

KÖBLING TAMÁS DR., DERDÁK ZOLTÁN DR., SERES ILDIKÓ DR., BALOGH ZOLTÁN DR.,
HARANGI MARIANN DR., KATONA ÉVA DR. ÉS PARAGH GYÖRGY DR.

DEOEC, I. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere-betegségek Tanszék, Debrecen

A FIBRÁTOK SZEREPE A SZÉRUM PARAOXONÁZ AKTIVITÁSÁBAN

A HDL FELSZÍNÉN LÉVŐ PARAOXONÁZ-ENZIM (PON) ANTIOXIDÁNS HATÁSÁNÁL FOGVA KÉPES GÁTOLNI AZ OXIDÁLT LDL KELETKEZÉSÉT. HYPERLIPIDAEMIÁBAN SZENVEDŐ BETEGEKBEN CSÖKKENT PON-AKTIVITÁS ÉSZLELHETŐ. JELEN MUNKÁNKBAN MEGVIZSGÁLTUK 3 HÓNAPOS NAPI 600 MG GEMFIBROZIL (GF), ILLETVE NAPI 200 MG MIKRONIZÁLT FENOFIBRÁT (FF) HATÁSÁT A II/B TÍPUSÚ HYPERLIPIDAEMIÁBAN SZENVEDŐ BETEGEK PON AKTIVITÁSÁRA ÉS LIPOPROTEIN-SZINTJEIRE. 57 BETEGET GF-FEL, 52 BETEGET FF-FEL KEZELTÜNK. A KEZELÉST KÖVETŐEN GF ESETÉBEN A SZÉRUM TRIGLICERIDSZINT 33%-KAL, A SZÉRUM KOLESZTERINSZINT 16,4%-KAL SZIGNIFIKÁNSAN CSÖKKENT, A HDL SZINTJE NEM SZIGNIFIKÁNSAN 11%-KAL NÖTT, AZ LDL KONCENTRÁCIÓJA NEM SZIGNIFIKÁNSAN 16%-KAL CSÖKKENT, SZIGNIFIKÁNSAN 6%-KAL CSÖKKENT AZ APO-B₁₀₀ SZINTJE, VÁLTOZATLAN APO-A₁ SZINT MELLETT. A HÁROM HÓNAPOS FF-TERÁPIA HATÁSÁRA A SZÉRUM TRIGLICERIDSZINT 42,8%-KAL, A SZÉRUM KOLESZTERINSZINT 13%-KAL SZIGNIFIKÁNSAN CSÖKKENT, A HDL KONCENTRÁCIÓJA SZIGNIFIKÁNSAN 22,9%-KAL NÖTT, AZ LDL SZINTJE SZIGNIFIKÁNSAN 12,3%-KAL CSÖKKENT, SZIGNIFIKÁNSAN 12,5%-KAL CSÖKKENT AZ APO-B₁₀₀ SZINTJE, AZ APO-A₁ SZINTJE SZIGNIFIKÁNSAN EMELKEDETT 7,34%-KAL. A PON AKTIVITÁSA MINDKÉT SZERREL TÖRTÉNŐ KEZELÉS HATÁSÁRA SZIGNIFIKÁNSAN NÖTT (GF 15%, FF 37,6%). AZ EGYSÉGNYI HDL-RE JUTÓ PON-AKTIVITÁS (PON/HDL HÁNYADOS) GF HATÁSÁRA 23,6%-KAL, FF HATÁSÁRA 17,9%-KAL EMELKEDETT. FENOFIBRÁT ESETÉN AZ EGYSÉGNYI APO-A₁-RE JUTÓ ENZIMAKTIVITÁS (PON/APO-A₁ HÁNYADOS) NEM VÁLTOZOTT. ÍGY A HÁROM HÓNAPOS FIBRÁTKEZELÉS NEMCSAK A BETEGEK MAGAS LIPIDSZINTJÉT MÉRSÉKELTE, HANEM A SZÉRUM PON-AKTIVITÁS NÖVELESÉN KERESZTÜL ANTIATEROGÉN HATÁST IS KIFEJTETT.

KULCSSZAVAK: FENOFIBRÁT, GEMFIBROZIL, PARAOXONÁZ

FIBRIC ACID DERIVATE EFFECT ON SERUM PARAOXONASE ACTIVITY. PARAOXONASE (PON), WHICH IS FOUND ON THE SURFACE OF THE HDL, DUE TO ITS ANTIOXIDANT EFFECT CAN INHIBIT THE GENERATION OF THE OXIDIZED LDL DURING ATHEROGENESIS. THE ACTIVITY OF THE PON IS LOWER IN PATIENTS WITH HYPERLIPIDAEMIA, THAN IT IS IN CONTROL GROUP. WE EVALUATED THE EFFECT OF A THREE-MONTH-LONG TREATMENT OF TWO FIBRATE DERIVATES (GEMFIBROZIL: GF, MICRONIZED FENOFIBRATE: FF) ON THE LEVEL OF LIPOPROTEINS AND ON THE ACTIVITY OF THE PON IN PATIENTS WITH TYPE II. B. HYPERLIPIDAEMIA. 57 PATIENTS IN GF GROUP AND 52 PATIENTS IN FF GROUP WERE INCLUDED. GF WAS ADMINISTERED IN A DOSE OF 600 MG DAILY. THE DOSE OF FF WAS 200 MG PER DAY. AFTER THE GF TREATMENT THE LEVEL OF SERUM TRIGLYCERIDE DECREASED A SIGNIFICANT 33%, THE LEVEL OF SERUM CHOLESTEROL DECREASED A SIGNIFICANT 16.4%, THE LEVEL OF PROTECTIVE HDL SHOWED A NON-SIGNIFICANT 11% INCREASE, THE LEVEL OF APO-A₁ REMAINED UNCHANGED, BOTH THE LEVEL OF LDL AND THE LEVEL OF APO-B₁₀₀ DECREASED. AFTER THE FF THERAPY THE LEVEL OF SERUM TRIGLYCERIDE DECREASED 42.8%, THE LEVEL OF SERUM CHOLESTEROL DECREASED 13%, THE LEVEL OF SERUM HDL INCREASED BY 22.9%, THE LEVEL OF SERUM LDL DECREASED BY 12.3%, THE LEVEL OF APO-B₁₀₀ SHOWED A 12.5% DECREASE, THE THE LEVEL OF APO-A₁ INCREASED BY 7.34%. ALL CHANGES WERE SIGNIFICANT IN THE CASE OF FF. BOTH MEDICINES CAUSED SIGNIFICANT INCREASE OF THE PON ACTIVITY (GF: 15%, FF: 37.6%). THE PON/HDL RATIO (PON ACTIVITY IN REGARDS OF ONE UNIT HDL) INCREASED SIGNIFICANTLY BY 23.6% IN THE CASE OF GF AND BY 17.9% IN THE CASE OF FF. WE CAN CONCLUDE, THAT FIBRATE DERIVATES NORMALIZED THE LIPID PROFILE IN PATIENTS WITH HYPERLIPIDAEMIA. BESIDES THEY IMPROVED THE ANTIOXIDANT CAPACITY OF HDL BY INCREASING THE ACTIVITY OF PON, AND THIS MAY CONTRIBUTE TO THE REDUCTION OF CARDIOVASCULAR MORBIDITY AND MORTALITY.

KEYWORDS: FENOFIBRATE, GEMFIBROZIL, PARAOXONASE

A kardiovaszkuláris betegségek gyakorisága a fejlett országokban az első helyen áll. Hazánkban 1999-es adatok alapján a fejlett nyugati országokhoz hasonlóan a koszorúér-betegségek a vezető halálokokat adták (1).

Az ateroszklerózis kialakulásában kulcsfontosságú a rizikótényezők megéléte. Ezen rizikótényezők közül nagy jelentőséggel bír a dyslipidaemia. Hypercholesterinaemia esetén a vérben megemelkedett natív LDL-koncentráció hatására az LDL nagyobb koncentrációban kerül a subendothelialis térbe, ahol oxidálódik, oxidált LDL keletkezik (2). Az oxidált LDL keletkezése az aterogenezis egyik kulcseleme (3). Az oxidált LDL képes a foszfolipáz-A₂ aktiválására, amely enzim foszfolipideket hidrolizál, és így lizofoszfatidil-kolin keletkezik (Lyso-PC) (4). Az LDL-molekula felszínén keletkezett Lyso-PC kemotaktikus hatást fejthet ki a vérben keringő monocytákra, ugyanakkor gátolja a makrofágok elvándorlását az intimából (5, 6). Az oxidált LDL-scavenger receptoron keresztül kerül felvételre, és az így történő LDL-felvétel nem indítja be azt a negatív feed-back mechanizmust, amely képes lenne az intracelluláris koleszterin felhalmozódását megakadályozni (7). Ezen kívül citotoxikus hatásánál fogva az intracelluláris kalciumkoncentráció emelkedésén keresztül ezen sejtek pusztulását okozhatja (8, 9).

Az itt vázolt mechanizmus ellen hat a lipoproteineknek egy másik csoportja a HDL, amely:

- a reverz koleszterintranszport segítségével,
- a direkt endothelvédő hatásán keresztül,
- a HDL-hez kötött antioxidáns rendszeren keresztül fejti ki aterogenezist gátló hatását (10, 11).

Számos HDL-hez kötött enzim, illetve fehérje rendelkezik antioxidáns effektussal, de a legkifejezettebb antioxidáns hatása a HDL-hez kötött paraoxonáz enzimnek (PON) van (12). Az emberi PON-enzim a HDL azon szubfrakciójához kapcsolódik, amely apo-A₁-et tartalmaz, működéséhez az apo-A₁-en kívül Ca²⁺-ion is szükséges (13). Antioxidáns hatásánál fogva képes gátolni, illetve csökkenteni az oxidált LDL összes fent említett hatását (14). Korábbi vizsgálatok kimutatták azt, hogy diabetes mellitusban, krónikus

veseelégtelenségben és vesetranszplantációt követően, valamint familiáris hypercholesterinaemiában a HDL-hez kötött PON-aktivitás csökken (15, 16, 17).

Azon betegek, akikben a koleszterinszint emelkedése mellett a HDL-szint csökkenése is megfigyelhető, fokozott kockázattal vannak kitéve az ateroszklerózisnak. Ezen betegek közé tartoznak a II/b típusú hyperlipidaemiában szenvedő páciensek. Kezelésükben döntő szerep jut azon szerek alkalmazásának, amelyek az emelkedett koleszterinszint csökkentése mellett, az alacsony HDL-koncentrációt is emelni képesek. Ilyen hatásspektrummal rendelkeznek a fibrátok és származékaik.

Utóbbi évek vizsgálatai derítettek fényt a fibrátok pontos hatásmechanizmusára. A fibrátok a májsejtek PPAR- α (peroxisoma proliferated activated receptor) receptorán keresztül kötődnek a DNS-en megtalálható „peroxisoma proliferated response element”-hez (PPRE), amelynek segítségével emelik a lipoproteinlipáz-enzim szintézisét, valamint a HDL fő apolipoproteinjének az apo-A₁-nek a mennyiségét (18). Ezenkívül a fibrátok csökkentik az LPL-t gátló apo-C₃ koncentrációját is. Az összes itt felsorolt hatást a fibrátok transzkripcionális úton hozzák létre (19).

A fibrátok és fibrátszármazékok egyéb antiaterogén tulajdonsággal is rendelkeznek. Egyelőre még pontosan nem ismert módon csökkentik a plazminogén aktivátor inhibitor és a fibrinogén szintjét, amely szintén szerepet játszhat a kardiovaszkuláris betegségek progressziójának lassításában (20). Különösen kifejezett ez a hatás a harmadik generációs mikronizált fenofibrát esetében (21).

Az irodalomból jól ismert, hogy a különböző generációjú fibrátok lipidparaméterekre gyakorolt hatása eltérő. Mivel ezek a szerek a fent említett hatásainak nagy részét a májon keresztül fejtik ki, és a PON-enzim is a májban termelődik, ezért tanulmányoztuk a fibrátok és PON-enzim kapcsolatát. E téren a nemzetközi irodalomban csak nagyon kevés irodalmi adat áll rendelkezésre, a fellelhető adatok pedig ellentmondásosak (22, 23, 24). Vizsgáltuk, hogy a második generációs gemfibrozil (GF), illetve a harmadik generációs fenofibrát (FF),

milyen hatással van a II/b típusú hyperlipidaemiában szenvedő betegek lipidparamétereire, különös tekintettel a HDL-szintre és a HDL-hez kötött PON-enzim aktivitására.

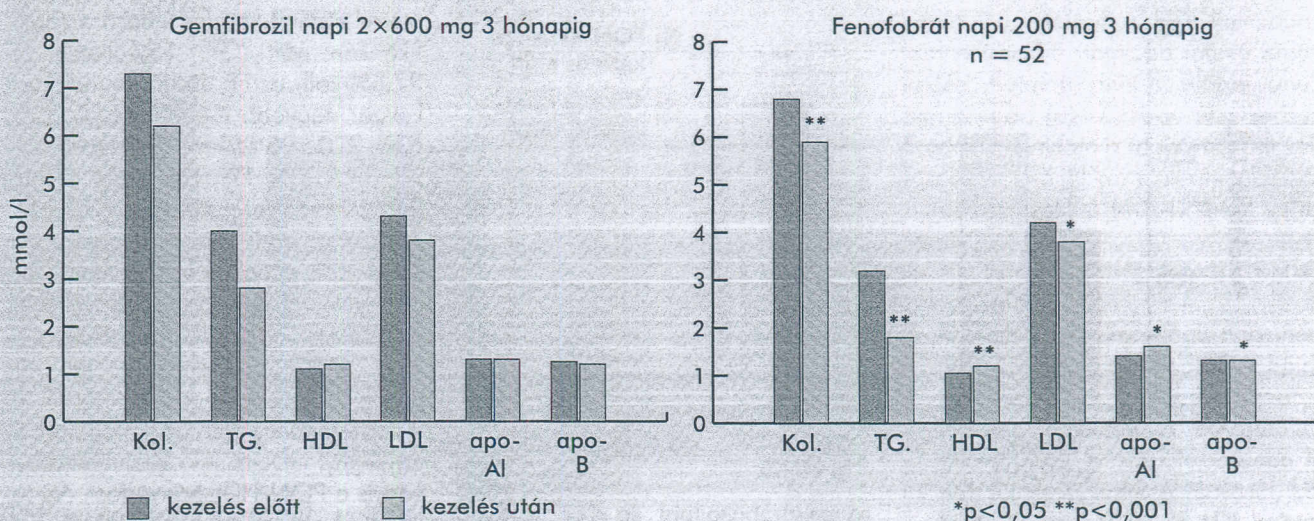
BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Vizsgálatainkba a DEOEC I. Belklinikájának Lipid Szakrendelésén megjelent páciensek közül 126 beteget vontunk be. A betegek fele GF-, másik fele FF-kezelésben részesült. A GF-csoportból 3, az FF-csoportból 8 beteg compliance-hiba miatt kiesett, így 57 GF- és 52 FF-kezelésben részesülő beteg maradt kísérletünkben. A vizsgálatba bevont betegek koszorúér-betegségét korábbiakban dokumentált miokardiális infarktus, angiográfiával igazolt koszorúér-szűkület, stabil terhelésre fokozódó angina, pozitív EKG-lelet és tallium-szcintigráfias eltérés igazolta. A beválasztási kritériumok a következők voltak: 18 és 70 év közötti életkor, korábban nem kezelt, dominálón II/b típusú hyperlipidaemia (szérum trigliceridszint 2,3 és 4,6 mmol/l között, szérum koleszterinszint >6,5 mmol/l). Kizárási kritériumok voltak: máj-, vagy vesebetegség, alkoholizmus, dohányzás, gyógyszerfüggőség, epekővésség, malignus alapbetegség, terhesség, szoptatás, antikoaguláns vagy statinkezelés, korábban lipidcsökkentő szer szedése.

A betegek a National Cholesterol Education Program (NCEP) Step 1 diéta 6 hetes periódusát követően, a diéta változatlan folytatása mellett 3 hónapon keresztül napi 2×600 mg gemfibrozilt, illetve napi 200 mg mikronizált fenofibrátot kaptak. A gyógyszeres kezelés elindításakor, 2 hét, 1, 2 és 3 hónap múlva történt kontrollvizsgálat (fizikális vizsgálat, EKG, testtömeg-index, laborvizsgálatok).

Minimum 12 órás éhezést követően reggel éhgyomorral történtek a vérvételek, amelyekből hemoglobin, hematokrit, fehérvérsejtszám, májenzimek, urea, kreatinin, CK, fibrinogén, C-reaktív protein, bilirubin, húgysav, vércukor, összkoleszterin, HDL-C, triglicerid, apo-A₁ és apo-B₁₀₀, Lp (a), szérum paraoxonáz aktivitást határoztunk meg. A szérum koleszterin- és trigliceridszintet Boehringer Mannheim enzim kittel, a HDL-koleszterinszintet foszfor-volframát kicsapásos módszerrel hatá-

1. ÁBRA: A BETEGEK LIPID PARAMÉTEREINEK ALAKULÁSA A LIPIDCSÖKKENTŐ TERÁPIA UTÁN



roztuk meg. Az LDL-C értékét a Friedwald-formula alapján számítottuk ki (4,5 mmol/l szérumszint alatt). Az apolipoproteinek mérése immun-nefelometriás módszerrel történt (Orion diagnosztika kit).

A szérumszint PON-aktivitás mérésekor paraoxont (O, O-dietil-O-p-nitrofenilfoszfát) alkalmaztunk szubsztrátként, amely a szérumban lévő PON-enzim hatására 4-nitrofenollá alakul át, abszorbancia növekedést okozva 412 nm-en. Méréshez 50 µl szérumszint 1 ml Tris/HCL puffert (100 mmol/l, pH 8,0) adtunk, amely 2 mmol/l CaCl₂-t és 5,5 mmol/l paraoxont tartalmazott. A 4-nitrofenol keletkezését 412 nm-en, 25 °C-on követtük Hewlett-Packard 8453 UV-Visible spektrofotométerrel. Az enzimaktivitás számítása a moláris extinkciós koefficiens (17.100 M⁻¹cm⁻¹) segítségével történt. NaCl jelenlétében az enzim aktív helyének konformációs állapota megváltozik, amely a paraoxon könnyebb kötődését és gyorsabb átalakulását eredményezi (25). A szérumszint paraoxonáz koncentrációját WAK-Chemie Medical GmbH, Germany által forgalmazott szendvics ELISA-kittel mértük, ahol a nyúlban termeltetett anti-egér IgG-antitestet használtunk, szubsztrátként p-nitro-fenilfoszfátot alkalmaztunk.

A szérumszint paraoxonáz koncentrációját tisztított paraoxonáz segítségével felvett kalibrációs görbéről határoztuk meg. Kontrollcsoportként 35 egészséges, normolipidémiás önkéntes szerepelt (19 nő, 16 férfi, átlagéletkor: 53,63±8,55 év, BMI: 26,77±3,34

kg/m², szérumszint koleszterin: 4,41±0,69 mmol/l, triglicerid: 1,06±0,52 mmol/l). Statisztikai analízishez a PC SAS (6,12) rendszert használtuk (SAS Institute, Cary NC 275.313 USA), leíró statisztikát alkalmaztunk a vizsgált paraméterekre (átlag ± SD), míg a paraméterek időbeli változását kétmintás t-próbával vizsgáltuk. A p<0,05 valószínűségi szintet tekintettük szignifikánsnak.

EREDMÉNYEK

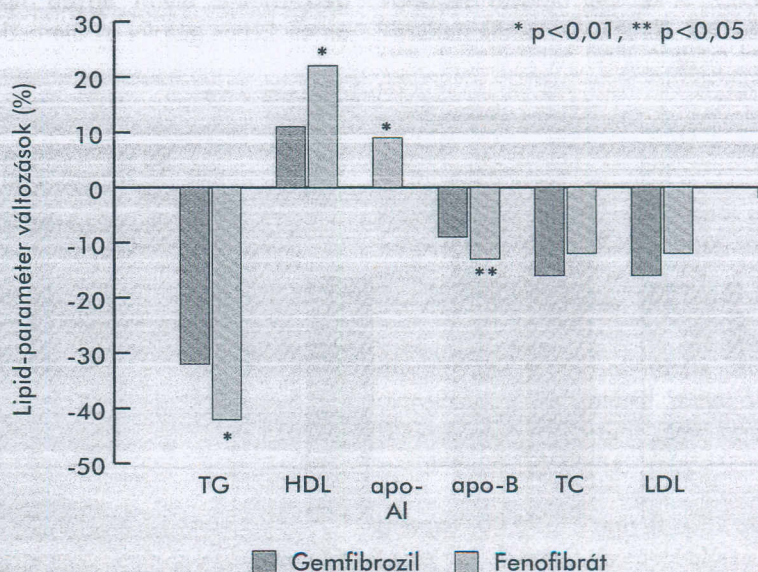
A GF sokkal kifejezettebben, több mint kétszer jobban csökkentette a trigliceridszintet, mint a koleszterinszintet (1. ábra) (triglicerid: 4,01±1,95 mmol/l-

ről 2,69±1,61 mmol/l-re: -33%; p<0,003, koleszterin: 7,44±2,45 mmol/l-ről 6,22±0,96 mmol/l-re: -16,4%; p<0,05).

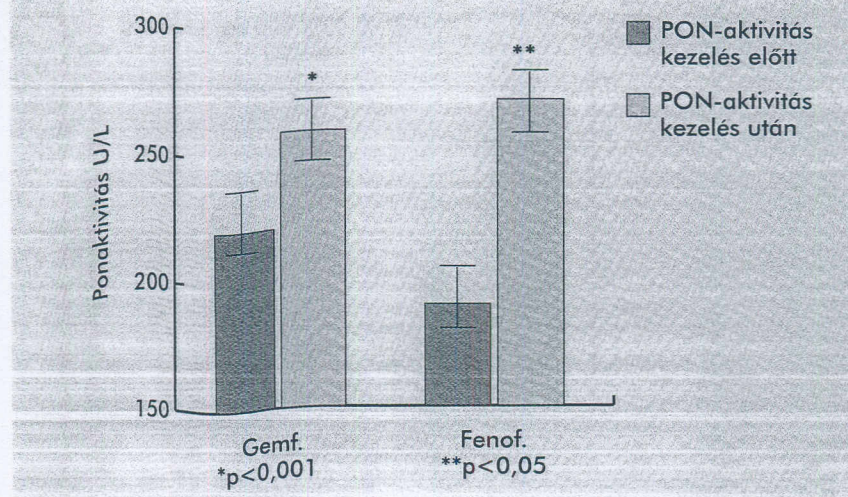
Emellett nem szignifikánsan, de emelkedett a szérumszint HDL-koncentrációja (1,19±0,28 mmol/l-ről 1,39±0,32 mmol/l-re: +11%; p = 0,41). Az apo-A₁ szintjében nem észleltünk számottevő változást, míg az apo-B₁₀₀ szintje kis mértékű szignifikáns csökkenést mutatott (apo-A₁: 1,48±0,22 g/l-ről 1,48±0,26 g/l-re; p = 0,31, apo-B₁₀₀: 1,36±0,29 g/l-ről 1,28±0,22 g/l-re: -6%; p<0,05).

Az LDL koncentrációja nem szignifikánsan 4,45±1,24 mmol/l-ről 3,74±1,06 mmol/l-re (-16%) válto-

2. ÁBRA: A GEMFIBROZIL ÉS FENOFIBRÁT HATÁSAINAK ÖSSZEHASONLÍTÁSA



3. ÁBRA: FIBRÁTOK HATÁSA A PON AKTIVITÁSÁRA



zott ($p = 0,37$). Fenofibrát kezelést követően hasonló változásokat tapasztaltunk: a trigliceridszint $3,25 \pm 0,66$ mmol/l-ről $1,86 \pm 0,89$ mmol/l-re ($-42,8\%$, $p < 0,001$), a koleszterinszint $6,7 \pm 1,88$ mmol/l-ről $5,83 \pm 1,4$ mmol/l-re (-13% , $p < 0,001$) csökkent. A HDL koncentrációja a GF-fel kezelt betegekkel ellentétben szignifikáns emelkedést mutatott ($1,05 \pm 0,23$ mmol/l-ről $1,29 \pm 0,51$ mmol/l-re, $+22,9\%$; $p < 0,001$). Szignifikánsan emelkedett a HDL apo-A₁ tartalma is ($1,49 \pm 0,23$ g/l-ről $1,6 \pm 0,26$ g/l-re, $+7,4\%$; $p < 0,05$). Az LDL fő apolipoproteinje az apo-B₁₀₀ koncentrációja szignifikánsan csökkent ($1,44 \pm 0,44$ g/l-ről $1,26 \pm 0,40$ g/l-re, $-12,5\%$; $p < 0,01$) a kezelést követően. Az LDL koncentrációja szintén csökkentést mutatott ($4,22 \pm 1,83$ mmol/l-ről $3,7 \pm 1,31$ mmol/l-re, $-12,3\%$; $p < 0,05$). A két szer hatását összehasonlítva (2. ábra) a harmadik generá-

ciós FF hatékonyabban csökkentette a trigliceridszintet, mint a második generációs GF. A HDL-koncentrációra kifejtett kedvező hatása is kifejezettebb volt. Az apo-A₁-re a GF-nak nem volt hatása, míg az FF, ha kis mértékben is, de emelte a szintjét. Az apo-B szintjét mindkét szer csökkentette, de az FF kifejezettebben. Vizsgálatunkban az FF kevésbé csökkentette a totálkoleszterin, illetve az LDL-koleszterinszintet. Mindkét gyógyszer a három hónapos kezelés alatt, ha nem is egyforma mértékben, de kedvező hatást gyakorolt a lipidparaméterekre.

FIBRÁTOK HATÁSA A SZÉRUM PARAOXONÁZ AKTIVITÁSÁRA

Fontos kérdés az, hogy a fibrátok a lipidprofil normalizálásán kívül, rendelkeznek-e olyan egyéb hatással, amely képes gátolni az ateroszklerózis

folyamatát. A HDL-hez kötött antioxidáns enzim a PON aktivitása mindkét szerrel történő kezelés hatására szignifikánsan nőtt (GF: 15, illetve FF: 37,6%-kal), az FF esetében majdnem kétszer nagyobb mértékben (3. ábra) (GF: 220 ± 98 U/l-ről 253 ± 100 U/l-re; $p < 0,001$, FF: 189 ± 104 U/l-ről 260 ± 64 U/l-re; $p < 0,05$). Mivel a kezelés alatt a HDL-szint is emelkedett, felvetődött annak a lehetősége, hogy a PON aktivitásában bekövetkezett növekedés nem magyarázható-e a HDL koncentrációjának, és így vele együtt a PON koncentrációjának az emelkedésével. Ezért megvizsgáltuk az egységnyi HDL-re jutó enzimaktivitást, vagyis a PON/HDL-hányadost. Azt találtuk, hogy a kezelést követően a PON/HDL-hányados szignifikánsan nőtt, 23,6%-kal GF hatására (190 ± 85 -ről 235 ± 104 -re; $p < 0,006$), 17,9%-kal FF hatására (162 ± 75 -ről 191 ± 78 ; $p < 0,05$) (4. ábra).

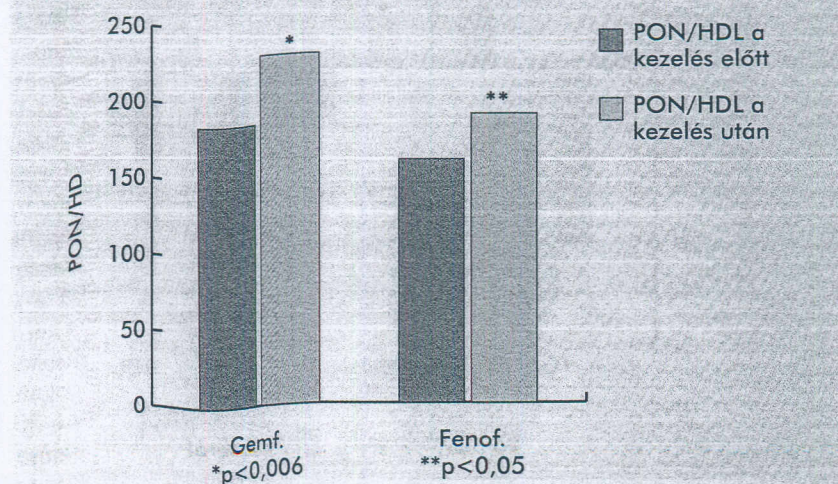
A fenofibrát szignifikáns apo-A₁ koncentrációemelkedést okozott, ezért FF esetében a PON/HDL-hányadoshoz hasonlóan vizsgáltuk a PON/apo-A₁ hányadost is, de az nem emelkedett szignifikáns mértékben (131 ± 73 , illetve 161 ± 64 ; $p = 0,39$) (5. ábra).

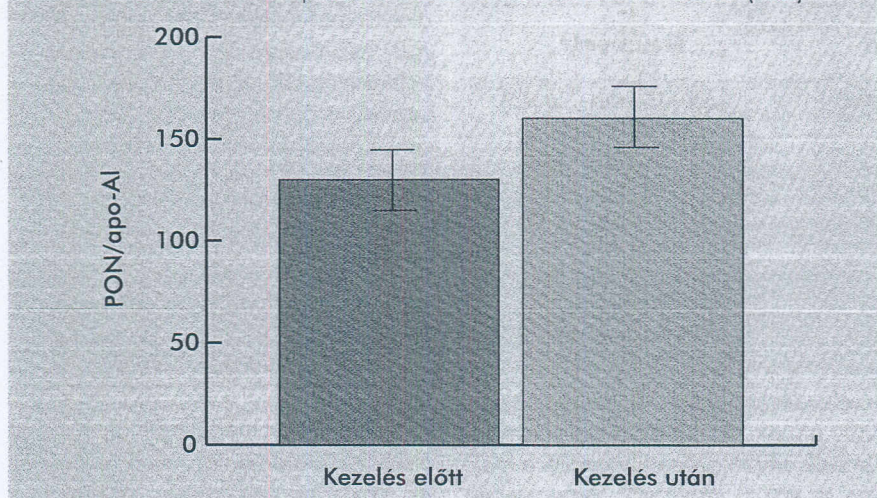
Mivel a fibrátok fő támadáspontja a máj, és a PON is ott termelődik, felvetődött annak lehetősége, hogy a PON-enzimnek a lipoprotein-lipázhoz, apo-A₁-hez hasonlóan „peroxisoma proliferated response element”-je van, amelyen keresztül a fibrátok transzkripció szinten fokozzák az enzim szintézisét, és ez a fokozott enzimtermelés felelős a kezelést követően tapasztalható enzimaktivitás növekedéséért. Ezért megvizsgáltuk az enzim mennyiségének a változását kezelés előtt és után (GF: $46,2$ µg/ml-ről $47,7$ µg/ml-re, FF: $48,8$ µg/ml-ről 45 µg/ml-re) (6. ábra). Egyik szer sem változtatta meg szignifikáns mértékben a PON-enzim mennyiségét.

MEGBESZÉLÉS

A fibrátszármazékok növelik a lipoprotein-lipáz aktivitását, ezáltal csökkentik a trigliceridekben gazdag lipoproteinek plazmakoncentrációját, így elsősorban a VLDL- és az LDL-szintjét (21). A fibrátszármazékok különböző mértékben emelik a HDL-koleszterinszintet a szérumban, amely hatás egy transzkripció faktoron, a

4. ÁBRA: AZ EGYSÉGNYI HDL-RE JUTÓ ENZIMAKTIVITÁS ALAKULÁSA



5. ÁBRA: AZ EGYSÉGNYI APO-A₁-RE JUTÓ ENZIMAKTIVITÁS ALAKULÁSA FF ESETÉBE (N.S.)

PPAR-receptoron keresztül valósul meg, amelynek hatására növekedik a HDL fő apolipoproteinjének az apo-A₁-nek a mennyisége (19). A trigliceridben gazdag részecskék lebomlása, valamint a PPAR-receptor aktiválásán keresztül a HDL fő apolipoproteinjének az apo-A₁-nek a szintézis fokozódása is szerepet játszik a fibrátok hatására létrejött HDL-emelkedésben (26). A fibrátszármazékok hatáserősségükben különböznek. A Helsinki Heart Study-ban 5 éven át alkalmazott GF jelentősen csökkentette a II/b típusú hyperlipidaemiában szenvedő betegekben az ISZB gyakoriságát, amely elsősorban a trigliceridcsökkentő és HDL-emelő hatással volt magyarázható, 30–35%-os trigliceridcsökkenés mellett a GF a védőhatású HDL-koncentrációját 7%-kal emelte (27).

Bimmermann és mtsai. eredményei szerint a GF 36%-os trigliceridcsökkenést okozott, míg a HDL szintje 11%-kal emelkedett (28). Jelen vizsgálá-

tunkban 33%-os trigliceridcsökkenés mellett 11%-os HDL-koncentráció-emelkedést észleltünk. Hasonló eredményeket kaptak Gotto és mtsai. is, ezenkívül megállapították, hogy a napi 1×1200 mg GF terápia lipidcsökkentő hatását tekintve ekvivalens napi 2×600 mg GF adagolásával (29). Ebből kiindulva – a mellékhatások előfordulásának csökkentése érdekében – vizsgálatunkban napi 2×600 mg GF-t alkalmaztunk.

Marz munkacsoportja 3724 II/b típusú hyperlipidaemiában szenvedő beteget kezelt harmadik generációs mikronizált fenofibráttal. A trigliceridszint 39%-kal csökkent, a HDL-szint 16%-kal emelkedett (30). Raslova és mtsai. 200 mg FF alkalmazását követően 50%-os trigliceridszint-csökkenést, és 15%-os HDL-szint emelkedést mértek (31). Mindkét tanulmányban az FF hasonlóan csökkentette a totálkoleszterin-, és az LDL-koleszterinszintet (20–25%-ban). Vizsgálatunkban az FF

e tekintetben kevésbé volt hatékony (csak 10–13%-nyi csökkenést tudtunk kimutatni), viszont a HDL-koleszterin koncentrációja nagyobb mérvű emelkedést mutatott, mint az előbbi tanulmányokban (22–23%-os emelkedés). Eredményeinkben a trigliceridszint változása viszont jól korrelált a nemzetközi eredményekkel (40–42%-kal csökkent).

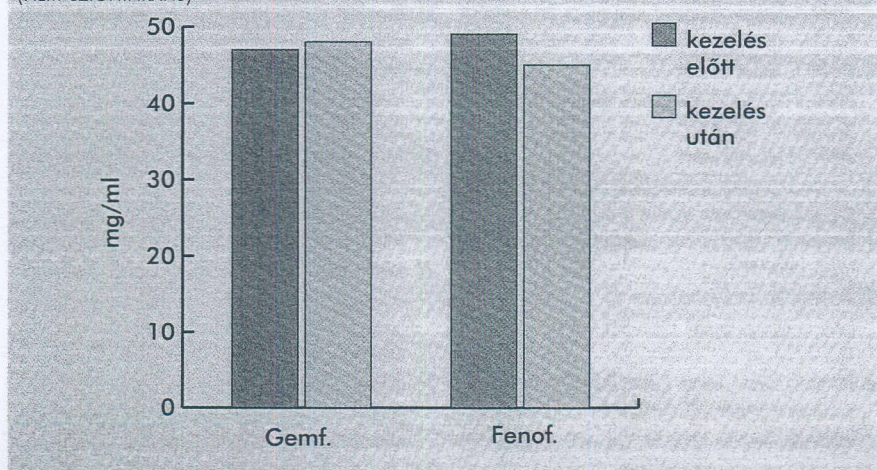
Az eltérések magyarázatára a következők szolgálhatnak.

➤ A fibrátok hatékonysága nagymértékben függ a kiindulási lipid-paraméterektől. Minél magasabb a terápia kezdetén a szérum trigliceridszint, annál kifejezettebb lipidcsökkentő hatás érvényesül, különösen igaz ez az FF LDL-koleszterincsökkentő hatása tekintetében (30, 31).

➤ A kezelési időtartama különböző volt az egyes GF-fel végzett tanulmányokban. Érdekes azonban, hogy vizsgálatunkban 12 hét alatt az 5 évig tartó Helsinki Heart Study (27) és a 72 hétig tartó Bimmermann (28) tanulmányban észlelt trigliceridcsökkenést és HDL-emelkedést észleltünk.

A II/b típusú hyperlipidaemiában az apolipoprotein-A₁ és -A₂ csökkenése figyelhető meg, amelyet HDL-csökkenés kísér. Ezek az elváltozások részben a csökkent HDL-képződéssel, részben a fokozott HDL-lebontással magyarázhatók (32). Branchi és mtsai. szerint a GF szignifikánsan növelte az apo-A₁ szintet (33). Esetünkben csak az FF okozott szignifikáns apo-A₁-szint emelkedést, e tekintetben a GF hatása nem volt számottevő. A fibrátok és a PON-enzim kapcsolatát illetően a nemzetközi irodalomban csak nagyon kevés adat áll rendelkezésre. Durrington és munkatársai gemfibrozil és bezafibrát hatását tanulmányozták, de vizsgálataikban egyik szer sem változtatta meg szignifikánsan a PON aktivitását (22). Turay és munkacsoportja ciprofibráttal való kezelést követően a PON-aktivitás csökkenését figyelték meg (23). Más szerzőknek a GF és az atorvastatin metabolitjainak PON-aktivitást emelő hatását mutatták ki (24). Munkacsoportunk egy korábbi vizsgálatban kimutatta, hogy a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegekben a GF emeli a PON aktivitását (34). Luoma és munkatársainak vizsgálataiban az FF emelte a PON

6. ÁBRA: A PARAOXONÁZ ENZIM MENNYISÉGI VÁLTOZÁSA A GYÓGYSZERES KEZELÉST KÖVETŐEN (NEM SZIGNIFIKÁNS)



1. TÁBLÁZAT: VIZSGÁLATAINKBAN RÉSZTVEVŐ BETEGEK ADATAI

	GEMFIBROZIL	FEMOFIBRÁT
BETEGSZÁM	57 (31 NŐ, 26 FÉRFI)	52 (36 FÉRFI, 16 NŐ)
ÁTLAGÉLETKOR	60,88±12 ÉV	52,8±10,8 ÉV
ÁTLAG BMI	26,17±6,17 KG/M ²	27,13±5,37 KG/M ²
Koleszterin	7,44±2,45 mmol/l	6,70±1,88 mmol/l
Triglicerid	4,01±1,95 mmol/l	3,25±0,66 mmol/l
LDL	4,45±1,24 mmol/l	4,22±1,83 mmol/l
HDL	1,19±0,28 mmol/l	1,05±0,23 mmol/l
apo-A ₁	1,48±0,22 g/l	1,49±0,23 g/l
apo-B	1,36±0,29 g/l	1,44±0,44 g/l

aktivitását (35). FF hatására 37,6%-os PON-aktivitás növekedést mértünk, míg ugyanez a GF esetében 15% volt (3. ábra). Az egységnyi HDL-re jutó PON-aktivitás (PON/HDL) mindkét szer alkalmazásakor szignifikánsan nőtt (GF: 23,7%, FF: 18%) (4. ábra). Ez felveti annak lehetőségét, hogy bár mindkét szer emeli a HDL koncentrációját a PON-aktivitás-növekedés nem csak a HDL-szint-emelkedés miatt következik be. A PON-aktivitás növekedése nagyobb, mint ami a HDL-szint

emelkedéséből várható lenne. Felvetődött annak a lehetősége, hogy a fibrátok mRNS-szinten fokozzák a májban az enzim szintézisét. Amennyiben a transzkripcionális aktiválás játszana szerepet, akkor az enzim koncentrációjának növekedése magyarázhatná az aktivitás fokozódását. Ennek tisztázása érdekében vizsgáltuk az enzim mennyiségének változását a fibrátkezelés előtt és után. Eredményeink szerint a terápiát követően az enzim koncentrációja nem szignifikánsan változott (6.

ábra). Valószínűleg a fibrátok PON-aktivitásra kifejtett hatása nem a fokozott enzimszintézissel magyarázható. Feltételezhetően a fibrátok lipidanyagcserére gyakorolt hatása révén képesek módosítani a HDL összetételét és szerkezetét, amely szerkezetváltozás kedvező feltételt teremthet az enzimaktivitás optimumához. Ezen mechanizmusok pontos megértése érdekében még további vizsgálatok szükségesek.

KÖVETKEZTETÉSEK

Összességében megállapíthatjuk, hogy vizsgálatunkban a fibrátok a triglicerid- és koleszterincsökkentő, valamint a HDL-t emelő hatásukon kívül a II/b típusú hyperlipidaemiában szenvedő betegekben szignifikánsan emelték a HDL-hez kötött PON aktivitását, ezzel az ateroszklerózis progressziójában kulcsszerepet játszó oxidatív folyamatokat is kedvezően befolyásolták, tovább csökkentve a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásának kockázatát.

IRODALOM

- WHO Health for All adatbázis. WHO Regional Office for Europe. Copenhagen: 2001.
- Mattys KE, Van Hove CE, Kockx MM, et al. Exposure to oxidized low density lipoprotein in vivo enhances intimal thickening and selectively impairs endothelium-dependent dilatation in the rabbit. *Cardiovasc Res* 1998; 37: 239–246.
- Kita T, Kume N, Minami M, et al. Role of oxidized LDL in atherosclerosis. *Ann NY Acad Sci* 2001; 947: 199–205.
- Kita T, Kume N, Yokode M, et al. Oxidized-LDL and atherosclerosis. Role of LOX-1. *Ann NY Acad Sci* 2000; 902: 95–100.
- Schmitz G, Hankowitz J, Kovacs EM. Cellular processes in atherogenesis: potential targets of Ca channel blockers. *Atherosclerosis* 1991; 88: 105–132.
- Allen S, Irhan S, Batten P, et al. Native LDL induced Ca transients trigger VCAM-1 and E-selectin expression in altered human vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1998; 101: 1064–1075.
- Parthasarathy S, Printz DJ, Boyd D, et al. Macrophage oxidation of low density lipoprotein generates a modified form recognized by the scavenger receptor. *Atherosclerosis* 1986; 6: 505–510.
- Fleckenstein-Grün G, Fleckenstein A. Calcium: a neglected key factor in atherosclerosis. The pathogenic role of arterial calcium overload and its prevention by calcium antagonists. *Annals of Medicine* 1991; 23: 589–599.
- Blank IE, Salvayre R, Nègre-Salvayre A. Necrosis and apoptosis induce by oxidized low density lipoproteins occur two calcium dependent pathways in lymphoblastoid cells. *Faseb J* 1994; 8: 1075–1080.
- Kwiterovich PO. The antiatherogenic role of high-density lipoprotein cholesterol. *American Journal of Cardiology* 1998; 82: Q 13–21.
- Graham A, Hassall DG, Rafique S, et al. Evidence for paraoxonase-independent inhibition of low-density lipoprotein oxidation by high-density lipoprotein. *Atherosclerosis* 1997; 135: 193–204.
- Mackness MI, Arrol S, Abbott C, et al. Protection of low density lipoprotein against oxidative modification by high density lipoprotein associated paraoxonase. *Atherosclerosis* 1993; 104: 129–135.
- Ferretti G, Bocchetti T, Marchionni C, et al. Effect of glycation of high density lipoproteins on their physicochemical properties and on paraoxonase activity. *Acta Diabetol* 2001; 38 (4): 163–169.
- Sozmen EY, Sozmen B, Girgin FK, et al. Antioxidant enzymes and paraoxonase show a co-activity in preserving low-density lipoprotein from oxidation. *Clin Exp* 2001; 1 (4): D 195–199.
- Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Is paraoxonase related to atherosclerosis? *Chem Biol Interac* 1993; 87: 161–171.
- Paragh Gy, Seres I, Balogh Z, et al. The serum paraoxonase activity in patients with chronic renal failure and hyperlipidaemia. *Nephron* 1998; 80: 166–170.
- Paragh Gy, Asztalos I, Seres I. The serum paraoxonase activity changes in uremic and kidney transplanted patients. *Nephron* 2000; 84: 585–591.
- Staels B, Auwerx J. Regulation of apo A-I gene expression by fibrates. *Atherosclerosis* 1998; 137: S 19–23.
- Branchi A, Rovellini A, Sommariva D. Effect of three fibrate derivatives and two HMG-CoA reductase inhibitors on plasma fibrinogen level in patients with hypercholesterolaemia. *Thrombosis Haemostasis* 1993; 70: 241–243.
- Adkins JC, Faulds D. Micronised fenofibrate: A review of its pharmacodynamic properties and clinical efficacy in the management of dyslipidaemia. *Drug* 1997; 54 (4): 615–633.
- Durrington PN, Mackness MI, Bhatnagar D, et al. Effects of two different fibric acid derivatives on lipoproteins, cholesteryl ester transfer, fibrinogen, plasminogen activator inhibitor and paraoxonase activity in type IIb hyperlipoproteinaemia. *Atherosclerosis* 1998; 138: 217–225.
- Turay J, Grniaková V, Válka J. Changes in paraoxonase and apolipoproteins A-I, A-II, B, C-III, E during therapy of combined familial hyperlipidemia by ciprofibrate. *Atherosclerosis* 2001; 144 (1): 25–33.
- Aviram M, Rosenbalt M, Bisgaier CL, et al. Atorvastatin and gemfibrozil metabolites, but not the parent drugs, are potent antioxidants against lipoprotein oxidation. *Atherosclerosis* 1998; 138 (2): 271–280.
- Abbott CA, Mackness MI, Kumar S. Serum paraoxonase activity, concentration, and phenotype distribution in diabetes mellitus and its relationship to serum lipids and

- lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1812–1818.
25. Berthou L, Duverger N, Emmanuel F, et al. Opposite Regulation of Human Versus Mouse Apolipoprotein A-I by Fibrates in Human Apolipoprotein A-I Transgenic Mice. *J Clin Invest* 1996; 97: 2408–2416.
 26. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki heart study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidaemia. *The New England J of Med* 1987; 317: 1237–1245.
 27. Bimmermann A, Schwartzkopff W. Wirksamkeit von gemfibrozil bei hyperlipoproteinämie typ II.A, II.B typ hyperlipidaemia und IV. *Münch Med Wschr* 1991; 133: 59–64.
 28. Gotto AM, Breen WJ, Corder CN, et al. Once-daily, extended-release gemfibrozil in patients with dyslipidaemia. *Am J of Card* 1993; 71: 1057–1063.
 29. März W, Schmitz H, Bach G, et al. Mikronisiertes fenofibrat: Wirksamkeit und Verträglichkeit in der therapie von dyslipidämien. *Münch med Wschr* 1994; 136: 690–694.
 30. Raslova K, Dubovska D, Mongiellova V, et al. Relationship between plasma acid levels and the effect of micronized fenofibrate on cholesterol, low-density-lipoprotein cholesterol and apolipoprotein-B in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur J of Clin Pharmacol* 1997; 52: 1010–1106.
 31. Kashyap ML, Saku K. HDL metabolism in HDL deficiency associated with familiar triglyceridaemia: effect of gemfibrozil *Adv Exp Med Biol* 1991; 285: 233–236.
 32. Branchi A, Rovellini A, Sommariva D. Differential effects of simvastatin and bezafibrate on apolipoprotein-defined high density lipoprotein subfractions in patients with hypercholesterolaemia. *Curr Ther* 1996; 57: 26–32.
 33. Balogh Z, Seres I, Harangi M, et al. Gemfibrozil increases paraoxonase activity in type 2 diabetic patients. A new hypothesis of the beneficial action of fibrates? *Diabetes Metab* 2001; 27 (5 Pt 1): 604–610.
 34. Luoma PV. Gene activation, apolipoprotein A-I/high density lipoprotein, atherosclerosis prevention and longevity. *Pharmacol Toxicol* 1997; 81 (2): 57–54.