

Postprandialis lipaemia és a háttérben álló genetikai eltérések kapcsolata familiáris kombinált hyperlipidaemiában

Reiber István

A familiáris kombinált hyperlipidaemia az egyik leggyakoribb veleszületett lipidanyagcsere-zavar. Előfordulása az összpulációban 0,5–2%, ugyanakkor a 60 évesnél fiatalabb, igazoltan koszorúérbetegek mintegy 15-20%-ánál találjuk a dyslipidaemia e kevert formáját.

Az emberek életük nagyobb részét postprandialis állapotban töltik, amely az étel elfogyasztása és az azt követő hat-nyolc óra közötti időt jelenti. (Ez összességében napi 20–24 óra is lehet!) A zsírdús részecskék lebontásának zavara nem biztos, hogy éhomi állapotban, egyensúlyban lévő lipidszállító rendszer mellett is nyilvánvaló. Következésképpen, az éhomi állapotban mért trigliceridérték nem tükrözi pontosan az egyén metabolikus kapacitását és a valós atherogen veszélyeztetettségét.

Az egyébként egészséges, familiáris kombinált hyperlipidaemiában szenvedő családtagok egy részénél a normális éhomi trigliceridszintek ellenére kórosan elhúzódo és kifejezettebb postprandialis lipaemia állhat fenn. A lipoproteinlipáz gén Pvull és HindIII enzimek által jellemzett polimorfizmusa a normolipaeimiás kontrolltól eltérő megoszlást mutat familiáris kombinált hyperlipidaemiában. Ugyanakkor szignifikánsan gyakoribb az apoE4 allél előfordulása. Az apoE4/3 genotípus familiáris kombinált hyperlipidaemiás egyéneknél elhúzódo és kifejezettebb postprandialis lipaemiát eredményez. Az eddig vizsgált hazai és nemzetközi familiáris kombinált hyperlipidaemiás populációban gyakoribbnak bizonyult az apolipoprotein A5 T/C-polimorfizmus minor allélje. A minor allélt hordozó státus kifejezettebb éhomi lipideltérésekkel jár, és összefüggést mutat az elhúzódo és kifejezettebb postprandialis lipaemiával is. Magyarországi eredmények alapján kijelenthető, hogy az apoA5 T/C polimorfizmusa familiáris kombinált hyperlipidaemiában közvetlenebb befolyást gyakorol a postprandialis lipidstátusra, mint az apolipoprotein E3/3–4/3 polimorfizmus.

Az eddig megismert genetikai eltérések által is befolyásolt postprandialis lipaemia jellemzőinek az ismerete hasznosabb az éhomi trigliceridértéknél, és legalább olyan hatékony az atherothromboticus eredetű vascularis megbetegedés kialakulásának előrejelzésében, mint az LDL-, illetve a HDL-koleszterin-szintek.

familiáris kombinált hyperlipidaemia, postprandialis lipaemia, génpolimorfizmusok

LINKAGE OF POSTPRANDIAL LIPAEMIA AND GENES MUTATIONS IN FAMILIAL DYSLIPIDEMIA

The familial combined hyperlipidemia (FCH) is the most common form of heritable lipid disorder. The prevalence of FCH is 0.5 to 2.0% in the general population, and 15 to 20% in the survivors of myocardial infarction before the age of 60 years.

Healthy people spend most part of their life in postprandial state, which is the sum of the 6–8 hours after each main meal spanning over 20 or 24 hour per day. After the ingestion of the fat rich meal the intestinal chylomicrons disturbs the balance of lipid metabolism. The disorder of the lipid transport does not always manifest itself in the fasting state when the lipid transport system is yet at poise. So, the measuring of fasting triglyceride does not reflect exactly the metabolic capacity and the true atherogen risk of the subject.

The healthy FCH family members may have got abnormal higher and extended postprandial lipemia contrast of the normal fasting triglyceride levels. The distributions of Pvull and HindIII polymorphisms in FCH are different from normolipidemic controls. At the same time, there is significantly higher incidence of the apo E4 allele. The apo E4/3 genotypes have got higher and extended postprandial lipemia in FCH subjects. In the investigated international and Hungarian FCH groups have got the minor allele of apolipoprotein AV T/C polymorphism more frequently. The carrying status of the minor allele is accompanied with higher fasting lipid levels and associated with higher and extended postprandial lipemia. The Hungarian results suggest a decreased and extended catabolism of the remnants in FCH caused by apoAV T/C promoter variation that seems to have a more direct effect on the postprandial status than that of apoE 3/3–4/3 polymorphism.

The knowledge of characteristics of postprandial lipemia influenced by the mutations of genes described by us are more useful as only the fasting triglyceride level and it is as effective as LDL- or HDL-cholesterol value in the measuring of prognosis of development of vascular disease with athero-thrombotic origin.

familial combined hyperlipidemia, postprandial lipemia, polymorphisms of genes

dr. Reiber István (levelezési cím/correspondence): Szent György Kórház, I. Belgyógyászat, Székesfehérvár/Szent György Hospital, 1st Department of Internal Medicine, Székesfehérvár; H-8000 Székesfehérvár, Seregélyesi u. 3.

Érkezett: 2005. május 3.

Elfogadva: 2005. augusztus 16.

Magyarországon továbbra is vezető halálokok a szív- és érrendszeri betegségek, illetve azok szövödményei. A népesség több mint 50%-a a korai atherosclerosis talaján kialakult valamilyen betegség következtében hal meg (1). Az idő előtti és progrediáló atherosclerosis kialakulásának jelentős rizikótényezői a dyslipidaemiára jellemző vérzsíreltérések [emelkedett LDL-koleszterin-, csökkent HDL-koleszterin-, emelkedett trigliceridszint]. Az elmúlt évtizedek nagy epidemiológiai és intervenciós vizsgálatainak eredményei azt mutatják, hogy az 5,0 mmol/l feletti összkoleszterin-, a 3,0 mmol/l feletti LDL-koleszterin-, az 1,7 mmol/l feletti triglicerid- és az 1,0 mmol/l alatti HDL-koleszterin-szintek fokozott vascularis rizikót jelentenek (2). Számos tanulmány bizonyítja, hogy a lipidstátus rendezésével önmagában is kedvezően befolyásolható az érrendszer atheroscleroticus károsodása, ezáltal szignifikánsan csökkenthető – mind a primer, mind a szekunder prevenció keretében – az ischaemiás szívbetegség és az egyéb vascularis betegség okozta halálozás (3).

Gyakran még ma is megkérdőjelezzük az éhomi trigliceridszintet mint önálló atherogen rizikófaktort. Annak ellenére, hogy olyan epidemiológiai vizsgálatok, mint a PROCAM (4) vagy a Framingham vizsgálat (5) egyértelmű adatokat szolgáltatottak az emelkedett (2,0 mmol/l feletti) trigliceridszint és a vascularis betegségek előfordulása közötti összefüggésre, mégis sokan az egyidejűleg észlelhető csökkent HDL-koleszterin-szintben látják az oki tényezőt. Pedig *Patsch* munkásságának köszönhetően bizonyított, hogy a csökkent (1,0 mmol/l alatti) HDL-koleszterin-szint inkább a jelzője és következménye a kóros triglicerid-anyagcserének (6). Ugyanakkor az utóbbi évek jelentős felfedezése, hogy az elismerten atherogen, kicsi, sűrű LDL-koleszterin megjelenése már 1,0 mmol/l trigliceridszint felett fokozódik. Egészséges emberek életük nagyobb részét postprandialis állapotban töltik, ez az étel elfogyasztása és az azt követő hat–nyolc óra közötti időt jelent, s összességében napi 20–24 órát is

kitehet! Zsíros étel fogyasztása után a lipidanyagcsere egyensúlyának fenntartását veszélyezteti az intestinalis kilomikronok beáramlása a keringésbe. Nem biztos, hogy a trigliceridtranszport zavara éhomi állapotban is – amikor a lipidszállító rendszer egyensúlyban van – nyilvánvaló. Következésképpen, az éhomi állapotban mért trigliceridérték nem tükrözi pontosan az egyén metabolikus kapacitását és a valós atherogen veszélyeztetettségét. Egyre több bizonyíték szól amellett, hogy az elhúzódó – étkezést követő öt órán túli – és kifejezett, 3–4 mmol/l feletti postprandialis trigliceridszint közvetlen összefüggést mutat a fokozott és idő előtti atherosclerosisral. Ezek alapján kijelenthető, hogy a postprandialis trigliceridérték (az étkezés utáni hatórás trigliceridszint) ismerete az éhomi trigliceridértéknél árnyaltabb képet ad a zsíryanycsere állapotáról, és a

vascularis megbetegedés kialakulásának előrejelzésében vagy meglétének megítélésében igen fontos kiegészítő információ lehet az LDL-, illetve a HDL-koleszterin-szint mellett.

A postprandialis lipaemia vizsgálata

Legalább 12 órai éjszakai éhezést követően a vizsgált egyének standardizált, zsírdús ételt kapnak, ezt először *Patsch* és munkatársai alkalmazták zsírterheléshez (7). A 2 m² testfelszínre adagolt 350 ml tesztétel tejszint (3,5 dl), csokoládét (40 g), cukrot (20 g) és tejport (5 g) tartalmaz. Az 5693 kJ energia 3%-a származik fehérjéből (9,5 g), 14%-a szénhidrátból (48 g) és 83%-a zsírból (130 g). A tesztétel koleszterintartalma 480 mg, a többszörösen telítetlen és a telített zsírok aránya 0,059. A klasszikus zsírterhelés során a vérvételt éhgyomorral és a tesztétel elfogyasztása után kettő, négy, hat, nyolc és tíz órával végzik.

A postprandialis lipaemia jellemzésére a trigliceridszint-értékek időbeni és abszolút változása mellett a trigliceridgörbe alatti terület integrálását (iAUC) használják.

A zsírterhelés normálisnak tekinthető, ha a postprandialis trigliceridcsúcs a három–négy órát nem haladja meg és a tízórás trigliceridérték a kiindulási (éhomi) értékre csökken, illetve a számított iAUC-érték 20 mmol/l×h alatti.

Az eddig összegyűlt vizsgálati eredmények adatai alapján a mindennapi gyakorlat számára kivitelezhetőbb, egyszerűsített zsírterheléses vizsgálat elvégzése javasolt. Az éhgyomorral levett vérminta (kiindulási trigliceridszint) után a vizsgált egyén 3–3,5 dl csokoládés tejszínkeveréket fogyaszt, majd hat óra múlva ismét vért vesznek, a hatórás trigliceridszint meghatározásához. Ha a második trigliceridérték

– egyezik az elsővel: a postprandialis lipidmetabolizmus teljesen intakt.

– 4,0 mmol/l feletti: az elhúzódó remnant fázis már fokozott cardiovascularis veszélyeztetettséget jelez.

A vizsgálat jelentősége

Patsch és munkatársai úttörőnek számító vizsgálatukban angiográfiával igazolt szívkoszorúér-megbetegedésben szenvedőknél standardizált tesztétkezést követően magasabb maximális trigliceridérték-emelkedést és fokozott postprandialis lipaemiát találtak a kontrollcsoporthoz képest (8). A postprandialis lipidmetabolizmus atherosclerosisban betöltött szerepét támasztotta alá az ARIC tanulmány (Atherosclerosis Risk in Communities) is, ebben a triglicerid-dús lipoproteinek (TRL) postprandialis változását vizsgálták aszimptomatikus atherosclerosisos betegekben és nem atherosclerosisos kontrollegyénekben (9). A trigliceridszint postprandialis csúcserké és az a. carotis falának B módú ultrahanggal mért vastagsága közötti összefüggést több további tanulmány is igazolta (10, 11).

Az étkezés utáni hatórás trigliceridszint az éhomi értéknél árnyaltabb képet ad a zsíryanycsere állapotáról.

Egyre több bizonyíték szól amellett, hogy a részlegesen feldolgozott triglicerid-dús lipoproteinek és azok remnant részecskéi önmagukban atherogének, és ez nemcsak a HDL-koleszterin-szint csökkent védőhatása miatt jelentkezik. Postprandialis állapotban mind az intestinalis, mind a hepaticus eredetű triglicerid-dús lipoproteinek hozzájárulnak a trigliceridszint emelkedéséhez. A hepaticus triglicerid-dús lipoproteinek szintje postprandialisán emelkedik, mivel a VLDL és a kilomikronok vetélkednek a közös clearance-útért (12). A fokozott postprandialis lipaemia és hypertriglyceridaemia – a korai atherosclerosisban meglévő szerepükön túl – atherothrombosis kialakulásához is vezethetnek. A postprandialis lipaemia emeli az aktivált VII-es faktor szintjét, és in vivo mérsékelt thrombocytaktivációval társul. A szérumtriglicerid-szint a károsodott fibrinolízissel mutat összefüggést, ez az összefüggés a triglicerid-dús lipoproteinek útján az endothelsejtekből történő PAI-1-kiszabadulás stimulálásának tulajdonítható (13).

Ha a per os zsírterheléses vizsgálat nem is válik rutindiagnosztikus lépéssé – bár egyszerűsített formában megközelítheti a cukorterhelés kivitelezhetőségét –, az egyre nagyobb számban gyűlő kutatási eredmények arra mindenképpen megtanítanak minket, hogy minél alacsonyabb az éhomi trigliceridérték (<1,5 mmol/l), annál kevésbé valószínű az atherogen tulajdonságú fokozott postprandialis lipaemia megjelenése (1. ábra) (14).

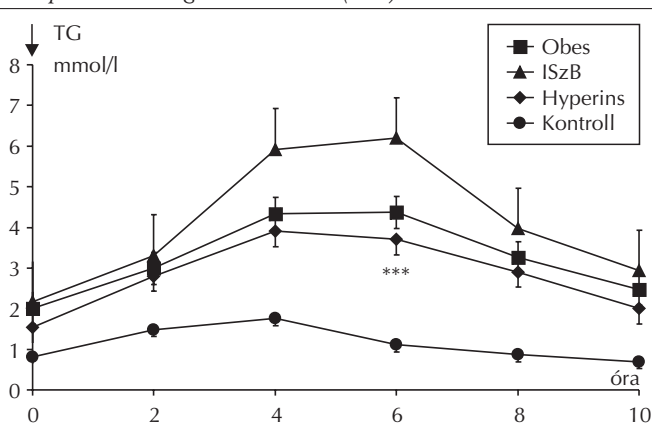
Familiáris kombinált hyperlipidaemia

A familiáris kombinált hyperlipidaemia (FCH) olyan poligenetikus dyslipidaemia, amely szoros összefüggést mutat a 60. életév előtt megjelenő cardiovascularis betegségekkel. 1973-ban Goldstein és munkatársai írták le mint az egyik leggyakoribb veleszületett lipidanyagcsere-zavart (15). Előfordulása a vizsgált populációkban 0,5–2%, ugyanakkor a 60 évesnél fiatalabb, igazolt koszorúérbetegek mintegy 15–20%-ánál találjuk ezt a kevert familiáris dyslipidaemiaformát. A familiáris kombinált hyperlipidaemia diagnosztikus jellemzői: emelkedett apolipoprotein B-, triglicerid- és LDL-koleszterin-szint, fokozott kicsi, sűrű LDL-részecskeszám, csökkent postheparin-lipoproteinlipáz aktivitás és kilomikron-remnant lebontás, inzulinrezisztencia.

A 2. ábra jellegzetes familiáris kombinált hyperlipidaemiás családfát mutat be, ahol a 24–61 év közötti családtagok többségénél az összkoleszterin- és a trigliceridszint is emelkedett értéket mutat, valamint mind a tíz vizsgált egyednél 1,2 g/l feletti az apolipoprotein B. Az atherogen lipidrészecskék közös jellemzője, hogy mindegyik tartalmaz egy felszíni apolipoprotein B molekulát, amely egyébként elengedhetetlen a májsejtek felszínén található receptorokhoz kötődéskor. Ezért az atherosclerosis foglalkozó szakértők jelentős része az atherogen dyslipidaemia meglétére egyik legfontosabb paraméternek tartja az emelkedett (1,0 g/l feletti) apolipoprotein B-szintet.

1. ÁBRA

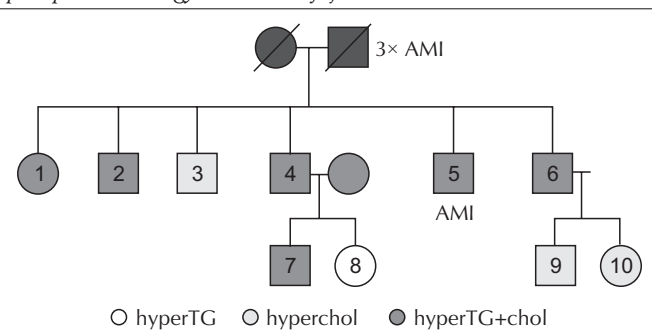
Postprandialis trigliceridértékek (TG) zsírterhelést követően



ISzB: ischaemiás szívbetegség, hyperins: hyperinsulinaemia, obes: obesitas, ***: szignifikáns, $p < 0,001$

2. ÁBRA

A kritériumoknak megfelelő jellegzetes familiáris kombinált hyperlipidaemiás egyének családfája



AMI: akut myocardialis infarctus, hyperTG: hypertriglyceridaemia, hyperchol: hypercholesterinaemia, hyperTG+chol: hypertriglyceridaemia és hypercholesterinaemia

Több szerző összefüggést vél felfedezni a familiáris kombinált hyperlipidaemia és a metabolikus szindróma, illetve a hyper-apobetalipoprotein- (emelkedett apoB) szindróma jellemzői között (16, 17). A kialakulásához vezető pontos molekuláris folyamatok még nem ismertek, de mivel gyakran a hypertriglyceridaemia megjelenése a legkorábbi jellegzetesség, ezért a kóros triglicerid-anyagcsereben szerepet játszó géneket vizsgálták leginkább. Az eddigi kutatások alapján több befolyásoló gén szerepe vált ismertté: lipoproteinlipáz-enzim (LPL), apolipoprotein AI-CIII-AIV, apolipoprotein AII, apolipoprotein B, apolipoprotein E, koleszterinészter-transzport protein (CETP), hepaticus lipáz (HL), lecitin-koleszterin aciltranszferáz (LCAT), LDL-receptor, mikroszomális triglicerid-transzfer protein (MTP), peroxiszómoproliferátor-aktivált receptor (PPAR), magnézium-szuperoxid-dizmutáz (MgSOD). A legszorosabb összefüggést eddig a lipoproteinlipáz gén különböző mutációival, illetve az apolipoprotein AI-CIII-AIV géncluster polimorfizmusával találták (18).

Kinél érdemes meghatározni a vérzsírértékeket?

- Ha a családban bármilyen (zsír-, illetve szénhidrát-) anyagcserezavar ismert, vagy ha a szülők fiatalon (apa: 50 éves, anya: 60 éves kor előtt) valamilyen érbetegség következtében haltak meg.
- Ha a betegnél már ismert valamilyen szív- és érrendszeri elváltozás, de nem kap antilipaemiás kezelést.
- Ha a betegnél diabetes mellitust vagy metabolikus szindrómát állapítottak meg, de nem kap antilipaemiás kezelést.
- Ha valakinél még soha nem határozták meg a vérzsírértékeket és valamilyen okból vérvételre kerül sor, akkor az életben legalább egyszer mindenkinél szükséges lehet a vascularis veszélyeztetettség megállapításához.

Milyen vérzsírértékeket érdemes meghatározni?

Meg kell határozni az éhomi összkoleszterin-, triglicerid-, HDL-koleszterin- (HDL-C-) értékeket. Ha a trigliceridszint 4,0 mmol/l alatti, akkor ezekből a Friedewald-képlet segítségével az LDL-koleszterin-érték (LDL-C) is meghatározható: $LDL-C \text{ (mmol/l)} = \text{összkoleszterin} - (\text{HDL-C} + \text{triglicerid}/2,2)$.

Amennyiben a trigliceridszint 4,0 mmol/l feletti, akkor vagy a direkt LDL-koleszterin-érték meghatározását választjuk (költségesebb), vagy a nem HDL-koleszterin-értéket számoljuk ki: $\text{összkoleszterin} - \text{HDL-C} = \text{nem-HDL-C}$ (tartalmazza az összes atherogen lipidrészcskét).

Milyen gyakran érdemes a lipidparamétereket meghatározni?

- Ha valakinél életmód-változtatást, azon belül zsírszegény étkezést, rendszeres mozgást rendelünk el, akkor legkorábban három-négy hónap múlva.
- Ha valakinél lipidcsökkentő gyógyszer szedését indítjuk el, akkor öt-hat hét múlva lipidprofilkontroll és a szükséges biztonsági paraméterek meghatározása (GOT, GPT, CPK, CN, kreatinin) javasolt.
- Ha valakinél a lipidcsökkentő gyógyszerelés beállított és mellékhatásmentes, vagy csak az illető rizikóállapotát szeretnénk újraértékelni, akkor évente egyszer.

Kinél érdemes postprandialis trigliceridszintet nézni?

- Potenciálisan már kóros, elhúzódó remnantfázis lehet jelen annál, akinek az éhomi trigliceridértéke 1,5 mmol/l feletti. Értelemszerűen a 4,0 mmol/l feletti éhomi értéknél már nincs értelme a zsírterhelést elvégezni, hiszen ebben az esetben kimondható a hypertriglyceridaemia vagy a dyslipidaemia.
- Különösen fontos a postprandialis lipidmetabolizmus tisztázása a definitív érbetegeknél, a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedőknél (csökkent glükóztolerancia esetén is!), az obes, illetve a metabolikus szindrómás egyéneknél, akiknél az éhomi trigliceridszint 1,5–3,0 mmol/l.

Miből áll az egyszerűsített zsírterhelés?

- 10-12 órás éhezést követő éhgyomri trigliceridszint-meghatározás után egy 5-6000 kJ energiataralmú egyszeri étkezést követnek, amelynek a zsírtartalma legalább 60%. Ez állhat például ízesített tejszínhabból (3-4 dl), egy-két darab zsírdús szendviczből. Az étkezést követően hat órán át csak energiamentes folyadék fogyasztható, és ekkor kell a második trigliceridszintet meghatározni.

Mit tartunk kóros postprandialis értékeknek?

- Ha a kiindulási trigliceridszint 3,0 mmol/l alatti és a hatórás érték 4,0 mmol/l feletti.

Mikor küldjük a beteget lipidambulanciára vagy szakrendelésre?

- Ha nagy a valószínűsége valamilyen öröklődő zsíryanagcsere-zavarnak (ez lehet familiáris hypercholesterinaemia, familiáris kombinált hyperlipidaemia), mivel ilyenkor egyrészt a pontosabb diagnózis miatt kiterjedtebb laboratóriumi vizsgálat szükséges [például apolipoprotein B, lp(a)], másrészt a terápia beállítása, kontrollálása is szakembert igényelhet (például terápiaerezisztencia miatt).
- Ha az alkalmazott lipidcsökkentő kezeléssel nem érjük el a kívánt célértékeket – LDL-C, HDL-C, triglicerid, a magyar konszenzuskonferencia ajánlása szerint –, hasznos lehet a szakember tanácsának figyelembevétele (gyógyszermódosítás, esetleg kombináció alkalmazása).
- Ha igazolhatóan a lipidcsökkentő gyógyszerrel kapcsolatos – például muscularis, hepaticus – mellékhatás lép fel, a további kezelésnél célszerű a szakember segítségét kérni.

Lipoproteinlipáz

Az endothelium belső felszínén elhelyezkedő lipoproteinlipáz (LPL) enzim a trigliceriddús lipoproteinrészcskékről (kilomikron, VLDL) trigliceridmolekulát hasít le, ezzel a plazma lipidprofiljának egyik fő meghatározója. Ugyanakkor bizonyos lipidpartikulumok (remnantok, LDL) receptorokon keresztül történő kiválasztásánál is meghatározó tényezőként vannak jelen (19).

A lipoproteinlipáz gén a 8. kromoszóma rövid karján található, 10 exonból áll és körülbelül 30 kilobázispár hosszú. Az enzim működése és a lipoproteinlipáz gén polimorfizmusa között lévő összefüggések alapján az egyes genotípusok markerként szolgálhatnak a különböző atherogen dyslipoproteinae-

miákban. Irodalmi adatok szerint kapcsolat áll fenn az ischaemiás szívbetegség és a diabetes mellitus kialakulása, illetve a trigliceridkoncentráció és az LPL gén HindIII- és PvuII-polimorfizmusa között (20, 21). Familiáris kombinált hyperlipidaemiában e polimorfizmusok szerepe az eddigi eredmények alapján elmentmondásos (22).

A lipoproteinlipáz a trigliceriddús lipoproteinek lebontásának kulcsenzime; eddig a lipoproteinlipáz gén több mint 80 mutációját írták le (22). Elsők között a lipoproteinlipáz gén 188-as kodonjának „missense” mutációját tanulmányozták: a heterozigóta hordozóknál a lipoproteinlipáz-aktivitás 50%-os csökkenését, fokozott IDL- és sdLDL-szintet találtak (23). A lipoproteinlipáz Asn291Ser-polimorfizmusának az alimen-

táris lipaemiára kifejtett hatását a lipoproteinlipáz-dimerek katalitikusan inaktív monomerekké váló sokkal gyorsabb disszociációjával magyarázzák.

A lipoproteinlipáz gén nem kódolt szakaszának HindIII- és PvuII-polimorfizmusainak lipidhatásáról eléggé ellentmondásos közlések születtek. Több tanulmány a H+ allél, illetve a H+ / + genotípus és az emelkedett triglicerid-, csökkent HDL-koleszterin-szintek között szignifikáns összefüggést talált (25–27). *Mattu* és munkatársai a H+ / + genotípus és az emelkedett apoB-szint között mutattak ki összefüggést (28). Míg *Wang* pozitív korrelációt talált a P+ allél és a trigliceridszint között (29), addig *Ukkola* a P+ / + protektív szerepéről írt 2-es típusú diabeteses betegek esetében (30). *Gerdes*, *Mattu* és *Thorn* munkacsoportjai szignifikáns összefüggést igazoltak a H+ és a koszorúér-betegség súlyossága között (21, 28, 31).

A lipoproteinlipáz gén HindIII enzim által jellemzett polimorfizmusa a normolipaeмиás kontrolltól eltérő megoszlást mutatott familiáris kombinált hyperlipidaemiában. Különös jelentőségű megfigyelés, hogy az 1,7–2,0 mmol/l közötti éhomi trigliceridszintű familiáris kombinált hyperlipidaemiás családtagoknál a H+ / + genotípussal rendelkezőknél szignifikánsan elhúzódóbb és kifejezett postprandialis lipaemia jelentkezik. A H+ allél lipoprotein-anyagcserére kifejtett hatásának pontos mechanizmusa még nem ismert, de feltételezik, hogy a lipáz enzim aktivitását is befolyásolja. A HindIII-polimorfizmus a lipoproteinlipáz gén 8. intronjában található és közvetlen változást nem eredményez a géntermékben. Kimutatták, hogy a lipoproteinlipáz fokozza az LDL- és a VLDL-részecskék, valamint ezek remnantjainak retencióját a subendothelialis mátrixban, miközben atherogénebb formává alakítja azokat. Ez a lokális hatás nem jelenik meg a keringő LPL-, illetve a trigliceridszint változásában, de magyarázhatja a „néma” genetikai módosulatok fokozott atheroscleroticus hatását. Az LPL gén HindIII-polimorfizmusa az enzim aktivitása mellett annak számtalan funkcióját is befolyásolja, és egyéb mutációknak a markere is lehet.

Apolipoprotein E

Az apolipoprotein E 299 aminosavból álló glikoprotein; fontos szerepet játszik a lipidanyagcserében és az atherogenesisben, hiszen egyaránt alkotórésze a kilomikron-, a kilomikronremnant-, a VLDL-, az IDL-, valamint a HDL-partikulumoknak. Az apoE-tartalmú lipoproteinek ligandjai lehetnek az LDL-receptornak, az LDL-receptorhoz kötődő proteinnek, a VLDL-receptornak és a scavenger receptornak. Az apoE-izoformák különböző mértékben kötődnek a felsorolt receptorokhoz. Az apoE gén három allélje (e2, e3, e4) hat genotípust határoz meg: E2/2, E2/3, E3/3, E4/3, E2/4 és E4/4. Az apoE2 és az apoE4 csak egy-egy aminosaveltérést mutat az apoE3 formához képest. Egészséges egyedeknél az e4 allél jelenléte magasabb, az e2 allél alacsonyabb plazmakoleszterin-szinttel jár (32, 33).

A MAGYAR ATHEROSCLEROSIS TÁRSASÁG ÁLTAL AKKREDITÁLT, ZSÍRANYAGCSERE-BETEGSÉGEKET ELLÁTÓ INTÉZMÉNYEK

Országos központok

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Szent Imre Kórház, IV. Belgyógyászat, Önálló Lipid
Részleg, Budapest

Debreceni Egyetem, OEC, I. Sz. Belgyógyászati Klinika,
Anyagcsere-betegségek Tanszék, Debrecen

Országos Elméleti Központ

Semmelweis Egyetem, Kórleletani Intézet, Budapest

Regionális központok

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Semmelweis Egyetem, II. Sz. Kardiológiai Tanszék,
Budapest

Bajcsy-Zsilinszky Kórház, III. Sz. Belgyógyászati Osztály,
Budapest

BM Kórház, Budakeszi Úti Részleg, Hipertónia Decentrum,
Budapest

Budai Honvédkórház, Kardiológia, Budapest

Dél-pesti Kórház, II. Sz. Belgyógyászati Osztály, Budapest

MÁV Kórház, Kardiológiai és Lipidambulancia, Budapest

Országos Gyógyintézeti Központ, I. Sz. Belgyógyászati
Osztály, Budapest

Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet, Budakeszi

Országos Sportegészségügyi Intézet, Budapest

Szent János Kórház, II. Sz. Belgyógyászati Osztály,
Budapest

Szent István Kórház, IV. Sz. Belgyógyászati Osztály,
Budapest

Péterfy Sándor Utcai Kórház, B. Belgyógyászati Osztály,
Budapest

Pécsi Tudományegyetem, Endokrin-Anyagcsere Osztály,
Pécs

Szegedi Tudományegyetem, II. Sz. Belgyógyászat, Szeged

Szegedi Tudományegyetem, Nefrológia-Hipertónia
Centrum, Szeged

Debreceni Járó Beteg Kardiológiai Intézet és DEOEC
Kardiológiai Klinika, Debrecen

Réthy Pál Kórház, Kardiológia, Békéscsaba

Petz Aladár Kórház, Anyagcsere-, Endokrin-
és Diabetológiai Osztály, Győr

Pándy Kálmán Kórház, II. Sz. Belgyógyászat, Kardiológia,
Gyula

Bács-Kiskun Megyei Kórház, I. Sz. Belgyógyászat,
Kardiológia, Kecskemét

Szent Ferenc Kórház, Kardiológiai Rehabilitációs Osztály,
Miskolc

Megyei Kórház, Lipidambulancia, Nyíregyháza

Baranya Megyei Kórház, Belgyógyászati Anyagcsereosztály,
Pécs

Szent György Kórház, I. Sz. Belgyógyászat,
Anyagcsere-részleg, Székesfehérvár

Markusovszky Kórház, II. Sz. Belgyógyászati Osztály,
Szombathely

Szent Borbála Kórház, Kardiológiai és Belgyógyászati
Osztály, Tatabánya

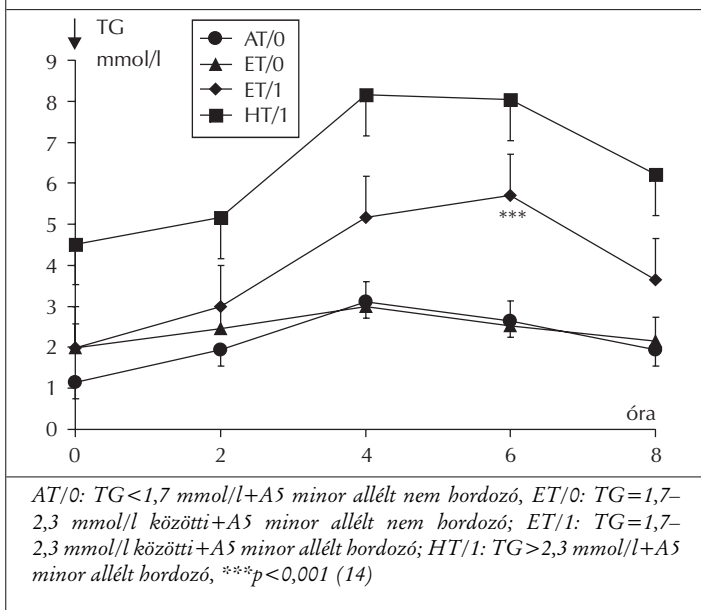
Megyei Kórház, Belgyógyászati és Diabetes Centrum,
Veszprém

Szolnok Megyei Kórház, Kardiológia, Szolnok

Erzsébet Kórház, Belgyógyászati Osztály, Sopron

3. ÁBRA

Az éhomi trigliceridszint és az apoA5-polimorfizmus együttes hatása



Az apolipoprotein E-polimorfizmus és a lipid-lipoprotein szintek, illetve bizonyos dyslipidaemiák közötti kapcsolat irányította rá a figyelmet az atherosclerosis-hajlam és az apoE-genotípusok direkt összefüggésének elemzésére.

Az első vizsgálatok szívizominfarktusból az apoE allél gyakoriságában nem igazoltak eltérést az egészséges csoportokhoz viszonyítva. Ugyanakkor az apoE4/3 genotípus a szívinfarktuson átesett fiatal betegeknél gyakrabban fordult elő, és az apoE4/3 típusban a koleszterinkoncentrációt lényegesen magasabbnak találták, mint a kontrollcsoportéknál (34). Eichner és munkatársai egy prospektív vizsgálatban igazolták, hogy az LDL-koleszterintől függetlenül az apoE4 allél szoros összefüggést mutat az akut szívinfarktus gyakoriságával és az ischaemiás szívbetegség okozta mortalitás nagyságával (35). Az apoE4 allél szerepe az arteria carotis intima-media vastagság növekedésében is bizonyított (36). Az ultrahangvizsgálatok azt támasztották alá, hogy az apoE4 allél tünetmentes betegeknél szerepet játszik az atherosclerosis korai kialakulásában (37).

A metabolikus szindrómás egyedeknél több vizsgáló szignifikánsan gyakrabban talált apoE4 allélt; ez magyarázhatja a metabolikus szindróma és a fokozott cardiovascularis megbetegedés közötti ismert összefüggést. Az egyes apoE-genotípusok és a lipoproteinszintek közötti kapcsolatról az elmúlt évek vizsgálatai alapján annyi kijelenthető, hogy a legkedvezőtlenebb éhomi lipidstátusz – magasabb összkoleszterin-, trigliceridszint mellett alacsony HDL-koleszterin- és emelkedett apoB-szintek – tendenciózusan az apoE4 allélt hordozó egyedeknél található. A metabolikus szindrómához hasonlatosan fokozott cardiovascularis veszélyeztetettséggel járó familiáris kombinált hyperlipidaemiában szenvedők csoportjában szintén gyako-

ribb az apoE4 allél előfordulása. Az apoE-genotípusok postprandialis lipaemiára kifejtett hatása ismert, bár egyes vizsgálatokban meglepő módon nem tudták kimutatni (38). A familiáris kombinált hyperlipidaemiás egyedeknél az apoE4/3 genotípus közvetlen összefüggést mutatott az elhúzódó és kifejezett postprandialis lipaemiával.

A magas koleszterintartalmú, zsírdús diétával végzett vizsgálatokból tudjuk, hogy azok a személyek reagálnak a legnagyobb mértékű plazmavérzsír-emelkedéssel, akiknek apoE4 alléljük van, ugyanakkor a zsírszegény diéta ugyancsak az apoE4 formában okozza a legnagyobb csökkenést. Tehát kijelenthető, hogy a primer és a szekunder prevenció számára elsődleges jelentőségű diétás kezelés hatásosságát alapvetően meghatározza az egyén apolipoprotein E genotípusa. Az eddigi vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy az apoE-polimorfizmus fontos additív (gén-gén) hatást is kifejt az atherosclerosis kialakulása során.

Apolipoprotein A5

Pennacchio és munkatársai 2001-ben egy 30 kilobázis nagyságú konzervatív génszekvenciát találtak a 11. kromoszómán, az eddig vizsgált apo AI-CIII-CIV gén clustertól proximalisan (39). Az általuk apolipoprotein A5-nek nevezett génlocusban négy single nukleotid polimorfizmust (SNP) figyeltek meg, ebből három (SNP1-3) szoros összefüggést mutatott a plazmatriglicerid- és a VLDL-szintekkel. Ötszáz normolipidaemiás kaukázusi egyént vizsgálva 20-30%-kal magasabb trigliceridértéket regisztráltak azoknál, akiknél legalább egy minor allélt észleltek. Egy további elemzés során az SNP3 (T-1131C-polimorfizmus) heterozigóta genotípusát szignifikánsan gyakoribbnak találták a magasabb trigliceridszintű személyek között (21,7% versus 6,7%), mint az alacsony trigliceridszintű egyedeknél. Ribalta és munkatársai 30%-kal magasabb éhomi trigliceridértéket mutattak ki a T/C-polimorfizmus minor alléljét hordozó familiáris dyslipidaemiások körében (40).

Az apolipoprotein A5 gén hatásairól még csak az első közlemények jelentek meg. Tekintettel a közölt trigliceridszint-emelő hatásra, érdekes kérdés, hogy a familiáris kombinált hyperlipidaemiás egyedeknél az apoA5 T/C-polimorfizmus milyen hatást gyakorol az éhomi lipidstátusra, illetve a postprandialis triglicerid-értékekre.

A T/C minor allélt hordozóknál is szignifikánsan magasabb éhomi triglicerid-, apoB- és apoCIII-szinteket és csökkent HDL-koleszterin-szintet találtak.

Egyelőre még nem sokat tudunk az új gén postprandialis hatásáról. Az eddig elvégzett vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy az apolipoprotein A5 T-1131C genotípusok egyértelműen befolyásolják – ha nem meghatározzák – a postprandialis lipaemia nagyságát familiáris kombinált hyperlipidaemiás egyedeknél. A lipoproteinlipáz HindIII-polimorfizmusánál leírthoz hasonlóan fontos megfigyelés, hogy az 1,7–2,0 mmol/l

közötti éhomi trigliceridszintű – a mindennapi gyakorlatban normotriglyceridaemiának tartott! – familiáris kombinált hyperlipidaemiás családtagoknál a T/C minor alléllal rendelkezőknél szignifikánsan elhúzó-dóbb és kifejezett postprandialis lipaemia jelentkezhethet (3. ábra). Az elvégzett statisztikai elemzések alapján kijelenthető, hogy az apolipoprotein A5 T/C-polimorfizmusa familiáris kombinált hyperlipidaemiában közvetlenebb befolyást gyakorol a postprandialis státusra, mint az apolipoprotein E3/3-4/3-polimorfizmusa.

Az apoA5 trigliceridhomeosztázisban kifejtett hatásának mechanizmusa még nem ismert, de mindenképpen a hypertriglyceridaemia prognosztikus indikátorának tűnik már a klinikai megjelenés előtti stádiumban.

Összegzés

A familiáris kombinált hyperlipidaemia a cardiovascularis megbetegedések szempontjából a familiáris dyslipidaemiák leggyakoribb és legjelentősebb formája.

Az ismert diagnosztikus kritériumok és a gondos családi anamnézis alapján kiszűrhetők a már dyslipidaemiás érintett familiáris kombinált hyperlipidae-

miás személyek. Ilyen esetekben azonban sokkal inkább szekunder prevenció beavatkozást kell végeznünk, hiszen az idő előtti atherosclerosis sajnos előrehaladott károsodásokat okozott az érintettek érrendszerén. A hatásos primer prevenció teendőket éppen azoknál az egészségesnek tűnő, fiatal családtagoknál kell kezdenünk, akiknek kimutatható káros genetikai módosulásuk van. Ilyenkor azonban – a familiáris hypercholesterinaemiával ellentétben – nem elégséges az összkoleszterin-, LDL-koleszterin-, éhomi triglicerid- és HDL-koleszterin-szint-meghatározás. Ha felvetődik a családi terheltség gyanúja, mindenképpen érdemes az apoB- és lehetőség szerint az apoCIII-szintek meghatározása; emellett, ha az éhomi trigliceridszint értéke 1,7 mmol/l feletti, akkor per os zsírterhelés végzendő. A pontosabb rizikóstátusz tisztázására szolgálja ezek után az apoE-, illetve az apoA-polimorfizmusok meghatározása. A familiáris kombinált hyperlipidaemiára igen korán jellemző fokozott atherogen remnantjelenlét tisztázására reményt keltő jövőbeni vizsgálatnak ígérkezik az éhomi remnant-részecskék koleszterin- (RLP-C-) tartalmának egyszerű meghatározása (41); ez egyszeri vérvétel alapján ugyanazzal a fontos információval szolgál, mint a zsírterhelés vizsgálat többszörös procedúrájának adatai.

IRODALOM

- 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.
- Fruchart J-C, Duriez J. HDL and triglyceride as therapeutic targets. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:605-16.
- Watson KE, Fonarow GC. Lessons learned from recent lipid-lowering trials: Why physicians should change clinical practice. *Clin Cornerstone* 2003;(Suppl1):S11-7.
- Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1996;77:1179-84.
- Castelli WP. The triglyceride issue: a view from Framingham. *Am Heart J* 1986;112:432-7.
- Patsch JR, Karlin JB, Scott LW, et al. Inverse relationship between blood levels of high density lipoprotein subfraction 2 and magnitude of postprandial lipemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80:1449-53.
- Patsch JR. Postprandial lipemia. *Clin Endocrinol Metabol* 1987;1:551-80.
- Patsch JR, Miesenbock G, Hopferwieser T, et al. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease: studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb* 1992;12:1336-45.
- Sharrett AR, Chambless LE, Heiss G, et al. Association of postprandial triglyceride and retinyl palmitate responses with asymptomatic carotid artery atherosclerosis in middle-aged men and women: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:2122-9.
- Ryu JE, Howard G, Craven TE, et al. Postprandial triglyceridemia and carotid atherosclerosis in middle-aged subjects. *Stroke* 1992;23:823-8.
- Boquist S, Ruotolo G, Tang R, et al. Alimentary lipemia, postprandial triglyceride-rich lipoproteins, and common carotid intima-media thickness in healthy, middle-aged men. *Circulation* 1999;100:723-8.
- Brunzell JD, Hazzard WR, Porte DJ, et al. Evidence for a common, saturable, triglyceride removal mechanism for chylomicrons and very low density lipoproteins in man. *J Clin Invest* 1973;52:1578-85.
- Moreno PR, Fuster V. The year in atherothrombosis. *JACC* 2004;44:2099-210.
- Reiber I. Familiáris dyslipidaemiában a postprandiális lipaemia és a háttérben álló genetikai eltérések vizsgálata. PhD-értekezés. Budapest: 2002.
- Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1973; 52:1544-68.
- Jarvik GP, Brunzell JD, Austin MA, et al. Genetic predictors of FCHL in four large pedigrees: Influence of ApoB level major locus predicted genotype and LDL subclass phenotype. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1687-94.
- Kwiterovich PO. Genetics and molecular biology of familial combined hyperlipidemia. *Curr Opin Lipidol* 1993;4:133-43.
- Dallinga-Thie GM, van Linde-Sibenius Trip M, Rotter JJ, et al. Complex genetic contribution of the apo AI-CIII-AIV gene cluster to familial combined hyperlipidemia: Identification of different susceptibility haplotypes. *J Clin Invest* 1997;99:953-61.
- Preiss-Landl K, Zimmermann R, Hammerle G, Zechner R. Lipoprotein lipase: the regulation of tissue specific expression and its role in lipid and energy metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:471-81.
- Mitchell RJ, Earl L, Bray P, Fripp YJ, Williams J. DNA polymorphisms at the lipoprotein gene and their association with quantitative variation in plasma high-density lipoproteins and triglycerides. *Hum Biol* 1994;66:383-9.
- Thorn JA, Chamberlain JC, Alcolado JC, et al. Lipoprotein and hepatic lipase variants in coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1990;85:55-62.
- Gerisch S. Common mutations of the lipoprotein lipase gene and their clinical significance. *Curr Atheroscler Rep* 1999;1:70-78.
- Nickerson DA, Taylor SL, Weiss KM, et al. DNA sequence diversity in a 9.7-kb region of the human lipoprotein lipase gene. *Nat Genet* 1998;19:233-40.
- Miesenbock G, Holzl B, Foger B, et al. Heterozygous lipoprotein lipase deficiency due to a missense mutation as the cause of impaired triglyceride tolerance with multiple lipoprotein abnormalities. *J Clin Invest* 1993;91:448-55.
- Ahn YI, Kamboch MI, Hamman RF, Cole SA, Ferrel RE. Two DNA polymorphisms in the lipoprotein lipase gene and their associations with factors related to cardiovascular disease. *J Lipid Res* 1993;34:421-5.

26. Jemaa R, Tuzet S, Portos C, et al. Lipoprotein lipase gene polymorphisms: associations with hypertriglyceridemia and body mass index in obese people. *Int J Obes* 1995;19:270-76.
27. Vohl M-C, Lamarche B, Moorjani S, et al. The lipoprotein lipase HindIII polymorphism modulates plasma triglyceride levels in visceral obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:714-9.
28. Mattu RK, Needham EWA, Morgan R, et al. DNA variants at the LPL gene locus associate with angiographically defined severity of atherosclerosis and serum lipoprotein levels in a Welsh population. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1090-98.
29. Wang XL, McCredie RM, Wilcken DEL. Common DNA polymorphisms at the lipoprotein lipase gene. *Circulation* 1996;93:1339-45.
30. Ukkola O, Savolainen MJ, Salmela PI, von Dickhoff K, Kesaniemi YA. DNA polymorphisms at the lipoprotein lipase gene are associated with macroangiopathy in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1995;115:99-105.
31. Gerdes C, Gerdes LU, Hansen PS, Faergeman O. Polymorphisms in the lipoprotein lipase gene and their associations with plasma lipid concentrations in 40-year-old danish men. *Circulation* 1995;92:1765-70.
32. Császár A. Az apolipoprotein E genetikai polimorfizmus klinikai jelentősége, és kapcsolata az atherogenesissele. *LAM* 1993;3:704-14.
33. Davignon J, Gregg RE, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1988;8:1-28.
34. Cumming AM, Robertson F. Polymorphism at the apo E locus in relation to risk of coronary disease. *Clin Genet* 1984;25:310-13.
35. Eichner JE, Kuller LH, Orchard TJ, et al. Relation of apolipoprotein E phenotype to myocardial infarction and mortality from coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993;71:160-65.
36. Terry GJ, Howard G, Mercuri M, Bond G, Crouse RJ. Apolipoprotein E polymorphism is associated with segment-specific extracranial carotid artery intima-media thickening. *Stroke* 1996;27:1755-9.
37. Cattin L, Fiscaro M, Tonizzo M, et al. Polymorphism of the apolipoprotein E gene and early carotid atherosclerosis defined by ultrasonography in asymptomatic adults. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:91-4.
38. Dallongeville J, Tiret L, Visvikis S, et al. Effect of apo E phenotype on plasma postprandial triglyceride levels in young male adults with and without a familial history of myocardial infarction: the EARS II Study: European Atherosclerosis Research Study. *Atherosclerosis* 1999;145:381-8.
39. Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek JA, et al. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. *Science* 2001;294:169-73.
40. Ribalta J, Figuera L, Fernandez-Ballart J, Vilella E. The apolipoprotein AV gene predisposes to high plasma triglycerides in familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 2002;53:192.
41. Twickler TB, Dallinga-Thie GM, Cohen JS, Chapman MJ. Elevated remnant-like particle cholesterol concentration. A characteristic feature of the atherogenic lipoprotein phenotype. *Circulation* 2004;109:1918-25.



HARMÓNIA ORVOSKLUB

FIATAL MŰVÉSZEK ESTJE

– Bemutatkozik a Magyar Állami Operaház Stúdiója

Időpont: 2006. január 5., 18–21 óra

Helyszín: BM Duna Palota, Széchenyi terem, 1051 Budapest, Zrínyi u. 5.

Program:

18.30. Szalai György festőművész kiállítása

A kiállítást megnyitja: prof. Tölg-Molnár Zoltán (Munkácsy-díjas festőművész),

prof. Z. Szabó László

19.30. Bemutatkozik a Magyar Állami Operaház Stúdiója

Házigazda: prof. Dr. Tulassay Zsolt

Vendégek:

Ionel Pantea, művészeti vezető

Oberfrank Géza, zenei vezető

Bakos Kornélia, mezzoszoprán

Bakonyi Anikó, szoprán

Boross Edith, szoprán

Fodor Bea, szoprán

Hábetler András, bariton

Lukács Éva, szoprán

Megyesi Zoltán, tenor

Molnár Levente, bariton

Miks Adrienn-szoprán

Sáfár Orsolya, szoprán

Zongorán kísér: Katona Anikó

Szeretettel várjuk a kollégákat – családjukkal, barátaikkal együtt!

dr. Banai János,
a kuratórium elnöke