DEOEC, I. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

*A kardiovaszkuláris betegségek hazánkban a vezető halálokokat adják, ezért jelentős szerepe van minden olyan ismeretnek, amely segít megismerni az érlelmeszesedés folyamatát és az érlelmeszesedésben részt vevő egyes tényezők szerepét ebben a folyamatban. A szerző a lipidek érlelmeszesedésben játszott szerepének rövid áttekintését adja. Bemutatja az LDL, lipoprotein(a), triglicerid aterogenezist elősegítő hatását és a HDL aterogenezist gátló hatását. Ezek ismerete lehetővé teszi a gyakorló orvos számára a lipidcsökkentő terápia tudatos alkalmazását a szív-, érrendszeri betegségek leküzdésében.*

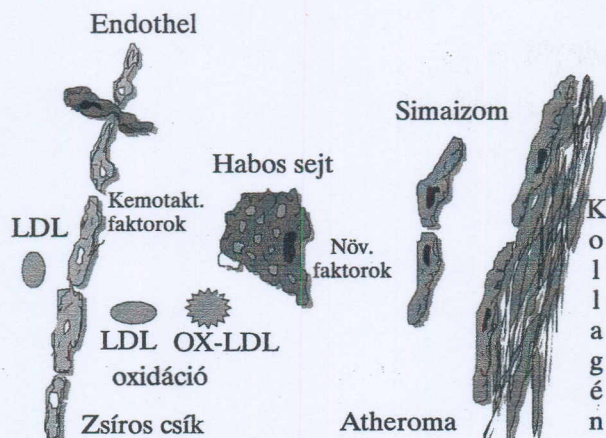
A kardiovaszkuláris betegségek, a kardiovaszkuláris halálozás a fejlett nyugati országokban és hazánkban is a vezetőhelyen áll. A korábbi vizsgálatok arra hívták fel a figyelmet, hogy hazánkban a kardiovaszkuláris megbetegedések száma a nyugat-európai országokhoz képest a 70-es és 90-es évek között nem csökkent, hanem emelkedett (1). Az utóbbi években figyelhető meg a kardiovaszkuláris betegségek csökkenése hazánkban is. Ezen betegségek kialakulásában igen jelentős szerepe van az ún. veszélyeztetettség tényezőnek (2). A veszélyeztetettség tényezők közül jelentős szereppel bír a lipidabnormalitás. A lipidek szerepére hívta fel a figyelmet Anitschow megfigyelése is, amelynek során koleszterinnel etetett állatokban képződött plakkban jelentős mértékben mutatott ki koleszterint (3). A későbbi epidemiológiai vizsgálatok azt mutatták, hogy a szérum koleszterinszinttől függően változik a plakkok száma és mérete. A *Multiple Risk Factor Intervention Trial* elemzése arra hívta fel a figyelmet, hogy 1%-os koleszterincsökkentés 2%-os kardiovaszkuláris rizikócsökkenést eredményez (4). A koleszterinen kívül egyéb lipidfrakciók is szerepet játszanak az érlelmeszesedés kialakulásában. A Helsinki Heart tanulmány az elsők között hívta fel a figyelmet arra, hogy a HDL-csökkenés a kardiovaszkuláris rizikó növekedését eredményezheti (5). A lipidcsökkentő tanulmányok metaanalízisét elvégezve azt mutatták ki, hogy 0,026 mmol/l-es HDL-emelkedés nőknél 3%-kal, férfiaknál 2%-kal csökkenti a kardiovaszkuláris rizikót (6). A HDL-en kívül a triglicerid is jelentős szerepet játszik az érlelmeszesedés kialakulásában. Hokanson és Austin 17 prospektív tanulmány metaanalízisét elvégezve arra hívta fel a figyelmet, hogy 1 mmol/l-es trigliceridcsökkenés férfiakban 30%-kal, nőkben 75%-kal csökkenti a kardio-

vaszkuláris rizikót (7). A különböző tanulmányok elemzése arra hívták fel a figyelmet, hogy a lipidfrakciók közül a kardiovaszkuláris rizikó szempontjából legfontosabb tényező az LDL-koleszterin, ezt követően a HDL-koleszterinszint, majd a trigliceridszint változása. Ezen lipidfrakciók kardiovaszkuláris rizikóra kifejtett hatása az érlelmeszesedést elősegítő vagy gátló hatásával magyarázható.

### A lipidek szerepe az ateroszklerózisban

Az érlelmeszesedés kialakulásában a keringésben lévő alakelemek és anyagok, valamint az endothel közötti kölcsönhatás megváltozásának jelentős szerepe van. Ebben a folyamatban számos tényező játszik szerepet. Ezeket a tényezőket ún. veszélyeztetettség vagy rizikótényezőnek hívjuk. Ezen ún. fő rizikótényezők közé tartozik a magas vérnyomás, cukorbetegség, dohányzás és a lipidabnormalitás. Az érlelmeszesedés kialakulását illetően számos elmélet született. Virchow klasszikus gyulladáselmélete szerint az ateroszklerotikus plakk lényege az érfal mikrotraumáira adott kötőszövetes reakció, hegesedés, amelyet másodlagosan lipidek infiltrálnak át. A klasszikus Rokitansky-féle trombogén elmélet szerint, amelyet 1946-ban Duguid újított fel az érfal mikrotraumáin mikrothrombusok keletkeznek. 1976-ban Ross és Glomset „Response to injury” elmélete szerint elsődleges az érfali endothel károsodása, ezt követi a vérlemezkék aggregációja, az érfali simaizomsejtek proliferációja, a kötőszöveti mátrix összetételének megváltozása, a lipidek lerakódása az artériafalba jutó makrofágokban, stb. (8). Ezek mindegyike hangsúlyozza az endothel, a subendothelialis tér, a keringő vér alakos elemeinek és véralkotók közötti kölcsönhatás fontosságát az ateroszklerózis folyamatá-





1. ábra: Az ateroszklerózis patomechanizmusa vázlatosan

ban. Ezek eredményeként az érfalban a transzportfolyamatok károsodásának az okai a következők lehetnek: az endothelkárosodás, amely létrejöhet mechanikai, kémiai tényezők vagy hypoxia hatására, az érfal kötőszöveti rostjainak, celluláris szerkezetének változása, az adventitia nyirokrendszerének zavarai. Az előbb felsorolt tényezők elősegítik a vérben lévő anyagok beépülését azok intimába való megtelepedését. Számos korábbi tanulmány bizonyította a dyslipidaemia és az érlemeztesedés közötti szoros összefüggést (9, 10). A hatékony koleszterincsökkentő gyógyszerek bevezetése igazolta azt, hogy a magas koleszterinszint csökkentése a kardiovaszkuláris betegségek csökkenéséhez vezet (11). Ezek az adatok szükségessé tették annak vizsgálatát, hogy a lipidek hogyan képesek befolyásolni az endothel és a subendothelialis régió anyagcseréjét és ezen keresztül az ateroszklerózis folyamatát. A lipidfrakciók közül a low density lipoprotein (LDL) nagy mennyiségben tartalmaz koleszterint. Az LDL-nek 2/3 része az ún. specifikus LDL-receptoron keresztül metabolizálódik. Az így történő koleszterinbevitel negatív feed back mechanizmus révén a sejtek intracelluláris koleszterin termelésének kulcsenzimét, a HMG-CoA-reduktázt gátolja, így csökkentve a sejt saját koleszterinszintézisét. Másrészt gátolja az LDL-receptor képződését, amelynek 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 az ún. specifikus receptoron keresztül történő felvétel érvényesül akkor, ha az LDL szerkezete nem módosul (12). Minden olyan tényező, amely az LDL módosulásához vezet, a felvételt az ún. 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 ún. habos (foam) sejtekké válnak. Ilyen scavenger receptorok a makrofágokon és a makrofág szerű sejteken, érfali

simaizomsejteken találhatók (1. ábra) (13). Hogyan képes az LDL strukturális megváltozása elősegíteni a scavenger receptoron keresztül történő felvételt? Az LDL-nek több fajtája ismert, a kicsi sűrű LDL-oxidációra hajlamosabb és ez az oxidáció azt eredményezi, hogy elsősorban a scavenger receptorokon keresztül metabolizálódik. Az oxidált LDL képes hatni a keringésben lévő monocitákra, ún. kemotaktikus és kemosztatikus hatást kifejtve a lizolecitin tartalmán keresztül. Ennek eredményeként a monociták felszíni receptorai megváltoznak, ún. integrinek képződnek. Ezek az integrinek az endothel felszínén elhelyezkedő vaszkuláris adhézis molekulákkal kapcsolatba kerülnek és ennek eredményeként a keringésben lévő monociták mintegy kitapadnak a koleszterinnel felhalmozott régióhoz (14). A kitapadást követően a monociták bejutnak a subendothelialis térbe és ott a felhalmozódó LDL-t a monociták aktivációja során képződő szabad gyökök szintén képesek oxidálni, ezáltal fokozni a scavenger receptoron keresztül történő felvételüket (15). A monocita aktiváció eredményeként a monociták makrofágokká alakulnak, amelyek felszínén nagy mennyiségben jelennek meg a scavenger receptorok, amelyek képesek felvenni a módosult LDL-t, miközben foam sejtekké válnak, amely az aterogenezis kezdeti lépése (16). Ebben a folyamatban igen jelentős szerepe van az endothelsejtnek, hiszen az endothelsejt által termelt nitrogén-oxid (NO), endothelin-1, tromboxán- $A_2$ , prosztaciklin jelentős szerepet játszik az érfal tónusának és a hemosztázis szabályozásában, valamint hatással van a keringő monociták működésére. Az NO képes gátolni a simaizomsejt-proliferációt és migrációt, míg az LDL és az oxidált LDL fokozza azt (17). Az NO meggátolja a trombociták adhézcióját, aggregációját és csökkenti a hiperreaktivitásukat ezzel is hozzájárulva a hemosztázis egyensúlyának fenntartásához (18).

A koleszterinen kívül a trigliceridszint-emelkedés is elősegíti az érlemeztesedés kialakulását. Ez részben a máj fibrinogéntermelő hatásának fokozásán keresztül, részben a simaizomsejt migrációra, proliferációra és trombocitaaktivációra kifejtett hatáson keresztül érvényesül. A lipoprotein(a) aterogenezisre kifejtett hatása LDL-szinttől függő. A kötőszöveti mátrix komponensével keresztbekötéseket képez és a módosult oxidált LDL-hez hasonlóan a scavenger receptorokon keresztül kerül felvételre (19). Ezenkívül az Lp(a) antifibrinolitikus hatása is szerepet játszik az ateroszklerózis kialakulásában. Az endothelsejtek felszínén elhelyezkedő plazminogén kötőhelyekhez kötődve meggátolja a plazminogén plazmin átalakulását (20). Ezáltal elősegíti a thrombusképződést (21).

#### Az ateroszklerózist gátló HDL

A lipidfrakciók közül a HDL-gátló hatást fejt ki az ateroszklerózis folyamatára. Ezt bizonyítják a korábbi klinikai vizsgálatok is, amelyben kimutatták azt, hogy a HDL-szint emelkedése gátolja az iszkémiás



szívbetegség kialakulását. Csökkenti annak gyakoriságát. A Framingham-tanulmányban azoknál az egyéneknél, akiknél a HDL-érték 0,9 mmol/l alatt volt 8-szor gyakrabban fordult elő kardiovaszkuláris megbetegedés, azon egyénekéhez képest, akiknél a HDL-érték 1,7 mmol/l felett volt (22). A primer prevenciós tanulmányok közül a Helsinki Heart Study hívta fel a figyelmet arra, hogy a kardiovaszkuláris események csökkentésében az LDL-en kívül a HDL-nek is szerepe lehet (5). A későbbi metaanalízisek során kimutatták azt, hogy 1 mmol/l HDL-emelkedés 2–3%-os kardiovaszkuláris rizikócsökkenést eredményez (23). Míg más angiográfiával végzett tanulmány arra hívta fel a figyelmet, hogy ugyanolyan koleszterinszinttel rendelkező egyének közül az alacsonyabb HDL-szinttel rendelkezőkben gyakrabban fordult elő a kardiovaszkuláris esemény (24, 25). A HDL ezen antiaterogén hatása részben összetételével is magyarázható. A HDL 50%-át fehérje alkotja. A fő fehérje komponense az apo-A<sub>1</sub>. A fehérjetartalom mintegy 90%-át ez alkotja, 20%-ban koleszterinésztert és foszfolipidet, 5%-ban trigliceridet és nem észterifikált koleszterint tartalmaz. Ezenkívül a HDL-hez kötődő enzimek is jelentős szerepet játszanak a HDL aterogenezist gátló hatásában.

#### HDL védőhatásának a mechanizmusai

A HDL védőhatásának a mechanizmusai a következők (26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34):

- reverz koleszterintranszport,
- antioxidáns hatás, amely nemcsak az LDL-oxidáció gátlását, hanem az oxidált LDL-sejtre gyakorolt hatását is gátolja,
- az artériafal sejteire és a monocitára gyakorolt gyulladásgátló hatás,
- a HDL fokozza az endothel prosztaciklin szintézisét és nyújtja a plazmában a féléletidejét,
- szabályozza a tromboxán és prosztaciklintermelést, ezáltal gátolja a trombocitaaggregációt,
- az endotoxinok kötése révén véd azok proinflammatorikus hatásával szemben.

A reverz koleszterintranszport alatt a HDL azon hatását értjük, hogy a perifériás szövetekből koleszterint vesz fel, és az így felvett koleszterint a májba szállítja, ily módon a szervezet képes megszabadulni fölös koleszterintartalmától (35). Ezenkívül a HDL képes gátolni az LDL oxidációját, és így az ateroszklerózis kezdeti lépését a foam sejt képződését is (36). Ez az antioxidáns hatás részben a lipid-peroxidok LDL-ről történő elszállításával, másrészt azok képződésének meggátlásával magyarázható. Ezen antioxidáns hatás gátolja az LDL oxidációját és az oxidált LDL és lipidek indukálta gyulladásos válasz kialakulását (37). Számos enzim található a HDL-en. Így pl. a paraoxonáz, lecitin-koleszterin aciltranszferáz, trombocitaaktiváló faktor acetilhidroláz, foszfolipáz D és proteáz. A HDL fő apolipoproteinjének az apo-A<sub>1</sub>-nek is van enzimaktivitása. Ezenkívül a HDL a direkt endothelhatáson keresztül csökkenti az endothel felszínén az adhéziós molekulák számát, amelynek eredményeként csök-

ken az LDL-indukálta humán monociták subendothelialis térbe történő beáramlása (38). A HDL szabályozza az endothel integritásában jelentős szerepet játszó tromboxán és prosztaciklin termelést. Az endotoxinok kötése révén véd azok proinflammatorikus hatásával szemben (27, 31).

#### Lipidek ateroszklerózisban játszott szerepét bizonyító főbb tanulmányok

A lipidek szerepét az ateroszklerózis rizikójában bizonyítják a korábban végzett primer és szekunder prevenciós lipidcsökkentő tanulmányok, amelyek azt mutatták, hogy az LDL-csökkentés mind az összhálózást, mind a kardiovaszkuláris halálózást ezenkívül az akut kardiovaszkuláris eseményeket és az akut kardiovaszkuláris beavatkozások számát is jelentős mértékben szignifikánsan csökkentették (4S, HPS, PROVE-IT, MIRACL) (39, 40, 41, 42). A HDL-emelés mind primer, mind kardiovaszkuláris prevencióban jelentős kardiovaszkuláris esemény csökkenést eredményezett (Helsinki Heart Study, VAHIT) (5, 43). Ezek a tapasztalatok is hozzásegítettek a lipidológiával és a kardiológiával foglalkozó kutatókat, orvosokat arra, hogy ma a betegek érdekében olyan terápiás irányelveket és célértékeket fogalmazzanak meg, amelyekkel az életkilátásaikat az életminőségüket jobban és hatékonyabban tudjuk javítani.

*Irodalom: 1. Vargáné Hajdú P, Ádány R. A keringési rendszer betegségei okozta korai halálozás trendjei Magyarországon és az Európai Unióban, 1970-1997. Orvosi Hetilap 2000; 141: 601-7. – 2. Kannel WB, Gordon T, et al. Role of lipids and lipoprotein fractions in assessing atherogenesis. The Framingham Study. Prog Lipid Res 1981; 20: 339-48. – 3. Anitschkow N, Chalatorow S. On experimental cholesterol steatosis and its significance in the origin of some pathological processes (1913). Reprinted in Arteriosclerosis 1983; 3: 178-82. – 4. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Multiple Risk Factor Intervention Trial: Risk factor changes and mortality result. JAMA 1982; 248: 1465-77. – 5. Frick MH, Elo O, 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. – 6. Gordon DJ, Probstfield JL, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. Circulation 1989; 79: 8-15. – 7. 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. – 8. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts) N Engl J Med 1976; 295: 369-377. – 9. Keys A. Coronary heart disease in seven countries. Circulation 1970; 41 (Suppl 1): 11-21. – 10. Martin MJ, Hulley SB, et al. Serum cholesterol, blood pressure and mortality: implications from a cohort of 361.662 men. Lancet 1986; ii: 933-6. – 11. Castelli WP, Garrison RJ, et al. In-*



- cidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. *JAMA* 1986; 256: 2835–8. – 12. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of low density lipoprotein receptors: implications for pathogenesis and therapy of hypercholesterolemia and atherosclerosis. *Circulation* 1987; 76: 504–7. – 13. Thompson GR, editor. *A handbook of hyperlipidaemia*. Current Science, London, 1989. – 14. Steinberg D, Witztum JL. Lipoproteins and atherogenesis. *JAMA* 1990; 264: 3047–52. – 15. Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low-density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 1991; 88: 1785–92. – 16. Steinbrecher UP, Parthasarathy S, et al. 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. – 17. Cornwell TL, Arnold E, et al. 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. – 18. Graaf JC de, Banga JD, et al. Nitric oxide functions as an inhibitor of platelet adhesion under flow conditions. *Circulation* 1992; 85: 2284–90. – 19. Rath M, Niendorf A, et al. Detection and quantification of lipoprotein(a) in the arterial wall of 107 coronary bypass patients. *Atherosclerosis* 1989; 9: 579–592. – 20. Miles LA, Fless GM, et al. A potential basis for the thrombotic risks associated with lipoprotein(a). *Nature* 1989; 339: 301–3. – 21. Császár A, Karádi I, et al. High lipoprotein(a) levels with predominance of high molecular weight apo(a) isoforms in patients with pulmonary embolism. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 368–370. – 22. Gordon T, Castelli W, et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. *The Framingham Study*. *Am J Med* 1977; 62: 707–14. – 23. Rader DJ, Haffner SM. Role of fibrates in the management of hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol* 1999; 83: 30F–35. – 24. Miller M, Seidler A, et al. Long-term predictors of subsequent cardiovascular events with coronary artery disease and 'desirable' levels of plasma total cholesterol. *Circulation* 1992; 86: 1165–70. – 25. Pearson TA, Bulkley BH, et al. The association of low levels of HDL cholesterol and arteriographically defined coronary artery disease. *Am J Epidemiol* 1979; 109: 285–295. – 26. Wilson PWF. *The Framingham Study*. *Arteriosclerosis* 8 (1988): 737–741. – 27. Mackness MI, Durrington PN, Mackness B. How high-density lipoprotein protects against the effects of lipid peroxidation. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 383–8. – 28. Lusis EJ. *Atherosclerosis*. *Nature* 2000; 407: 233–41. – 29. Barter PJ. *Harwood Academic Publisher* 1999; p. 85–108. – 29. Charo IF. Monocyte–endothelial cell interactions. *Curr Opin Lipidol* 1992; 3: 335–343. – 30. Fleisher LN. Stimulation of arterial endothelial cell prostacyclin synthesis by high density lipoproteins. *J Biol Chem* 1982; 257: 6653–5. – 31. Zeiher AM. Coronary atherosclerotic wall thickening and vascular reactivity in humans. Elevated high-density lipoprotein levels ameliorate abnormal vasoconstriction in early atherosclerosis. *Circulation* 1994; 89: 2525–32. – 32. Nofer JR. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 861–9. – 33. Lerch PG, Spycher MO, Doran JE. Reconstituted high density lipoprotein (rHDL) modulates platelet activity in vitro and ex vivo. *Thromb Haemost* 1998; 80: 316–20. – 34. Klimov AN, Kozhemyakin LA, et al. Antioxidative effect of high density lipoproteins in the oxidation of low density lipoproteins. *Bull Exp Biol Med (Russ)* 1987; 103: 550. – 35. Parthasarathy S, Barnett J, et al. High-density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta* 1990; 1044: 275–83. – 36. Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest* 1995; 96: 2882–91. – 37. Monocyte transmigration induced by modification of low density lipoprotein in cocultures of human aortic wall cells is due to induction of monocyte chemotactic protein 1 synthesis and is abolished by high density lipoprotein. *J Clin Invest* 1991; 88: 2039–46. – 38. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary artery disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–9. – 39. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22. – 40. Cannon CP, Braunwald E, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495–1504. – 41. Schwartz GG, Olsson AG, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. *The MIRACL study: a randomized controlled trial*. *JAMA* 2001; 285: 1711–8. – 42. Rubins HB, Robins SJ, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341: 410–418.

### 13<sup>th</sup> Budapest Nephrology School (Nephrology, Hypertension, Dialysis, Transplantation)

25 August – 30 August 2006

Under the Auspices of ISN and ERA-EDTA

is scheduled at the Faculty of Medicine, Semmelweis University Budapest. Internationally known speakers will address up to date topics in nephrology, hypertension, dialysis and transplantation, with an emphasis on pathophysiological mechanisms and evidence based treatment modalities. The course is designed to meet the requirements of 35 European/US CME credit points.

The number of participants is limited („Early bird...!“).

For further information please write to: László Rosivall, MD, PhD, DSc, Professor of Pathophysiology, Institute of Pathophysiology, Nephrology Research and Training Center, Semmelweis University, Nagyvárad tér 4, Budapest, Hungary. Tel/Fax: +36 1 2100 100; E-mail: rosivall@net.sote.hu