

PARAGH GYÖRGY DR., HARANGI MARIANN DR.

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, I. Belklinika, Debrecen

KARDIOMETABOLIKUS KOCKÁZAT ÉS A LIPIDANYAGCSERE-ZAVAROK

A KARDIOMETABOLIKUS SZINDRÓMA ELŐFORDULÁSÁT A FELNÖTT POPULÁCIÓBAN 25-40% KÖRÜLINEK BECSÜLIK A FEJLETT ORSZÁGOKBAN. A SZINDRÓMA MAGÁBAN FOGLALJA AZ INZULINREZISZTENCIÁT/HYPERINSULINAEMIÁT, A CENTRÁLIS ELHÍZÁST, A DYSLIPIDAEMIÁT, A MAGAS VÉRNYOMÁST, A MIKROALBUMINURIÁT, A FOKOZOTT GYULLADÁSOS FOLYAMATOKAT, A HIPERKOAGULABILITÁST ÉS A FOKOZOTT OXIDATÍV STRESSZT. EZEN KOMPONENSEK MINDEGYIKE EGYENKÉNT ÉS EGYMÁSTÓL FÜGGETLENÜL NÖVELI A KARDIOVASZKULÁRIS MORBIDITÁST ÉS MORTALITÁST. EZÉRT A KARDIOVASZKULÁRIS SZINDRÓMA KEZELÉSE, EZEN BELÜL AZ ÉLETMÓD-VÁLTOZTATÁS ÉS A GYÓGYSZERES KEZELÉS KIEMELT FONTOSSÁGÚ TERÜLET. AZ ALÁBBIKBAN A DYSLIPIDAEMIA SZEREPÉT ISMERTETJÜK A KARDIOMETABOLIKUS SZINDRÓMA KIALAKULÁSÁBAN ÉS KEZELÉSÉBEN.

KULCSSZAVAK: KARDIOMETABOLIKUS SZINDRÓMA, HYPERLIPIDAEMIA, INZULINREZISZTENCIA

CARDIOMETABOLIC RISK AND LIPID METABOLISM ABNORMALITIES. THE CARDIOMETABOLIC SYNDROME IS CURRENTLY ESTIMATED TO AFFECT 25-40% OF THE ADULT POPULATION IN THE DEVELOPED COUNTRIES. THE COMPONENTS OF THE CARDIOMETABOLIC SYNDROME INCLUDE INSULIN RESISTANCE/HYPERINSULINEMIA, CENTRAL OBESITY, DYSLIPIDEMIA, HYPERTENSION, MICROALBUMINURIA, INCREASED INFLAMMATION, HYPERCOAGULABILITY AND OXIDATIVE STRESS. ALL OF THE COMPONENTS OF THIS SYNDROME, INDIVIDUALLY AND INTERDEPENDENTLY, SUBSTANTIALLY INCREASE THE RISK OF CARDIOVASCULAR MORBIDITY AND MORTALITY. THUS, TREATING THE CARDIOMETABOLIC SYNDROME REQUIRES AN AGGRESSIVE APPROACH WITH A FOCUS ON BOTH LIFESTYLE MODIFICATION AND PHARMACOLOGIC INTERVENTION. HERE WE FOCUS ON THE ROLE OF DYSLIPIDEMIA IN THE PATHOMECHANISM AND TREATMENT OF THE CARDIOMETABOLIC SYNDROME.

KEYWORDS: CARDIOMETABOLIC SYNDROME, HYPERLIPIDEMIA, INSULIN RESISTANCE

A metabolikus szindróma, vagy újabban a kardiometabolikus szindróma fogalmának kialakulásához az a felismerés vezetett, hogy a leggyakoribb kardiovaszkuláris kockázati tényezők igen gyakran együttesen jelentkeznek, ami kiemelkedően magas arányban vezet a szív- és érrendszeri megbetegedések kialakulásához (1). A szindrómát alkotó számos tényező közül (1. táblázat) az egyik legfontosabb a dyslipidaemiák kialakulása (2). A jellemző lipideltérések a hypertriglyceridaemia, a csökkent HDL (high-density lipoprotein), az emelkedett kicsi sdLDL-szint növekedése (3). A lipideltérések kialakulását azonban nem lehet különválasztani két másik igen lényeges elem: a centrális elhízás és az inzulinrezisztencia kialakulásától.

A VISCERALIS OBESITAS HATÁSA A LIPIDPARAMÉTEREKRE

Korábbi hazai vizsgálatok azt mutatták ki, hogy a magyar lakosság jelentős része valamilyen súlyproblémával küszködik. *Bíró, Zajkás*, illetve *Halmy* professzorok vizsgálatai alapján körülbelül a lakosság 60%-ának van valamilyen súlyproblémája (4, 5). Fontos megjegyezni azt, hogy nem mindegy, hogy milyen a zsír eloszlása. Kardiovaszkuláris szempontból az ún. visceralis típusú elhízás a legkedvezőtlenebb forma (6). A visceralis obesitas esetén férfiaknál a 94 cm-es, nőknél a 80 cm-es háskörfogatot tekintjük a felső határértéknek, e feletti értéknél mérsékelten, a férfiak esetén 102 cm,

nők esetén 88 cm feletti értéknél jelentősen nő a kardiovaszkuláris kockázat. A háskörfogat mérésekor a subcostalis vonal és az interspinális vonal közötti távolság felénél kell mérni a fenti értéket (7).

Mi az oka a visceralis obesitas és a különböző metabolikus elváltozások közötti összefüggésnek? Ismert, hogy a zsírszövet nemcsak energiaraktározó, hanem egy hormontermelő szövet is és az általa termelt hormonok, citokinek hatásának eredményeként megváltozik a szervezet homeosztázisa, ezen keresztül a zsíryanycsere is (1. ábra) (8). Ennek eredményeként a zsírszövet felszaporodása úgynevezett inzulinrezisztenciát hoz létre, amely módosítja más sejtek működését. Hogyan képesek más sejtek a lipid anyagcserejére

hatni, és hogyan képes az inzulinrezisztencia befolyásolni a lipidanyagcserét?

AZ INZULINREZISZTENCIA HATÁSAI

A májsejt-kultúrán végzett akut inzulinhatást nézve azt tapasztalhatták, hogy az inzulin adása gátolja a very low-density lipoprotein (VLDL) szekrécióját. 48 óra múlva azt tapasztalták, hogy a VLDL szekréciója fokozódik (9). Az akut inzulinhatást vizsgálva izolált perfundált májmodellben azt tapasztalták, hogy az inzulin adását követően nem csökkent a VLDL-szekréció hanem fokozódott. Kiderült az, hogy abban az esetben, hogyha elegendő mennyiségű szabad zsírsav áll rendelkezésre, akkor az inzulin hatására a VLDL-szekréció fokozódása indul meg (10). Abban az esetben, ha nincs megfelelő mennyiségű zsírsav, akkor a VLDL szekréciója csökken. Emellett bizonyos egyéb kórállapotok is elősegíthetik azt, hogy a szabadzsírsav-túlkínálat fokozza a VLDL szekrécióját, ugyanis a májsejtekben a mikroszomális transzferproteineknek igen jelentős szerepe van abban, hogy a hozzájuk kötődő apolipoprotein-B (apo-B), amely a VLDL egyik fő apolipoproteinje kapcsolódhasson a koleszterinhez, a trigliceridhez és ezáltal a VLDL-partikula jön létre (11). Az inzulin fiziológiásan gátolja a mikroszomális transzferproteinek az expresszióját és ezáltal mintegy elősegíti azt, hogy a nagy szabadzsírsav-túlkínálat esetén ne legyen nagymértékű VLDL-szekréció (12). De minden olyan kórállapot, amely obesitással, inzulinrezisztenciával jár, eleve megemeli a májsejtek mikroszomális proteintartalmát és ezért az inzulin a védő hatását nem tudja kifejteni (13). Ennek eredményeként a zsírsejtek által biztosított nagy mennyiségű szabadzsírsav-kínálat és az inzulin hatása az lesz, hogy fokozódik a VLDL-képződés és a VLDL-képződéssel együtt a HDL-csökkenés figyelhető meg (14).

A fokozott termelődésen kívül a triglicerid felhalmozódásához hozzájárul az is, hogy a triglicerid lebontásáért felelős lipoprotein-lipáz aktivitása csökken és a lipoprotein-lipáz aktivitásának csökkenése elősegíti a trigliceridben gazdag partikulák felhalmozódását (15).

A HDL MENNYISÉGI ÉS MINŐSÉGI VÁLTOZÁSAI

A triglicerid felhalmozódása a kerin-gésben azt eredményezi, hogy a kerin-gésben lévő lipoprotein-partikulák egymás közötti cseréje során a HDL nagy mennyiségben vesz fel a trigliceridben gazdag részecskékből trigliceridet, míg koleszterinésztert ad át a koleszterinészter transzferprotein (CETP) segítségével, ennek eredményeként a HDL struktúrája összetétele megváltozik (16). Mérete csökken, könnyebben metabolizálódik a májon keresztül a hepatikus lipáz által, majd később, a vesében található kubulin és megalin receptoron keresztül, és ez a HDL-szint csökkenéséhez vezet (17). A HDL-szint csökkenése azt eredményezi, hogy a HDL nem tud megfelelni annak az antiaterogén hatásának, amelyet betölt a szervezetben, a reverz koleszterintranszport csökken, az LDL antioxidáns védelme romlik és a HDL gyulladásgátló hatása elégtelenné válik (18).

AZ LDL MINŐSÉGI VÁLTOZÁSAI

A visceralis obesitas és az ezzel járó metabolikus állapotok hatására megváltozik az LDL összetétele, nő a kicsi denz LDL aránya és ennek eredményeként a kedvezőtlenebb, oxidációra hajlamosabb LDL-frakciók felhalmozódását figyelhetjük meg (19). A nagy

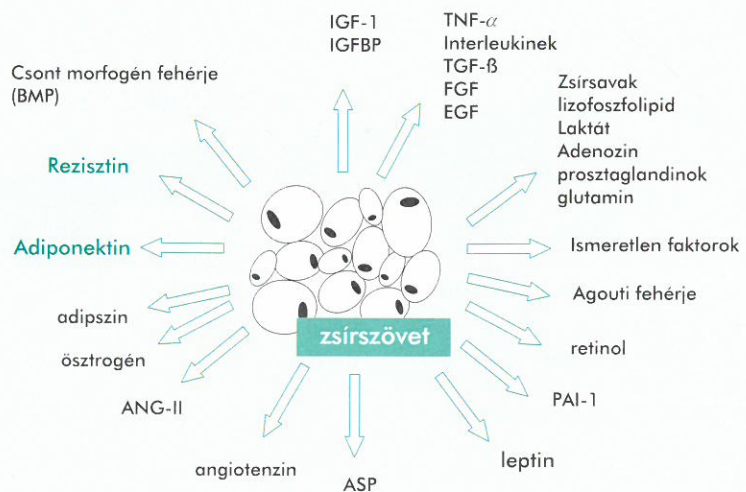
1. TÁBLÁZAT: A KARDIOMETABOLIKUS SZINDRÓMA KOCKÁZATI TÉNYEZŐI

- HIPERTÓNIA
- CENTRÁLIS TÍPUSÚ ELHÍZÁS
- INZULINREZISZTENCIA/HYPERISULINAEMIA
- MIKROALBUMINÉMIA
- ENDOTHEL-DISZFUNKCIÓ
- ALACSONY HDL-SZINT
- MAGAS TRIGLICERIDSZINT
- MAGAS KICSI DENZ LDL-KOLESZTERINSZINT
- EMELKEDETT FIBRINOGENSZINT
- EMELKEDETT C-REAKTÍV FEHÉRJESZINT
- EMELKEDETT PLAZMINOGÉN AKTIVÁTOR INHIBITOR-1-SZINT
- A REAKTÍV OXIGÉN GYÖKÖK SZINTJÉNEK EMELKEDÉSE
- CSÖKKENT VASZKULÁRIS COMPLIANCE
- BALKAMRA-HIPERTROFIA
- HYPERURICAEMIA
- KÓROS HEMOSZTÁZIS PARAMÉTEREK ÉS FIBRINOLÍZIS

HDL high-density lipoprotein, LDL low-density lipoprotein

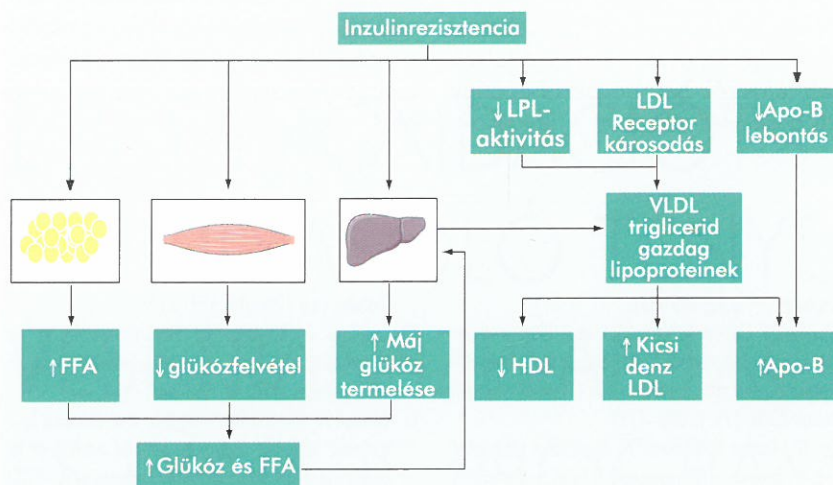
mennyiségű VLDL-termelés azt eredményezi, hogy étkezést követően a trigliceridszint nem normalizálódik, olyan ütemben, mint egészséges embereknél, 8 óra után is magas lesz a trigliceridszint, úgynevezett posztprandialis hypertriglyceridaemia alakul ki (20). Ennek az az oka, hogy az endogénen fokozottan termelődő VLDL lekötö az amúgy is csökkent aktivitású lipoprotein-lipáz kapacitását és az

1. ÁBRA: A ZSÍRSZÖVEGTŐL TERMELT HORMONOK ÉS BIOAKTÍV ANYAGOK



IGF-1 inzulinszerű növekedési faktor-1; IGFBP IGF kötőfehérje; TNF- α tumor nekrosis faktor- α ; TGF- β transzformáló növekedési faktor- β ; FGF fibroblast növekedési faktor; EGF epidermalis növekedési faktor; PAI-1 plazminogén aktivátor inhibitor-1; ASP aciláció-stimuláló fehérje; ANG-II angiotenzin II

2. ÁBRA: AZ INZULINREZISZTENCIA KÖZPONTI SZEREPE A DYSLIPIDAEMIA KIALAKULÁSÁBAN. MILLER ÉS MTSAI. NYOMÁN (22).



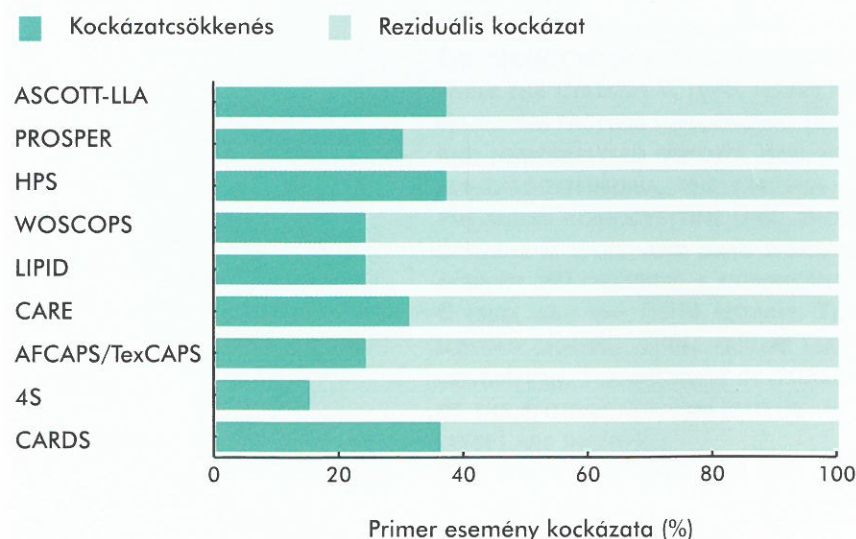
Apo-B apolipoprotein-B, FFA szabad zsírsav; HDL high-density lipoprotein; LDL low-density lipoprotein; LPL lipoprotein-lipáz

exogénen felvett trigliceridben gazdag táplálékok lebontására már nincs elég lipoprotein-lipáz, és ennek következtében elhúzódik ezen lipoproteinek a lebontása (21). Összefoglalva elmondhatjuk azt, hogy az intraabdominalis obesitas az inzulínrezisztencia révén szérumban glükóz és szabad zsírsav szintjének az emelését, ezáltal a májban a VLDL fokozódását váltja ki, amelynek eredményeként nő a trigliceridtartalom, csökken a HDL szintje, nő a sLDL mennyisége és növekszik az apo-B aránya, amely hypertrigliceridaemiát, a sLDL mennyiségének felhalmozódását és a HDL szintjének csökkenését eredményezi (22) (2. ábra).

KOCKÁZATBECSLÉS

Ezek az eltérések és az egyéb metabolikus eltérések azt az igényt fogalmazták meg, hogy a lipideltéréseken kívül egyéb metabolikus paramétereket is befolyásoljunk, hiszen ezek egymással szorosan összefüggnek. E paraméterek közül kiemelném a testtömeg-index és a haskörfogat mellett a vércukor- és a lipidparamétereket, a HDL- és a triglicerid-célértéket (23, 24). A kérdés az, hogyha el akarjuk érni ezeket a célértékeket, akkor mit kell tenni ahhoz, hogy tájékozódjunk a beteg jelenlegi állapotáról. Minden betegnél meg kell mérni a haskörfogatot, a

3. ÁBRA: REZIDUÁLIS KOCKÁZAT STATINKEZELÉST KÖVETŐEN. KASTELEIN NYOMÁN (28)



lipidprofil, a vérnyomás monitorozására és az éhgyomri vércukorszint-meghatározására is szükség van, hiszen ezek alapján egyszerű módszerekkel meg tudjuk ítélni a beteg kardiovaszkuláris állapotát (25).

KEZELÉS

Miután értékeltük a beteg állapotát, az életmódbeli változtatás, illetve a gyógyszeres kezelést kell elkezdeni. Az életmód-változtatáshoz tartozik a rendszeres fizikai aktivitás, a dohányzás elhagyása, a testsúlycsökkentés és az étrendi változtatások. A dyslipidaemia gyógyszeres kezelése során elsősorban a PPAR-alfa-receptoron keresztül ható fibrátok és a HMG-CoA-reduktáz-blokkoló statinok adása javasolt az egyes lipidparaméterek eltéréseitől függően (26). Elsődleges cél az LDL-szint csökkentése, másodlagos a HDL-szint emelése, harmadlagos a triglicerid szintjének csökkentése. Sajnos a nagy felmérések azt mutatják, hogy a fizikai aktivitás vonatkozásában 25-50%-os a betegek compliance, a dohányzás megszüntetése vonatkozásában nagyon alacsony, a megfelelő diéta vonatkozásában kevesebb, mint 50%. Ha megvizsgáljuk, hogy az obesitasban szenvedő betegek közül hány százalék tartja 1 évnél tovább a csökkentett súlyt még rosszabb, mintegy 20% az arány. A lipidcsökkentő gyógyszerek fogyasztása terén pedig nagyon szórnak az adatok: 0% és 100% között, átlagban 50%-os compliance-t lehet megállapítani (27).

Ez a rossz compliance azt eredményezi, hogy a különböző rizikó kategóriákban a betegek annak ellenére, hogy ma már megfelelő lipidcsökkentők állnak rendelkezésre nem érik el a célértékeket. Ennek a jelentősége az, hogy a korábbi nagy tanulmányok alapján kimutatható rizikócsökkenés nem következik be, így a maradék vagy reziduális kardiovaszkuláris kockázat is igen nagy (28) (3. ábra). Ha nem élünk megfelelően ezekkel a terápiás lehetőségekkel, akkor bizony az érelmeszesedési plakk kialakulása és progressziója tovább folytatódik, komplex plakk alakul ki és az akut kardiovaszkuláris események incidenciája nem csökken, és továbbra is hazánkban vezető halálok lesz a kardiovaszkuláris halálozás.

KÖVETKEZTETÉSEK

Bár a kardiometabolikus szindróma jelentősége és helye a rizikófaktorok között a nemzetközi irodalomban nem egyértelmű, az akcelerált aterogenezis következtében kialakuló jelentősen fo-

kozott kardiovaszkuláris kockázat miatt e betegek kezelése kiemelt jelentőségű (29). A szindróma részeként kialakuló dyslipidaemia kezelésekor a patomechanizmusban szerepet játszó egyéb tényezők befolyásolása éppúgy része a kezelésnek, mint a lipidcsök-

kentők alkalmazása. Az időben megkezdett, holisztikus szemléletű kezeléssel gátolható az érlelmeszesedés progressziója, ezzel javíthatjuk a kardiometabolikus szindrómában szenvedő betegek életkilátásait és életminőségét.

IRODALOM

1. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 720–732.
2. El-Atat FA, Stas SN, McFarlane SI, et al. The relationship between hyperinsulinemia, hypertension and progressive renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2816–2827.
3. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 2595–2600.
4. Zajkas G, Biro G. Some data on the prevalence of obesity in Hungarian adult population between 1985–88 and 1992–94. *Z Ernahrungswiss* 1998; 37 (Suppl 1): 134–135.
5. Halmy E, Halmy L. Practical possibility for the weight maintenance. *Acta Physiologica Hung* 2002; 89: 261.
6. Despres JP. Health consequences of visceral obesity. *Ann Med* 2001; 33: 534–541.
7. Halmy L. Az elhízás diagnosztikája. *Metabolizmus* 2003; 2: 90–94.
8. Nesto RW. Obesity: a major component of the metabolic syndrome. *Tex Heart Inst J* 2005; 32: 387–389.
9. Bartlett SM, Gibbons GF. Short- and longer-term regulation of very-low-density lipoprotein secretion by insulin, dexamethasone and lipogenic substrates in cultured hepatocytes. A biphasic effect of insulin. *Biochem J* 1988; 249: 37–43.
10. Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, et al. Effects of acute hyperinsulinemia on VLDL triglyceride and VLDL apoB production in normal weight and obese individuals. *Diabetes* 1993; 42: 833–842.
11. Chirieac DV, Chirieac LR, Corsetti JP, et al. Glucose-stimulated insulin secretion suppresses hepatic triglyceride-rich lipoprotein and apoB production. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 279: E1003–1111.
12. Lin MC, Gordon D, Wetterau JR. Microsomal triglyceride transfer protein (MTP) regulation in HepG2 cells: insulin negatively regulates MTP gene expression. *J Lipid Res* 1995; 36: 1073–1081.
13. Kuriyama H, Yamashita S, Shimomura I, et al. Enhanced expression of hepatic acyl-coenzyme A synthetase and microsomal triglyceride transfer protein messenger RNAs in the obese and hypertriglyceridemic rat with visceral fat accumulation. *Hepatology* 1998; 27: 557–562.
14. Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia* 2003; 46: 733–749.
15. Bartels ED, Lauritsen M, Nielsen LB. Hepatic expression of microsomal triglyceride transfer protein and in vivo secretion of triglyceride-rich lipoproteins are increased in obese diabetic mice. *Diabetes* 2002; 51: 1233–1239.
16. Chan DC, Barrett HP, Watts GF. Dyslipidemia in visceral obesity: mechanisms, implications, and therapy. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004; 4: 227–246.
17. Nofer JR, Kehrel B, Fobker M, et al. HDL and arteriosclerosis: beyond averse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 2002; 161: 1–16.
18. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, et al. Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation* 2000; 102: 179–184.
19. Tchernof A, Lamarche B, Prud'Homme D, et al. The dense LDL phenotype. Association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity, and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care* 1996; 19: 629–637.
20. Couillard C, Bergeron N, Prud'homme D, et al. Postprandial triglyceride response in visceral obesity in men. *Diabetes* 1998; 47: 953–960.
21. Brunzell JD, Hazzard WR, Porte D Jr, et al. Evidence for a common, saturable, triglyceride removal mechanism for chylomicrons and very low density lipoproteins in man. *J Clin Invest* 1973; 52: 1578–1585.
22. Miller WM, Nori-Janosz KE, Lillystone M, et al. Obesity and lipids. *Curr Cardiol Rep* 2005; 7: 465–470.
23. European Diabetes Policy Group. A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group 1999. *Diabet Med* 1999; 16: 716–730.
24. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl 1): S33–50.
25. Empana JP, Ducimetiere P, Charles MA, et al. Sagittal abdominal diameter and risk of sudden death in asymptomatic middle-aged men: the Paris Prospective Study I. *Circulation* 2004; 110: 2781–2785.
26. Fletcher B, Berra K, Ades P, et al. Managing abnormal blood lipids: a collaborative approach. *Circulation* 2005; 112: 3184–3209.
27. Menvet R, Lavie CJ, Milani RV. Importance and management of dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Am J Med Sci* 2005; 330: 295–302.
28. Kastelein JJ. Modifying plasma low-density lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol: what combinations are available in the future? *Am J Cardiol* 2005; 96 (9A): 20K–27K.
29. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, et al. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12: 295–300.