

Endotheldiszfunkció dyslipidaemiában

A renin-angiotenzin rendszer szerepe

Farkas Katalin

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN DYSLIPIDAEMIA – THE ROLE OF THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM

A dyslipidaemia tudottan az atherosclerosis egyik fő kockázati tényezője, amely endotheldiszfunkciót okozva fontos szerepet játszik az ér-elváltozások elindításában és progressziójában. Újabb kísérletes és klinikai adatok arra utalnak, hogy létezik egy lipoprotein-neurohormonális kölcsönhatás, amely károsíthatja az erek szerkezetét és működését. A renin-angiotenzin rendszernek az emelkedett lipidértékek következtében fellépő aktivációja, az emiatt bekövetkező fokozott LDL-koleszterin-képződés, illetve az oxidált LDL felvétele magyarázatot adhat az egyidejűleg fennálló hipertónia és dyslipidaemia szinergista, rizikófokozó hatására. A koleszterincsökkentő kezelés és a szöveti renin-angiotenzin rendszer gátlásának együttes alkalmazása a cardiovascularis rizikó még hatékonyabb csökkentését eredményezheti.

**angiotenzin II, dyslipidaemia,
endotheldiszfunkció, nitrogén-monoxid,
renin-angiotenzin rendszer**

Dyslipidaemia is one of the known main risk factors of atherosclerosis by causing endothelial dysfunction that initiates and promotes vascular remodelling. Recent data from experimental and clinical studies suggest the existence of lipoprotein-neurohormonal interactions that may adversely affect vascular structure and function. Elevated lipid levels enhance the activation of the renin-angiotensin system, and, on the other hand, activation of the renin-angiotensin system leads to increased LDL cholesterol biosynthesis and oxidized-LDL uptake. These findings may explain the synergistic effect on cardiovascular risk observed in patients with coexisting hypertension and dyslipidaemia. The combined use of cholesterol-lowering drugs and inhibition of the tissue renin-angiotensin system may be more efficient in reducing cardiovascular risk.

**angiotensin II, dyslipidaemia,
endothelial dysfunction, nitric oxide,
renin-angiotensin system**

dr. Farkas Katalin (levelezési cím/correspondence): Fővárosi Önkormányzat Szent Imre Kórház,
Belgyógyászati Szakmák Mátix Intézete, Angiológia Profil/Szent Imre Teaching Hospital,
Department of Angiology;
H-1115 Budapest, Tétényi u. 12–16. E-mail: katalin.farkas@sztimrehosp.hu

Érkezett: 2006. március 29. Elfogadva: 2006. május 2.

Az erek belső felszínét borító endotheliumról az utóbbi 20 évben bebizonyosodott, hogy nem egy egyszerű sejtsor, hanem egy autokrin-parakrin szerv, amely szabályozza az érfa kontraktilitását és sejtösszetételét. Egyidejűleg érintkezve a keringő vérrrel és az érfallal, az endothelium kölcsönhatásban van mindkét kompartmentből érkező celluláris és hormonális mediátorokkal. A vascularis homeosztázis megbomlása, az endotheldiszfunkció vasoconstrictió-

hoz, fokozott thrombosiskészséghez és az érfa simaizomsejtjeinek proliferációjához vezethet. Az endothelfunkció vizsgálata hypercholesterinaemia, dohányzás, idősor, diabetes mellitus, illetve hipertónia esetén is azt igazolta, hogy ezek a klasszikus rizikófaktorok hatásukat az endothel működésének károsításán keresztül fejtik ki, elsősorban oxidatív stressz által, és egyidejű jelenlétük esetén ez a hatás ugyanúgy fokozódik, mint a cardiovascularis rizikót növelő hatásuk. Az

egyek kockázati tényezők eliminálása vagy kezelése már önmagában is javítja a diszfunkciót, de egyes gyógyszereknek az alapbetegségekre kifejtett hatása mellett speciális, endothelre gyakorolt hatása is van, ami előnyt jelenthet az érelváltozások megelőzése szempontjából. A dyslipidaemia, ezen belül elsősorban a magas LDL-koleszterin-szint endothel károsító hatása bizonyított, de a pontos molekuláris mechanizmus nem minden részletében tisztázott. Szaporodó adatok szólnak amellett, hogy ebben a hatásban a renin-angiotenzin rendszer (RAS) fokozott aktivitása is fontos szerepet játszik és ez terápiás stratégiánkat is befolyásolhatja.

Az endothelium normális működése

Az endothelium az érlumen és az érfal simaizomszejtjei között elhelyezkedő, egy sejtszélességű sejt sor. Barrier

funkciója mellett alapvető tulajdonsága a szenzoros működés, amelynek lényege, hogy membránreceptor-mechanismusok révén képes érzékelni a hemodinamikai változásokat, illetve a vér útján érkező biokémiai jelzéseket, és ezekre vazóaktív anyagok, trombo-regulátor molekulák és növekedési faktorok szintézisével és kiválasztásával reagál. Az endothel ezen autokrin-parakrin funkciója révén szabályozza a vascularis tónust, a thrombusképződést, az immunválaszokat, a sejtnövekedést, illetve a sejtadhéziót. Az endothelsejtek által kiválasztott legfontosabb anyagok a nitrogén-monoxid, a prosztaciklin (PGI₂), az endothelialis hiperpolarizáló faktor (EDHF), az endothelialis hiperpolarizáló faktor (EDHF), az endothelialis növekedési faktorok, az interleukinek, a plazminogéninhibitorok és a von Willebrand-faktor (1. táblázat).

A nitrogén-monoxid és a prosztaciklin felfedezése

óta ismert, hogy az endothelium, reagálva különböző farmakológiai és fiziológiai stimulusokra, relaxáló és konstriktor anyagok kiválasztásával szabályozza az alatta elhelyezkedő vascularis simaizomszejtek tónusát. Saját vazóaktív mediátorok kiválasztása mellett az endothelsejtek képesek olyan keringő vasodilatator és -constrictor anyagok, mint a trombin, bradikinin, adenosin-difoszfát (ADP) és adenosin-trifoszfát (ATP) érzékelésére, sőt, ezen anyagok inaktiválására is.

Nitrogén-monoxid

Furchgott és Zawadzki bizonyították először nyúlaortagyűrű vizsgálatával, hogy az acetyl-kolin okozta relaxációra csak ép endotheliummal rendelkező erek képesek (1). Ez a felismerés vezetett az endothelium által termelt relaxációs faktor (endothelium derived relaxing factor – EDRF) felfedezéséhez, amelyről Palmer és munkatársai 1986-ban bizonyították be, hogy egy igen egyszerű molekulával, a nitrogén-monoxiddal azonos (2). Az endothelsejtben a nitrogén-monoxid L-argininből keletkezik a nitrogén-monoxid-szintetáz (NOS) hatására. A reakció, amelynek során az L-arginin L-citrullinná alakul, sztereospecifikus. Háromféle NOS-enzim ismert: konstitutív, neuronális és indukálható, amelyek közül a konstitutív (cNOS) enzim játszik szerepet a bazális értónus szabályozásában. Az enzim működése kompetitíve gátlható argininanalógokkal, kísérletekben leggyakrabban N-monometil-L-argininnel (L-NMMA). A cNOS aktiválódását alapvetően a kalciumion intracelluláris koncentrációja befolyásolja, de optimális működéséhez egy kofaktor, a tetrahydrobiopterin (BH₄) jelenléte is szükséges. A nitrogén-monoxid biztosítja a kisartériák nyugalmi tónusát a kis és nagy vérkörben egyaránt. A nitrogén-monoxid-kiválasztást stimulálja az áramlás fokozódása következtében az endothelre ható megnövekedett shear-stressz (felületi nyíróerő), a bradikinin, a trombin, az acetyl-kolin és más keringő anyagok, amelyek speciális endothelsejtmembránreceptoron keresztül hatnak. A nitrogén-monoxid a guanilat-cikláz aktiválása révén (a hem vasatomjával reagálva) fejt ki vasodilatator hatását. Az aktiválás következményeként megnő az intracelluláris ciklikus guanozin-monofoszfát- (cGMP-) szint, amely csökkenti a simaizomszejtékben a szabad kalcium koncentrációját, és ezáltal relaxációhoz vezet. Ez a hatásmechanizmus a direkt nitrogén-monoxid-donor exogén nitrovasodilatatoroknak is, mint a nitroprusszid és a nitroglicerinnel. Az endothelsejt lumenben és ablumenben is kiválasztja a nitrogén-monoxidot. A keringésbe kerülve a nitrogén-monoxid gátlja a trombocyták aggregációját, a monocyták adhézióját és az adhéziós fehérjék expresszióját. Ablumenben hatva

A klasszikus rizikófaktorok – hypercholesterinaemia, dohányzás, időskor, diabetes mellitus, hypertonia – hatásukat az endothel működésének károsításán keresztül fejtik ki.

1. TÁBLÁZAT

Az egészséges endothelium funkciói

Funkció	Hatóanyag
Vascularis tónus	NO, EDHF, PGI ₂ , ET-1, AII, TXA ₂ , bradikinin
Véralvadás	PGI ₂ , TXA ₂ , vWF, fibrinogén, trombomodulin, TF
Fibrinolízis	t-PA, PAI-1
Gyulladás	P és E szelektin, VCAMs és ICAMs, NF-κB
Vörösvértest-adherencia	integrinek
Permeabilitás	RAGE
Angiogenezis	VEGF, PDGF, TGF-β, IGF-1, IL-1, heparinszulfát

AII: angiotenzin II; EDHF: endothelialis hiperpolarizáló faktor; ET-1: endothelin-1; ICAM: intracelluláris adhéziós molekula; IGF-1: inzulin-szerű növekedési faktor-1; IL-1: interleukin-1; NF-κB: nukleáris kappa B faktor; PAI-1: plazminogénaktivátor-inhibitor; PDGF: vérlemezkenövekedési faktor; PGI₂: prosztaciklin; RAGE: glikolizált végtérmekeceptor; TF: szöveti faktor; TGF-β: transzformáló béta növekedési faktor; t-PA: szöveti plazminogén aktivátor; TXA₂: tromboxán; VCAM: vascularis sejtadhéziós molekula; VEGF: vascularis endothelialis növekedési faktor; vWF: von Willebrand-faktor

gátolja az LDL-koleszterin oxidációját, fokozza a vascularis simaizomsejtek relaxációját, illetve nagy adagban gátolja a simaizomsejtek proliferációját is.

Angiotenzin

Az endothelium termelte constrictor hatású anyagok között fontos szerepet játszik az angiotenzin. Az endothelsejtben az angiotenzin I-ből képződik az angiotenzin II (AII), az angiotenzinkonvertáló enzim (ACE) hatására (3). Az AII a simaizomsejtek felszínén lévő angiotenzin I-receptorhoz (AT_1) kötődik, amely az úgynevezett G-protein-rendszeren keresztül növeli az intracelluláris kalciumion-koncentrációt és ezáltal vasoconstrictiót okoz. Az AT_1 -receptor stimulációja fokozza a proteinkináz C aktivitását, amely a myocyták migrációjának és proliferációjának serkentése révén atherogen hatású. Az angiotenzin AT_2 -receptorának stimulációja csökkenti a proliferációt, a sejtdifferenciációt, az apoptózist, amely bizonyos mértékű vasodilatációt eredményez (4). Növekvő számú bizonyíték igazolja, hogy a renin-angiotenzin rendszerben nem az AII az egyetlen aktív peptid. A rendszer újabban felismert enzimeit az angiotenzin III, az angiotenzin IV és az angiotenzin-(1-7), ez utóbbi egy heptapeptid. Az angiotenzin III az AII-höz hasonlóan az AT_1 és AT_2 receptoron fejti ki hatását, míg a két utóbbi saját receptorral rendelkezik, ezek pontos szerepe még nem ismert (5). Új megfigyelés a renin-angiotenzin rendszer és a fibrinolitikus rendszer kapcsolata. Az AII-szint növekedése növeli az endothelsejtben a plazminogén aktivátor inhibitor-1 (PAI-1) expresszióját, ezzel egyidejűleg a bradikinin lebomlása (ACE mediálta reakció) következtében csökken az endothelsejt tPA (szöveti típusú plazminogén aktivátor) termelése, ezáltal fejti ki az angiotenzinkonvertáló enzim thrombogen hatását.

Az endotheldiszfunkció

Az endotheldiszfunkció kifejezést gyakran a csökkent endotheldependens vasodilatatio szinonimájaként használják, jóllehet, magában foglal számos olyan állapotot is, amelyben az endothelialis aktiváció az endothelium és a leukocyták, thrombocyták, valamint a regulációs anyagok közötti abnormális interakció következtében jön létre. A csökkent endotheldependens vasodilatációval járó állapotokat foglalja össze a 2. táblázat (6).

Az endothel érő fizikai trauma vagy celluláris inzultus lehet az az esemény, amely választ vált ki (response to injury) és elindítja az úgynevezett vascularis remodelling folyamatát, amelynek végső eredménye az atherosclerosis kialakulása. Az endotheldiszfunkció megelőzi a morfológiai elváltozások létrejöttét. Korai stádiumában a G-protein-dependens kémiai reakciók, a nitrogén-monoxid-termelés, majd a prosztaciklin bioszintézise sérül. Később az endothel működési egyensúlyának megbomlása következtében fokozódik a mo-

2. TÁBLÁZAT

Csökkent endotheldependens vasodilatációval járó állapotok

Atherosclerosis, 1-es és 2-es típusú diabetes mellitus, hypercholesterinaemia, hyperglykaemia, alacsony HDL-koleszterin-szint, akut postprandialis hypertriglyceridaemia, magas Lp(a), elhízás, small dense LDL, aktív és passzív dohányzás, LDL fokozott oxidációs hajlama, dilatatív cardiomyopathia, hypertonia, Chagas-kór, hyperhomocysteinaemia, szívelégtelenség, időskor, családi hajlam coronariabetegségre, vasculitisek, posztmenopauza, transzplantációs atherosclerosis, poszt-Kawasaki-betegség, cardialis X-szindróma és variáns angina, terhességi hypertonia, praeclampsia, inzulinrezisztencia, pulmonalis hypertonia, metabolikus szindróma, methioninadagolás

nocyták adhéziója, megnövekszik az endothel permeabilitása a monocyták, macrophagok és lipoproteinek számára, amelyek lerakódnak az érfalban. Fokozódik a vérlemezkék adhéziója, a simaizomsejtek migrációja és proliferációja. A nitrogén-monoxid lokális mennyiségének csökkenését okozhatja a szekréció csökkenése, vagy a nagy mennyiségben jelen lévő szuperoxidok okozta fokozott degradáció, mint például hypercholesterinaemia esetén. Mivel maga a nitrogén-monoxid lokális vasodilatator hatása mellett gátolja a thrombocyták adhézióját és aggregációját, a simaizomsejtek proliferációját és az endothelsejt-leukocytá interakciót, csökkent aktivitása szintén elősegítheti az atherogenesis folyamatának elindulását.

Az endothelium és a szöveti renin-angiotenzin rendszer

Jól ismert a RAS aktivációjának, illetve az AII-nek a szerepe a hypertonia, a keringési elégtelenség, az atherosclerosis, illetve az infarktust követő bal kamrai remodelling kialakulásában. Ez az ACE-gátlók bevezetésével a terápiában igazolódott is.

Az AII hemodinamikai és renalis hatásai mellett direkt szöveti hatással is rendelkezik. Az ACE, bár a plazmában is kimutatható, döntően a szövetekben helyezkedik el, elsődlegesen az endotheliumban, valamint a szív, a vese, az agy és a mellékvese parenchymájában, a sejtek plazmamembránjához kötődve. Szerkezetileg az ACE egyetlen, két homológ fehérjedomént tartalmazó peptidlánc, amely áthidalja a sejtmembránt. A két domén extracellulárisan helyezkedik el, mindkettőn megtalálható a cinkatomot kötő aktív katalitikus rész. Az enzim intracellulárisan egy karboxifarokban végződik (7). A különböző ACE-gátlók affinitása függ az

Az endothelium által termelt relaxációs faktor – EDRF – a nitrogén-monoxidal azonos, biztosítja a kisartériák nyugalmi tónusát a kis és nagy vérkörben egyaránt.

ACE-gátló N-terminálisán elhelyezkedő szulfhidril-, karboxil- vagy foszfinilcsoportjának a cinkatomhoz kötődésétől, valamint a negatív töltésű C-terminális és a pozitív töltésű karboxilvég kapcsolódásától (8). Az angiotenzinkonvertáló enzim több mint 90%-a szövethez kötött, a plazmában az összes ACE 10%-a található. Kóros körülmények között, az endothelialis ACE

Az angiotenzin-konvertáló enzim több mint 90%-a a szövetekben található.

fokozott aktivitása révén lokálisan nagy mennyiségű AII termelődik, amely fokozza a NAD(P)H-aktivitást, és a termelődő szuperoxid-anion és hidrogénperoxid hatására a nitrogén-monoxid inaktiválódik (9). Az oxidatív stressz aktiválja a NF- κ B faktor transzkripcióját, ez indukálja azoknak a géneknek az expresszióját, amelyek kontrollálják a citokineképződést és a leukocyták érfalhoz történő adhézióját (10). Az emelkedett ACE-aktivitás révén fokozódik a nitrogén-monoxid termelését és más vazóaktív peptidek elválasztását serkentő bradikinin lebomlása. A nitrogén-monoxid-szint csökkenése a vasoconstrictio mellett fokozott gyulladáskészségben is megnyilvánul. Az AII serkenti az endothelin-1- és a PAI-1-képződést is (11). A szöveti renin-angiotenzin rendszer megnövekedett aktivitásának sokrétű hatása van az endotheldiszfunkció kialakulására és progressziójára (12).

kedett ACE-aktivitás révén fokozódik a nitrogén-monoxid termelését és más vazóaktív peptidek elválasztását serkentő bradikinin lebomlása. A nitrogén-monoxid-szint csökkenése a vasoconstrictio mellett fokozott gyulladáskészségben is megnyilvánul. Az AII serkenti az endothelin-1- és a PAI-1-képződést is (11). A szöveti renin-angiotenzin rendszer megnövekedett aktivitásának sokrétű hatása van az endotheldiszfunkció kialakulására és progressziójára (12).

Endotheldiszfunkció dyslipidaemiában

Hypercholesterinaemia

A hypercholesterinaemia endotheldiszfunkciót kiváltó hatása a nagy konduktív és a rezisztenciaerekben egyaránt bizonyított, és valószínűleg az oxidált LDL-koleszterin (ox-LDL) hatására bekövetkező L-arginintermelés csökkenése révén jön létre, amelynek következtében romlik az L-arginin hozzáférhetősége és csökken a nitrogén-monoxid-termelés. Ennek következtében több szabad gyök képződik, amelyek fokozzák az LDL-koleszterin oxidációját, tovább rontva ezáltal az endothelfunkciót. A nitrogén-monoxid-szintézis csökkenése mellett szerepet játszhat a nitrogén-monoxid felszabadulásának, illetve diffúziójának zavarai, illetve fokozott lebontása is. A hypercholesterinaemiában megfigyelt csökkent endotheldependens vasodilatatio kialakulásában a korlátozott nitrogén-monoxid-hozzáférhetőség mellett szerepet játszhat a csökkent prosztaglandin I₂- (PGI₂-) szint is. Hypercholesterinaemiában fokozódik az endothelsejtekből az adhéziós molekulák expressziója, kimutatható a következményes fokozott sejtadhézió (monocyta, T-sejt) is (13, 14), ugyanakkor normálisnak bizonyult az alkari endogén endothelin-1-aktivitás és az endothelialis t-PA-kiválasztás (15). Az ox-LDL-nek fontos szerepe van az atherosclerosis későbbi fázisaiban, a gyulladás, illetve a subendothelialis lipidlerakódás kialakulásában. Familiáris hypercholesterinaemiában már az érbetegség kiala-

kulása előtt kimutatható az endotheldiszfunkció. Az ilyen gyermekekben inverz összefüggést lehetett kimutatni a szérumszékesszterin és a -lipoprotein(a) koncentrációja, valamint az arteria radialis áramlásfüggő dilatációja (FMD) között (16).

Hypertriglyceridaemia

A hypertriglyceridaemia és az endotheldiszfunkció közti összefüggés ellentmondásos. Krónikus hypertriglyceridaemiás betegekben az alkar keringésében a szerotonin kiváltotta vasodilatatio csökkent mértékűnek bizonyult, ugyanakkor az acetyl-kolin hatása megtartott volt (17, 18). Fiatal hypertriglyceridaemiás betegekben az arteria brachialisban mért FMD csökkent (19), de egészséges egyéneknél akut adása nem csökkentette számottevő mértékben az FMD-t (20). Mivel a hypertriglyceridaemia gyakran jár együtt inzulinrezisztenciával, elképzelhető, hogy inkább ez utóbbi tényező felelős az endotheldiszfunkció kialakulásáért (21).

HDL-koleszterin

Az alacsony HDL-koleszterin-szint az LDL-koleszterin-szinttől függetlenül befolyásolhatja az endothelfunkciót. A HDL-koleszterin gátolja az adhéziós molekulák expresszióját és gátolja az oxidált LDL-koleszterin kialakulását. Hypercholesterinaemiás betegeknek adott HDL-koleszterin-infúzió helyreállította az intraarterialisan beadott acetyl-kolin kiváltotta csökkent vasodilatációt, ami arra utal, hogy a HDL-koleszterin gátolja az ox-LDL-koleszterin nitrogén-monoxid-szintézist csökkentő hatását (22).

A renin-angiotenzin rendszer és a dyslipidaemia

Szaporodó számú kísérletes és klinikai megfigyelés utal arra, hogy a hypercholesterinaemia és a hypertonia, mint major kockázati tényezők együttes jelenléte nem egyszerű egybeesés, hanem a dyslipidaemia és a neurohumoralis rendszer közötti kölcsönhatás következménye.

A macrophagokban végbemenő koleszterinakkumuláció és habossejt-képződés fontos korai lépése az atherosclerosis folyamatának. Az akkumuláció létrejöhet az LDL- vagy ox-LDL-koleszterin fokozott felvétele vagy szintézise következtében is. Állatkísérletben az AII jelentősen fokozta a macrophagokban a koleszterinszintézist, a vérnyomás vagy a szérumszékesszterin-szint szignifikáns változása nélkül (23). Az ACE-gátló fosinopril és az AT₁-receptor-blokkoló (ARB) losartan adása jelentősen csökkentette az AII koleszterinszintézist növelő hatását (24). Az AII fokozta a macrophagok koleszterin felvételét is. Az AII képes kötődni az LDL-koleszterinhez és az így megváltozott formájú lipoproteint a macrophag felületén elhelyez-

kedő scavenger receptorok nagyobb arányban veszik fel (25). Igazolható volt, hogy az AII hatására emelkedik a macrophagban a HMG-CoA-reduktáz messenger RNS szintje is, és ez a hatás a HMG-CoA-gátló fluvastatinnal blokkolható volt (23). *Griendling* és munkatársai közölték először, hogy az angiotenzin II az AT₁-receptor (AT₁R) aktivációja révén növeli a macrophagokban a NADH/NADPH oxidáz aktivitását (26). Hypercholesterinaemiás (Watanabe) nyulakon végzett kísérlet azt igazolta, hogy ezekben az állatokban a hypercholesterinaemia megnövekedett szuperoxid-termeléssel járt együtt, amely a vascularis NADH-oxidáz aktivációjának következtében jön létre. A koleszterinben gazdag táplálékkal etetett állatokban angiotenzin-receptor-blokkoló egyidejű adása csökkentette a szuperoxid-képződést és a NADH-oxidáz aktivitását. A vizsgálok arra a következtetésre jutottak, hogy hypercholesterinaemiás állatokban a NADH-oxidáz jelenti a szuperoxid fő forrását, és a megnövekedett vascularis AII fokozott NADH-oxidáz-aktivitást eredményezhet. A hypercholesterinaemia hatására nő az AT₁-receptorok száma és a NADH-függő vascularis szuperoxid-termelés (27). Az LDL-koleszterin fokozza az AT₁R expresszióját a simaizom-sejtkultúrában is, és megemelkedett ACE-expressziót is kimutattak az atheroscleroticus laesiókban. Ez az AII lokális képződésének fokozásával tovább növeli a vascularis szuperoxid-képződést. Mindezek az eredmények arra utalnak, hogy a RAS patogenetikai szerepet játszik a hypercholesterinaemiában fellépő atheroscleroticus folyamat elindításában és progressziójában, és gátlása előnyös lehet ebben a kockázati állapotban is.

Az ACE és az AT₁R fokozott aktivációjának jelentőségét több humán vizsgálatban is igazolták. *Lie* és munkatársai humán coronaria-endothelsejtekben igazolták, hogy az ox-LDL-koleszterin növeli az AT₁R expresszióját a transzkripció szintjén, és ebben a folyamatban kulcsszerepe van a redoxszenzitív NF- κ B transzkripció faktor aktivációjának. Az ox-LDL-koleszterin és a RAS kölcsönhatását támasztják alá azok az adatok is, amelyek szerint az AII hatására fokozódik a humán coronaria-endothelsejtek felszínén a LOX-1 (lecitinlike receptor for ox-LDL) expressziója és ezáltal az ox-LDL-koleszterin felvétele, és ez a hatás ARB-vel blokkolható (28). A RAS és a dyslipidaemia kapcsolatának tisztázására *Nickenig* és munkatársai AII-t adagoltak normocholesterinaemiás és hypercholesterinaemiás férfiakkal, és azt találták, hogy a hypercholesterinaemiás csoportban aránytalan vérnyomás-emelkedés jött létre, amely kivédhető volt LDL-koleszterin-szintet csökkentő szer adásával. Ebben a vizsgálatban összefüggést találtak a thrombocyták AT₁R-denzitása és az LDL-koleszterin koncentrációja között, és az alkalmazott statinkezelés hatására csökkent az AT₁R expressziója (29). A statinkezelés ilyen irányú hatását vascularis simaizomsejtekben és endothelsejtekben egyaránt igazolták.

Hypercholesterinaemiás állatokban az ACE-gátló kezelés javította az endotheldiszfunkciót. *Mancini* és munkatársai kimutatták, hogy a quinapril javítja a coro-

nariák vazomotoros funkcióját koszorúérbetegekben, és vizsgálatukban a quinapril hatékonysága – az endothelfunkció szempontjából – nagyobb volt a magas ($\geq 3,36$ mmol/l) szérumszintű LDL-koleszterin-szinttel rendelkező betegekben (30). Az endotheldiszfunkció javulását figyelték meg hypercholesterinaemiás állatokban ARB-kezelés hatására is, amiben az AT₁R-blokád hatására csökkent NADH-oxidáz-aktivitás játszhatott szerepet (29).

Terápiás következtetések

Több vizsgálatban is igazolódott az elsősorban statinokkal végzett koleszterinszintet csökkentő kezelés endotheldiszfunkciót javító hatása. Hat hónapos kezelés után kimutatható volt az acetyl-kolin kiváltotta vasodilatatio fokozódása az epicardialis coronariaarteriákban és a kisereken egyaránt (31). Amikor a lovastatinkezelést antioxidáns hatású probucol adásával egészítették ki, az endothelfunkció javulása tovább fokozódott, ami arra utal, hogy a kombinált kezelés csökkentette az oxidált LDL-koleszterin-szintet, illetve megnövelte az LDL-koleszterin ellenállását az oxidatív hatásokkal szemben. Ezt támasztja alá az is, hogy az acetyl-kolinra adott válasz javulása arányos volt a vérben keringő LDL-koleszterin oxidálhatóságával (32). A nagy intervenciós vizsgálatokban (4S, REGRESS, WOSCOP) már a coronariákon kimutatható strukturális elváltozások regressziója előtt csökkent a cardiovascularis rizikó, amely szintén az endothelfunkció javulására utal. Az antilipaeimiás szerek közül a statinkészítményekkel végzett vizsgálatok igazolják, hogy az endothelfunkció szempontjából már önmagában is pozitív koleszterinszint-csökkentés mellett, egy ettől független mechanizmus, az úgynevezett pleiotrop hatásuk révén is javítják az endothelfunkciót (33).

A magasvérnyomás-betegség és a dyslipidaemia kapcsolatát számos populációs vizsgálat felvetette. A hypertonia prevalenciája nagyobb a magas koleszterinszintű egyéneknél, és viszont, a dyslipidaemiás egyéneknél nő a hypertonia kialakulásának kockázata (34). Normotenzív hypercholesterinaemiásokban az aritmetikai teszt aránytalan vérnyomás-emelkedést okozott a normocholesterinaemiás kontrollokhoz viszonyítva. Statinkezelés hatására a koleszterinszint szignifikáns csökkenése mellett a szisztolés vérnyomás csökkenése is megfigyelhető volt (35). *Nazzaro* és munkatársai vizsgálatában a hypertoniás, hypercholesterinaemiás betegek vérnyomása enalapril- és simvastatin-monoterápia hatására egyaránt csökkent, de a legkifejezettebb vérnyomáscsökkenést a két szer együttes adásakor figyelhették meg (36). Egyes adatok szerint az antihypertenzív terápia mellett alkalmazott statinkezelés a balkamra-hypertrophia jelentősebb redukciójához ve-

Több vizsgálatban igazolódott a statinokkal végzett koleszterinszintet csökkentő kezelés endotheldiszfunkciót javító hatása.

zetett, amely arra utal, hogy a statinok csökkenthetik az AII mediálta célszervkárosodás mértékét. A dyslipidaemia és a RAS kapcsolatra utal az LCAS (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study) vizsgálat, amelyben a fluvastatinkezelés hatását vizsgálták a coronariák lumenváltozására. Az átlagosan 2,5 éves statinkezelés hatására kialakuló LDL-koleszterin-szint-csökkenés összefüggést mutatott az ACE-gén polimorfizmusával, a legnagyobb regresszió a D/D fenotípus fennállása esetén következett be (37).

A RAS és az atherosclerosis kapcsolatára utalnak azok a vizsgálatok is, amelyekben az ACE-gátló kezelés az atherosclerosis regresszióját vagy prevencióját eredményezte. E szerek közül elsősorban a nagy szöveti affinitással rendelkezőkről bizonyították, hogy endothelfunkciót javító, illetve antiatherogen hatásuk van. Az ACE-gátlásnak a coronariabetegség progressziójára kifejtett hatását tanulmányozta a QUIET (Quinapril Ischemic Events Trial) vizsgálat. A koszorúér-betegség progressziója szignifi-

kánsan kisebb mértékű volt azoknak a quinaprillal kezelt betegeknek az esetében, akiknél az LDL-koleszterin-szint 3,36 mmol/l vagy ennél magasabb volt (38). A TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) vizsgálatban, igazolt coronariabetegségben a hat hónapos quinaprilszedés hatására javult az acetilkolin által kiváltott vasodilatatio, a hatékonyság itt is nagyobb volt a magasabb LDL-koleszterin-szint esetén (30). A ramipril kedvező hatását igazolták nagy kockázatú betegekben, az arteria carotis atherosclerosis progressziójának lassításában a SECURE (Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E) vizsgálatban (39).

A preklinikai és klinikai vizsgálatok adatai alátámasztják a lipoprotein-neurohormonális kölcsönhatás létezését. Az emelkedett lipidértékek következtében fellépő RAS-aktiváció, illetve a RAS-aktiváció okozta fokozott koleszterinképződés és ox-LDL-koleszterin-felvétel magyarázatot adhat az egyidejűleg fennálló hypertonia és dyslipidaemia szinergista rizikót fokozó hatására. A koleszterinszint-csökkentő kezelés és a szöveti RAS gátlásának együttes alkalmazása a cardiovascularis rizikó még hatékonyabb csökkentését eredményezheti.

A koleszterin-szint-csökkentő kezelés és a szöveti RAS gátlásának együttes alkalmazása a cardiovascularis rizikó még hatékonyabb csökkentését eredményezheti.

herogen hatásuk van. Az ACE-gátlásnak a coronariabetegség progressziójára kifejtett hatását tanulmányozta a QUIET (Quinapril Ischemic Events Trial) vizsgálat. A koszorúér-betegség progressziója szignifi-

IRODALOM

1. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-6.
2. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:524-6.
3. Ng KK, Vane JR. Conversion of angiotensin I to angiotensin II. *Nature* 1967;216:762-6.
4. Chiu AT, Herblin WF, McCall DE, Ardecky RJ, Carini DJ, Duncia JV, et al. Identification of angiotensin II receptor subtypes. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;165:196-203.
5. Campbell DJ. The renin-angiotensin and the kallikrein-kinin systems. *Int J Biochem Cell Biol* 2003;35:784-91.
6. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *JACC* 1999;34:631-8.
7. Johnston CI. Tissue angiotensin converting enzyme in cardiac and vascular hypertrophy, repair, and remodeling. *Hypertension* 1994;23:258-68.
8. Unger T, Gohlke P. Converting enzyme inhibitors in cardiovascular therapy: current status and future potential. *Cardiovasc Res* 1994;28:146-58.
9. Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, Tarpey M, Freeman BA, Griending KK, et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest* 1996;97:1916-23.
10. Collins T, Read MA, Neish AS, Whitley MZ, Thanos D, Maniatis T. Transcriptional regulation of endothelial cell adhesion molecules: NF-kappa B and cytokine-inducible enhancers. *FASEB J* 1995;9:899-909.
11. Vaughan DE, Lazos SA, Tong K. Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells. A potential link between the renin-angiotensin system and thrombosis. *J Clin Invest* 1995;95:995-1001.
12. Dzau VJ, Bernstein K, Celermajer D, Cohen J, Dahlof B, Deanfield J, et al. Working Group on Tissue Angiotensin-converting enzyme, International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol* 2001;88:1L-20L.
13. Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, Hoeg JM, Panza JA. The role of nitric oxide in endothelium-dependent vasodilation of hypercholesterolemic patients. *Circulation* 1993;88:2541-7.
14. Gilligan DM, Guetta V, Panza JA, Garcia CE, Quyyumi AA, Cannon RO. 3rd. Selective loss of microvascular endothelial function in human hypercholesterolemia. *Circulation* 1994;90:35-41.
15. Deanfield J, Donald A, Ferri C, Giannattasio C, Halcox J, Halligan S, et al. Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2005;23:7-17.
16. Sorensen KE, Celermajer DS, Georgakopoulos D, Hatcher G, Betteridge DJ, Deanfield JE. Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein(a) level. *J Clin Invest* 1994;93:50-5.
17. de Man FH, Weverling-Rijnsburger AW, van der Laarse A, Smelt AH, Jukema JW, Blauw GJ. Not acute but chronic hypertriglyceridemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation: reversal after lipid-lowering therapy by atorvastatin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:744-50.
18. Chowienczyk PJ, Watts GF, Wierzbicki AS, Cockcroft JR, Brett SE, Ritter JM. Preserved endothelial function in patients with severe hypertriglyceridemia and low functional lipoprotein lipase activity. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:964-8.
19. Lundman P, Eriksson MJ, Stuhlinger M, Cooke JP, Hamsten A, Tornvall P. Mild-to-moderate hypertriglyceridemia in young men is associated with endothelial dysfunction and increased plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:111-6.

20. Gudmundsson GS, Sinkey CA, Chenard CA, Stumbo PJ, Haynes WG. Resistance vessel endothelial function in healthy humans during transient postprandial hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol* 2000;85:381-5.
21. Jonkers IJ, van de Ree MA, Smelt AH, de Man FH, Jansen H, Meinders AE, et al. Insulin resistance but not hypertriglyceridemia per se is associated with endothelial dysfunction in chronic hypertriglyceridemia. *Cardiovasc Res* 2002;53:496-501.
22. Spieker LE, Sudano I, Hurlimann D, Lerch PG, Lang MG, Binggeli C, et al. High-density lipoprotein restores endothelial function in hypercholesterolemic men. *Circulation* 2002;105:1399-402.
23. Keidar S, Attias J, Heinrich R, Coleman R, Aviram M. Angiotensin II atherogenicity in apolipoprotein E deficient mice is associated with increased cellular cholesterol biosynthesis. *Atherosclerosis* 1999;146:249-57.
24. Hayek T, Attias J, Coleman R, Brodsky S, Smith J, Breslow JL, et al. The angiotensin-converting enzyme inhibitor, fosinopril, and the angiotensin II receptor antagonist, losartan, inhibit LDL oxidation and attenuate atherosclerosis independent of lowering blood pressure in apolipoprotein E deficient mice. *Cardiovasc Res* 1999;44:579-87.
25. Keidar S. Angiotensin, LDL peroxidation and atherosclerosis. *Life Sci* 1998;63:1-11.
26. Griendling KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, Alexander RW. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1994;74:1141-8.
27. Warnholtz A, Nickenig G, Schulz E, Macharzina R, Brasen JH, Skatchkov M, et al. Increased NADH-oxidase-mediated superoxide production in the early stages of atherosclerosis: evidence for involvement of the renin-angiotensin system. *Circulation* 1999;99:2027-33.
28. Li D, Saldeen T, Romeo F, Mehta JL. Oxidized LDL upregulates angiotensin II type 1 receptor expression in cultured human coronary artery endothelial cells: the potential role of transcription factor NF-kappaB. *Circulation* 2000;102:1970-6.
29. Warnholtz A, Nickenig G, Schulz E, Macharzina R, Brasen JH, Skatchkov M, et al. Increased NADH-oxidase-mediated superoxide production in the early stages of atherosclerosis: evidence for involvement of the renin-angiotensin system. *Circulation* 1999;99:2027-33.
30. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996;94:258-65.
31. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995;332:488-93.
32. Anderson TJ, Meredith IT, Charbonneau F, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, et al. Endothelium-dependent coronary vasomotion relates to the susceptibility of LDL to oxidation in humans. *Circulation* 1996;93:1647-50.
33. Paragh G, Mark L, Katona E. The non-lipid effects of statins. *Orv Hetil* 2004;145:1903-10.
34. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Wilson PW, Levy D. Cross-classification of JNC VI blood pressure stages and risk groups in the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med* 1999;159:2206-12.
35. Sung BH, Izzo JL Jr, Wilson MF. Effects of cholesterol reduction on BP response to mental stress in patients with high cholesterol. *Am J Hypertens* 1997;10:592-9.
36. Nazzaro P, Manzari M, Merlo M, Triggiani R, Scarano A, Ciancio L, et al. Distinct and combined vascular effects of ACE blockade and HMG-CoA reductase inhibition in hypertensive subjects. *Hypertension* 1999;33:719-25.
37. Marian AJ, Safavi F, Ferlic L, Dunn JK, Gotto AM, Ballantyne CM. Interactions between angiotensin-I converting enzyme insertion/deletion polymorphism and response of plasma lipids and coronary atherosclerosis to treatment with fluvastatin: the lipoprotein and coronary atherosclerosis study. *Am Coll Cardiol* 2000;35:89-95.
38. Pitt B, O'Neill B, Feldman R, Ferrari R, Schwartz L, Mudra H, et al, QUIET Study Group. The QUinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. *Am J Cardiol* 2001;87:1058-63.
39. Lonn E, Yusuf S, Dzavik V, Doris C, Yi Q, Smith S, et al, SECURE Investigators. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2000;103(7):919-25.



ÚJ KÖNYV: FÓKUSZBAN A GASZTROENTEROLÓGIA

Főszerkesztő: Nemesánszky Elemér

Lektor: Tulassay Zsolt

Tartalom:

- I. A gyomorsavval kapcsolatos betegségek
 - A gastrooesophagealis reflux – Tulassay Zsolt
 - A peptikus fekélybetegség – Beró Tamás
- II. Gasztrointesztinális motilitás zavarai: hasmenés, székrekedés kezelése, görcsoldás – Király Ágnes
- III. Gyulladásos bélbetegségek kezelése – Miheller Pál
- IV. Epeutak és a máj betegségei – Werling Klára
 - V. A hasnyálmirigy betegségei és kezelésük és az egyéb, az enzimpótlást indokoltta tevő állapotok – Miheller Pál

A kötet a Hatóanyagok, készítmények, terápia című sorozat részeként jelent meg.

Megrendelhető: Melinda Kiadó és Reklámügynökség, 1144 Budapest, Gvadányi u. 87. Telefon: (1) 222-2217, (1) 383-8305. Fax: (1) 468-3649. E-mail: tunde@melinda.hu. Internet: www.melinda.hu.