

A SZÉRUM LIPOPROTEIN ELEKTROFORÉZIS JELENTŐSÉGE AZ ATHEROGENITÁS KORAI FELISMERÉSÉBEN

Schweitzer Katalin,
Fűrész József,
Pállinger Éva,
Lakatos Zsuzsanna,
Tóth Zoltán

Közlésre érkezett: 1992. 11. 09.

*Kulcsszavak: hyperlipoproteinaemia, elektromorforezis, atípusos frakció,
(a) lipoprotein*

Meghatároztuk 77 hyperlipoproteinaemiás beteg szérumból a rutin vizsgálati paraméterek mellett az apolipoprotein A, apolipoprotein B-100 és a lipoprotein (a) koncentrációt. Összehasonlítottuk a lipoprotein elektroforézis elektroforetogrammon előtűnő atípusos frakciót hordozó és az atípusos frakciót nem a hordozó szérumból minták Lp (a) értékét. Megállapítottuk, hogy az atípusos frakciót hordozó betegek esetében 68%-ban fordult elő a normál értéket (50mg/dl) jelentős mértékben meghaladó Lp (a) koncentráció. Az elektroforézis során előtűnő atípusos frakciót eredményeink alapján indikációnak tekintjük az Lp (a) mennyiségi meghatározás elvégzésére.

Rövidítések:

ApoA-I	= apolipoproteinA-I,
ApoB-100	= apolipoprotein8-100,
HDL	= high density lipoprotein,
IDL	= intermediate density lipoprotein,
LDL	= low density lipoprotein,
LDLC	= LDL-koleszterin,
Lp (a)	= (a) lipoprotein,
VLDL	= very low density lipoprotein,
Tg	= triglicerid

Századunkban az érrendszer megbetegedése mind a morbiditásban, mind a mortalitásban vezető helyet foglal el. Az örökölt és szerzett kockázati tényezők mint, a nem, a dys-vagy hyperlipoproteinaemia, a

hypertonia, az életkor, a dohányzás, az elhízás, a diabetes mellitus egyaránt jól meghatározott rizikó faktorai a szív és érrendszeri megbetegedéseknek.

Hyperlipoproteinaemiákban a magas koleszterin ($>5.5\text{mmol/L}$), a magas LDL-koleszterin ($>4.1\text{mmol/L}$), a csökkent HDL-koleszterin ($<0.9\text{mmol/L}$), a magas triglicerid ($>2.3\text{mmol/L}$) koncentrációk, ill. a magas koleszterin/HDL-koleszterin arány (>5.5) további súlyosbító tényezők. Mindezekhez a kockázati tényezőkhez járul a klasszikus lipoprotein frakciók mennyiségi változása mellett a szérumban kimutatott atípusos molekula komplex az (a) lipoprotein az Lp(a) megjelenése.

Az Lp(a)-t Berg (2) izolálta 1963-ban, az atherosclerosis-os betegek szérumból,

majd a későbbiek során sikerült kimutatni a meszes plakkokban is (9). Az (a) lipoprotein a májban szintetizálódik. Kémiai szerkezete hasonló az LDL-hez. Koleszterin, foszfolipid, triglicerid és apoB-100 tartalmában megegyeznek. Az Lp(a) azonban rendelkezik egy glikoprotein tartalmú apo(a) résszel, mely diszulfid kötéssel kapcsolódik az apoB-100 fehérje részhez. További tulajdonsága, hogy az (a) apoglikoprotein rész nagy hasonlóságot mutat az alvadási folyamatban szerepet játszó plazminogén szerkezetével (4). Mindezen szerkezeti hasonlóságok részbeni magyarázatát adják az Lp(a) funkcióbeli viselkedésének, jelentőségének az atherosclerosis kialakulásában.

Az Lp(a) az LDL receptorokhoz kötődve, gátolja az LDL keringésből történő eliminálását (1), a plazminogénnel való kompetíció révén pedig gátolja, vagy lassítja a fibrinolízist.

Az észak-európai fehér populáció 30%-ban fordul elő, koncentrációja 0-50mg/dl

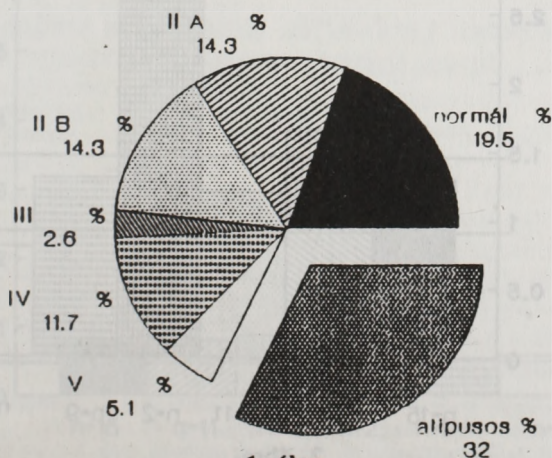
között van. Értéke az egyénre jellemző, az élettartam során stabilnak tekinthető. Fiziológias szerepére több, ma még igazolatlan hipotézis van, patológiás szerepéről egyre többet tudunk (5). A normál érték fölötti koncentráció és a szívinfarktus (7), az agyvérzés (3, 6) kialakulásának gyakorisága között szoros összefüggést írtak le.

Eredmények, értékelés

Az elfo-kép alapján Fredrickson szerint meghatároztuk a hyperlipoproteinaemia típusokat. Az atípusos lipoprotein frakciót tartalmazó esetek külön csoportot alkottak. A vizsgált minták értékelését az 1. ábra szerinti csoportosításban végeztük.

Azokban az esetekben mikor a lipoproteinek %-os megoszlása kóros eltérést nem mutatott, de 4 betegnél a szérumban koleszterin szint emelkedett volt. Sem az apoA, sem az apoB-100, sem az Lp(a) szint nem haladta meg a normál értékeket (2., 3., 4. ábra).

Megoszlás a Fredrickson-féle tipizálás szerint



1. ábra

I-es típusú hyperlipoproteinaemiás esetet a vizsgált mintákban nem találtunk.

II. A típus, 11 esetben fordult elő. Az apoA koncentráció emelkedett (2. ábra), míg az elektroferogrammon a HDL azaz alfa-lipoprotein százalékos értéke nem mutatott eltérést. Erre a típusra jellemző a koleszterin szint, ill. ezzel párhuzamosan az LDL emelkedése, mégis az apoB-100 koncentráció emelkedés a vártnál kisebb mértékű volt (3. ábra), az Lp(a) értéke nem emelkedett (4. ábra).

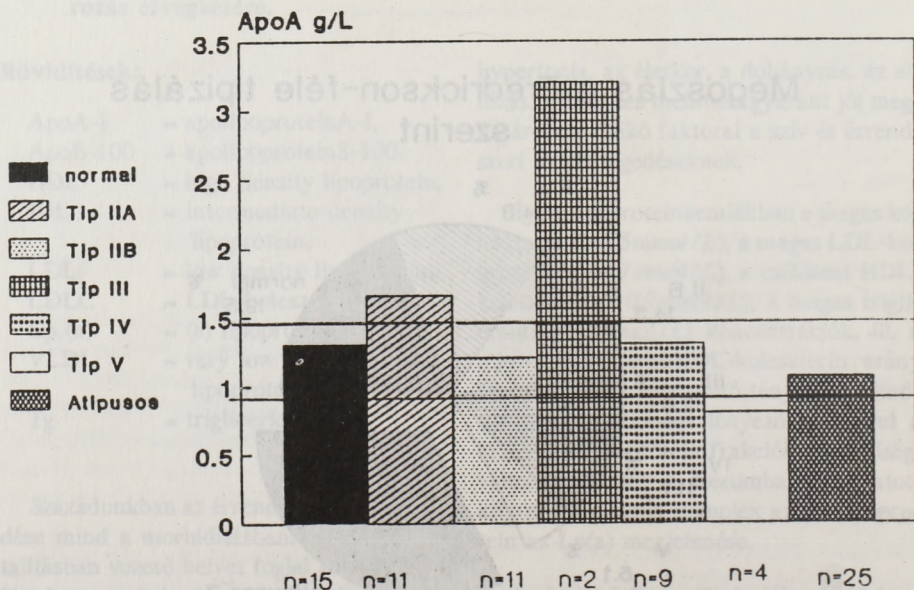
II. B típus, 11 esetben fordult elő. A csoport jellemzőinek megfelelően mind a koleszterin, mind a triglicerid koncentráció minden vizsgált mintában meghaladta a normál érték felsőhatárát. Az apoA koncentráció nem tért el a normál értéktől

(2. ábra), az apoB-100 koncentráció emelkedett (3. ábra), az Lp(a) koncentráció kissé emelkedett, de az 1g/L nem haladta meg (4. ábra).

A III-as típusra összesen két esetet találtunk. Egyik esetben az apoA értéke emelkedett, az apoB pontosan nem határozható meg, 10-szeres hígításban is túlhaladta a metodika méréshatárát, az Lp(a) koncentráció mind két esetben normál (2., 4. ábra) volt.

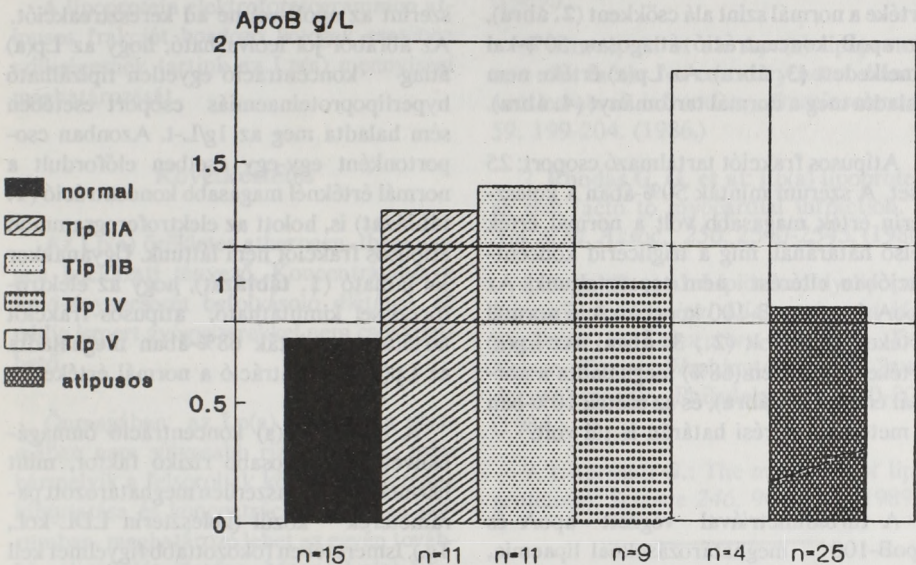
IV. típus. (9 eset) az esetek 50%-ában emelkedett koleszterin, 100%-ban emelkedett triglicerid értéket mértünk. Mind az apoA, mind az apoB, mind az Lp(a) értéke a normál tartományon belül volt (2., 3., 4. ábra).

Elektroforézis alapján tipizált betegek ApoA értékeinek összehasonlítása



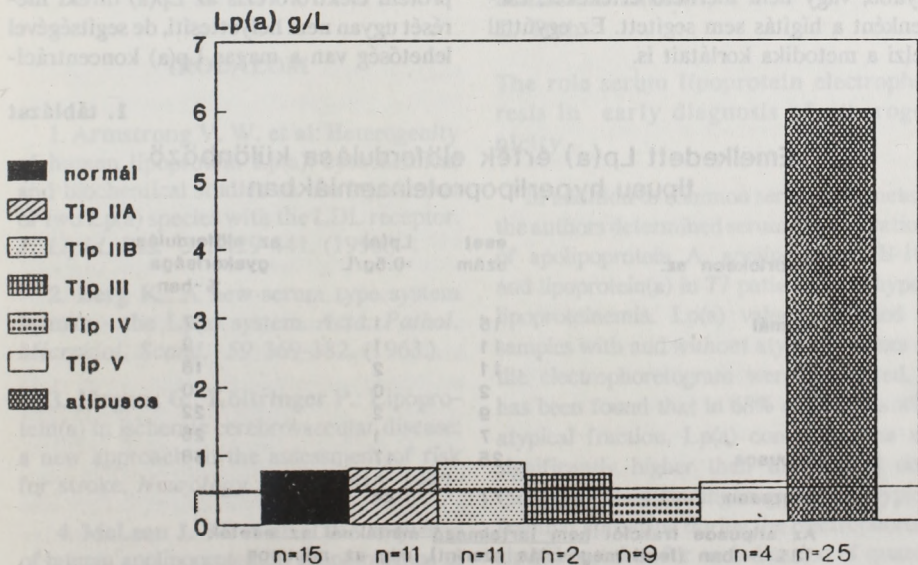
2. ábra

Elektroforézis alapján tipizált betegek ApoB értékeinek összehasonlítása



3. ábra

Elektroforézis alapján tipizált betegek Lp(a) értékeinek összehasonlítása



4. ábra

V. típus, 7 esetet találtunk. Mind a koleszterin, mind a triglicerid értéke az esetek 100%-ban emelkedett volt. az apoA értéke a normál szint alá csökkent (2. ábra), az apoB koncentráció átlagosan 50%-kal emelkedett (3. ábra). Az Lp(a) értéke nem haladta meg a normál tartományt (4. ábra).

Atípusos frakciót tartalmazó csoport: 25 eset. A szérumból minták 50%-ában a koleszterin érték magasabb volt a normál érték felső határánál, míg a triglicerid koncentrációban eltérést nem tapasztaltunk. Az apoA és az apoB-100 koncentráció normál értéken belül volt (2., 3. ábra). Az Lp(a) értéke 17 esetben (68%) meghaladta a normál értéket (4. ábra), és az esetek 10%-ban a metodika mérési határán is túl volt.

A turbidimetriával végzett apoA és apoB-100 meghatározásoknál lipaemia, vagy hemolízis zavarja a mérést, így éppen a kritikus esetekben kaptunk a magas szérumból koleszterin, vagy magas szérumból triglicerid ellenére a vártnál (IIA és III) alacsonyabb, vagy nem mérhető értékeket, esetenként a hígítás sem segített. Ez egyúttal jelzi a metodika korlátait is.

Az ELISA módszerrel végzett Lp(a) meghatározása független a minta zavarosságától, a leírt metodika és saját méréseink szerint az apoB-vel ne ad keresztreakciót. Az ábrából jól leolvasható, hogy az Lp(a) átlag koncentráció egyetlen tipizálható hyperlipoproteinaemiás csoport esetében sem haladta meg az 1g/L-t. Azonban csoportonként egy-egy esetben előfordult a normál értéknél magasabb koncentráció (1. táblázat) is, holott az elektroferogrammon atípusos frakciót nem láttunk. Ugyanakkor jól látható (1. táblázat), hogy az elektroforézissel kimutatható, atípusos frakciót tartalmazó minták 68%-ában meghaladta az Lp(a) koncentráció a normál értéket.

A magas Lp(a) koncentráció önmagábanve is súlyosabb rizikó faktor, mint bármelyik a rutinszerűen meghatározott paraméterek közül (koleszterin LDL-kol., Tg.). Ismeretében fokozottabb figyelmet kell fordítani, mind a terápia, mind az életmód kialakításában a halmozott kockázati tényezők elkerülésére. Tapasztalataink szerint az olcsó és jó felbontású agarose lipoprotein elektroforézis az Lp(a) direkt mérését ugyan nem helyettesíti, de segítségével lehetőség van a magas Lp(a) koncentráci-

1. táblázat

Emelkedett Lp(a) érték előfordulása különböző típusú hyperlipoproteinaemiákban

Fredrickson sz.	eset szám	Lp(a) >0.5g/L	az előfordulás gyakorisága %-ban
normál	15	1	7
IIA	11	1	9
IIB	11	2	18
III.	2	0	0
IV.	9	2	22
V.	7	1	25
atípusos	25	17	68
összesen:	77	24	

Az atípusos frakciót nem tartalmazó mintáknál az esetek 13% - ban (fenti megoszlás szerint), míg az atípusos frakciót tartalmazó minták 68%-ban haladja meg az Lp(a) a normál értéket.

óval rendelkező betegek jelentős részének (esetünkben ez 67% volt) kiszűrésére.

A lipoprotein elektroforetogrammon atípusos frakciót hordozó betegek esetében szükségesnek tartjuk az Lp(a) mennyiséggi meghatározását.

Következtetés

Az Lp(a) örökletes atherogen, thrombogen kockázati tényező. Koncentrációja a lipid-anyagcsere befolyásoló diétával, az eddig ismert gyógyszerekkel nem csökkenthető.

Önmagában az Lp(a) jelenléte a plazmában nem súlyosabb rizikó faktor, mint bármelyik a felsoroltak közül. Jelenlétének kimutatása és koncentrációja a beteg számában, meghatározó lehet az egyén további életvitelét illetően. Magas Lp(a) koncentráció mellett nagyobb figyelmet kell fordítani, mind a terápia, mind az életmód kialakításában a halmozott kockázati tényezők elkerülésére.

IRODALOM

1. Armstrong V. W. et al: Heterogeneity of human lipoprotein Lp(a): cytochemical and biochemical studies on the interaction of two Lp(a) species with the LDL receptor. *J. Lipid. Res.* 31, 429-441. (1990.)

2. Berg K.: A new serum type system in man - the Lp(a) system. *Acta. Pathol. Microbiol. Scand.* 59 369-382. (1963.)

3. Jürgens G., Költringer P.: Lipoprotein(a) in ischemic cerebrovascular disease: a new approach to the assessment of risk for stroke. *Neurology* 37, 513-515. 1987.

4. McLean J. W. et al: cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature* 330. 132-137. (1987.)

5. Miles L. et al: Potential basis for the thrombotic risks associated with lipoprotein(a). *Nature (London)* 339. 301-303. (1989.)

6. Murai, A. et al: Apo(a) lipoprotein as a risk factor for coronary heart disease and cerebral infraction. *Arteriosclerosis* 59. 199-204. (1986.)

7. Rhodas G. G. et al: Lp(a) lipoprotein as risk factor to myocardial infraction. *J. Am. Med. Assoc.* 256. 2540-2545. (1986.)

8. Segal P. et al: Lipids and dyslipoproteinemia. In: *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. (Eds. Nelson, Tomar, Washington) W. B. Saunders Company, Philadelphia, 180-203. (1984.)

9. Ulterman G.: The mysteries of lipoprotein(a). *Science* 246. 904-910. (1989.)

Katalin Schweitzer,
Lt. Col. Fűrész M.D.M.C.,
Maj Éva Pállinger M.D.M.C.,
Zsuzsanna Lakatos,
Z. Tóth:

The role serum lipoprotein electrophoresis in early diagnosis of atherogenicity

In addition to common serum parameters, the authors determined serum concentrations of apolipoprotein A, apolipoprotein B-100 and lipoprotein(a) in 77 patients with hyperlipoproteinemia. Lp(a) values obtained in samples with and without atypical factors on the electrophoretogram were compared. It has been found that in 68% of patients with atypical fraction, Lp(a) concentrations are significantly higher than the normal ones (50mg/dl). These findings suggest that atypical fraction appearing during the electrophoresis should be taken for an indication of quantitative determination of Lp(a).