

Znaczenie lipoproteiny(a) w niedokrwiennym udarze mózgu

The role of lipoprotein(a) in ischemic stroke

Małgorzata Krześniak-Bohdan¹, Małgorzata Wróblewska², Zyta Banecka-Majkutewicz¹,
Walenty M. Nyka¹, Hanna Wójcik-Drączkowska¹, Małgorzata Świerkocka-Miastkowska¹

¹Klinika Neurologii Dorosłych Akademii Medycznej w Gdańsku

²Zakład Biochemii Akademii Medycznej w Gdańsku

Streszczenie

Badano grupę 159 pacjentów, w wieku 40–89 lat (średnia wieku 66,43 lata), u których 3 miesiące wcześniej wystąpił udar niedokrwienny mózgu. Grupę kontrolną stanowiło 137 osób zdrowych w podobnym wieku. Stężenie Lp(a) oznaczano metodą immunoturbidymetryczną. Podwyższone stężenie Lp(a) powyżej 30 mg/dl stwierdzono w grupie badanej u 71 osób (44,65%), a w grupie kontrolnej — u 36 osób (26,2%). Średnie stężenie Lp(a) w grupie badanej było wyższe niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 46,21 i 27,65 mg/dl). Analizowano występowanie niektórych czynników ryzyka udaru w grupie chorych z Lp(a)+ i w grupie chorych Lp(a)–. Nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, migotanie przedsionków, cukrzyca, a także zaburzenia lipidowe występowały z podobną częstością w obu grupach. Jedynie zmiany w tętnicach szyjnych występowały częściej w grupie chorych Lp(a)+, jednak różnica ta nie była statystycznie znamienne. Stwierdzono także, że w grupie Lp(a)+ więcej było chorych młodszych w wieku 40–50 lat (odpowiednio 12 (16,9%) i 6 (6,82%)), ale różnica ta nie była istotna $p = 0,058$.

Wnioski. 1. Podwyższone stężenie Lp(a) w grupie chorych po udarze mózgu, obciążonych innymi czynnikami ryzyka występowało znacznie częściej niż w grupie kontrolnej; 2. Nie stwierdzono statystycznie znamiennej zależności między podwyższonym stężeniem Lp(a), wiekiem pacjentów i uznanymi czynnikami ryzyka udaru; 3. W związku ze złożoną etiologią udaru uzasadnione są dalsze badania oceniające wzajemne zależności parametrów gospodarki tłuszczowej u pacjentów z chorobą niedokrwienną mózgu.

Słowa kluczowe: lipoproteina(a), udar niedokrwienny, czynniki ryzyka

Abstract

Lipoprotein(a) (Lp(a)) is a low-density lipoprotein (LDL) — like substance whose protein component is apolipoprotein(a) linked to apolipoprotein B-100. Lp(a) play an important role in thrombogenesis and atherosclerosis and is considered to be an independent, genetically determined, risk factor for atherosclerosis. The correlation of the serum level of lipoprotein(a) with an ischaemic brain infarction has not been fully established.

The aim of this study was to determine the occurrence of increased levels of Lp(a) in patients with ischaemic stroke and to establish the correlation between serum Lp(a) concentration and various conventional risk factors of ischaemic stroke.

Materials and methods. We evaluated a group of 159 patients 3 months after ischaemic stroke (104 males and 55 females), aged 40–89 years (mean age 66.4) and 137 control subjects with no history of stroke.

Results. A high Lp(a) level above 30 mg/dl was found in 71 (44.65%) patients with ischaemic stroke and in 36 (26.2%) controls. The mean level of Lp(a) was higher in patients with history of ischaemic stroke than in control group (46.21 mg/dl and 27.65 mg/dl respectively). Some risk factors of stroke were analyzed in patients with high Lp(a) (Lp(a)+) and with normal level of Lp(a) (Lp(a)–). Hypertension, coronary heart disease, atrial fibrillation, diabetes mellitus, hyperlipidemia appeared with similar frequency in both groups. Changes in carotid arteries occurred more frequently in Lp(a)+ group, but it was not statistically significant. There were more patients aged 40–50 years in Lp(a)+ than in Lp(a)– group (12 (16.9%) and 6 (6.82%) respectively), but this difference was also not statistically significant.

Conclusions. 1. We observed higher Lp(a) level in patients with other risk factors and with history of ischaemic stroke in comparison with the control group; 2. There were no statistically significant correlations between high serum level of lipoprotein(a) and age of patients or other conventional risk factors; 3. Because of complex etiology of stroke more clinical investigation is needed to establish the association between different lipoprotein subtypes in atherothrombotic patients, (especially those with ischaemic cerebral infarction).

Key words: lipoprotein(a), ischemic stroke, risk factors

Adres do korespondencji:

Dr med. Małgorzata Krześniak-Bohdan
Klinika Neurologii Dorosłych AMG
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
tel.: + 48 (0 58) 349 23 00/14, faks: + 48 (0 58) 349 23 20
Praca wpłynęła do Redakcji: 20 stycznia 2002 r.
Zaakceptowano do druku: 7 października 2002 r.

Wstęp

Lipoproteina(a) (Lp(a)) jest kompleksem lipido-białkowym zbudowanym z cząsteczki podobnej do cholesterolu frakcji LDL, apolipoproteiny B-100 oraz apolipoproteiny(a), mogącym wywierać efekt fibrynogeny i aterogeny [1, 2]. Uznawana jest za genetycznie uwarunkowany czynnik ryzyka miażdżycy [3, 4]. Wykazano związek podwyższonego stężenia Lp(a) z chorobą wieńcową, natomiast znaczenie Lp(a) w udarze niedokrwiennym nie zostało jednoznacznie określone [5, 6].

Na podstawie 12-letniej obserwacji 434 kobiet z podwyższonym stężeniem Lp(a), przeprowadzonej we Framingham, ustalono, że Lp(a) jest istotnym czynnikiem ryzyka miażdżycy tętnic mózgowych [4]. Badania Murai i Peyneta [4, 7] potwierdziły zależność między podwyższonym stężeniem Lp(a) a ostrym udarem niedokrwiennym mózgu. Według niektórych autorów podwyższone stężenie Lp(a) odgrywa istotną rolę przede wszystkim u osób z hipercholesterolemią. Obserwowano podwyższone stężenie Lp(a) u pacjentów z udarem obciążonych cukrzycą, nadciśnieniem, palących tytoń. Badania Price i wsp. [8] nie potwierdziły bezpośredniego związku między podwyższonym stężeniem Lp(a) a udarem niedokrwiennym mózgu. Ridker i wsp. [9] nie stwierdzili różnicy między średnim stężeniem Lp(a) w grupie chorych, u których w ciągu 7,5-letniej obserwacji wystąpił zawał mózgu, a średnim stężeniem Lp(a) w populacji ogólnej.

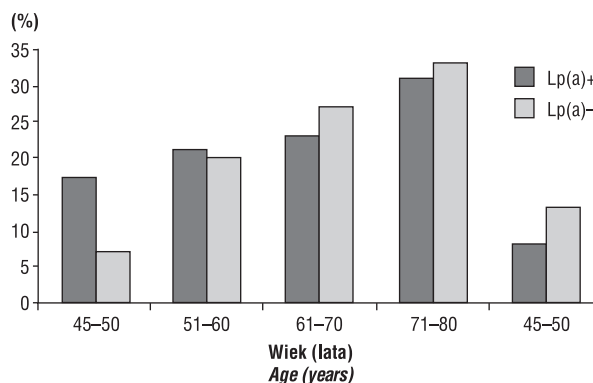
Cel pracy

Celem pracy było określenie częstości występowania podwyższonego stężenia Lp(a) w surowicy chorych po udarze niedokrwiennym mózgu. Badano także czy istnieje związek między zwiększonym stężeniem Lp(a) a obecnością innych czynników ryzyka udaru niedokrwiennego.

Materiał i metody

Badano grupę 159 pacjentów (104 mężczyzn i 55 kobiet) z rozpoznaniem udaru niedokrwiennego mózgu, których leczono w Klinice Neurologii Dorosłych Akademii Medycznej w Gdańsku. Wiek chorych wahał się od 40 do 89 lat (średnia wieku 66,4 lata) (ryc. 1). Rozpoznanie ustalono podczas leczenia szpitalnego na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego, badania tomokomputerowego (CT, *computer tomography*) głowy oraz badania tętnic szyjnych metodą dopplerowską.

Oznaczenia stężenia Lp(a) w surowicy, stężenia cholesterolu i triglicerydów wykonano po



Rycina 1. Rozkład wieku chorych w grupie Lp(a)+ i Lp(a)-

Figure 1. Patients age distribution: in group Lp(a)+ and Lp(a)-

Lp(a)+ (*high serum Lp(a)*) — podwyższone stężenie Lp(a); Lp(a)- (*normal Lp(a) level*) — prawidłowe stężenie Lp(a)

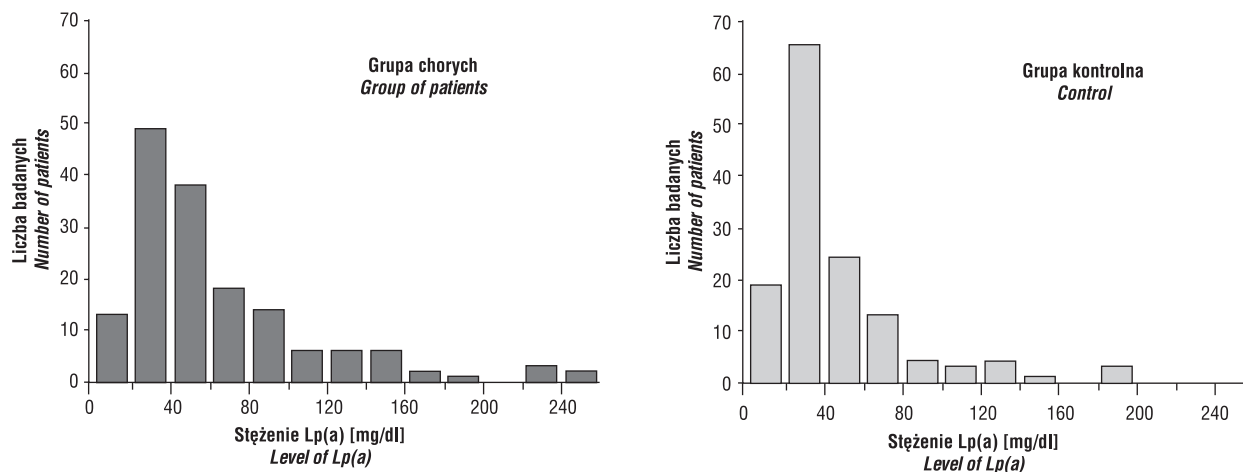
3 miesiącach od incydentu ostrego okresu udaru. Stężenie Lp(a) oznaczano metodą immunoturbidymetryczną. Za nieprawidłowe uznano stężenie w surowicy powyżej 30 mg/dl [1, 6]. Grupę kontrolną stanowiło 137 osób, w wieku nieróżniącym się istotnie od wieku grupy badanej (średnia wieku 64,8 lat), które nie przebyły udaru mózgu i nie były leczone z powodu cukrzycy, nadciśnienia tętniczego czy chorób serca.

Obliczenia statystyczne wykonano przy użyciu pakietu statystycznego Statistica 5.5. We wszystkich obliczeniach za wartości statystycznie znamienne przyjęto $p \leq 0,05$. Częstość występowania czynników ryzyka udaru w grupie chorych z podwyższonym stężeniem Lp(a) (Lp(a)+) oraz w grupie z prawidłowym stężeniem Lp(a) (Lp(a)-) porównano przy użyciu testu Fishera. Porównano średnie stężenia Lp(a) w grupie chorych i w grupie kontrolnej za pomocą testu nieparametrycznego Manna-Whitneya i Kołomogorowa-Smirnowa.

Wyniki

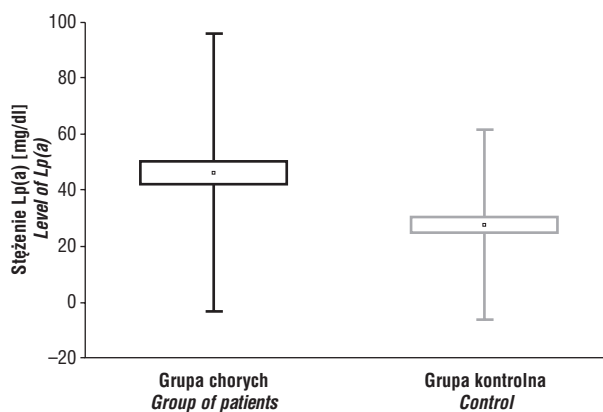
Podwyższone stężenie Lp(a) powyżej 30 mg/dl stwierdzono znacznie częściej w grupie chorych po udarze — u 71 osób spośród 159 (44,65%), niż w grupie kontrolnej — u 36 osób spośród 137 badanych (26,2%). Średnie stężenie Lp(a) w grupie chorych było wyższe niż w grupie kontrolnej i wynosiło odpowiednio 46,21 i 27,65 mg/dl. Różnica ta była statystycznie znamienna ($p < 0,05$) (ryc. 2, 3).

Analizowano częstość występowania uznanych czynników ryzyka w grupie chorych z udarem mózgu (tab. I). U każdego chorego stwierdzono zwykle kilka czynników ryzyka. Najczęściej występowało nadciśnienie tętnicze (u 106 osób — 66,7%). Chorobę wieńcową stwierdzono u 63 osób



Rycina 2. Rozkład stężenia Lp(a) w surowicy w grupie chorych i w grupie kontrolnej

Figure 2. Distribution of Lp(a) level in patients and in control group



Rycina 3. Średnia wartość stężenia Lp(a), odchylenie standardowe (SD) i błąd (SE) w grupie chorych i w grupie kontrolnej

Figure 3. Mean level of Lp(a), standard deviation (SD), and standard error (SE) in patients and in control group

(39,6%), a migotanie przedsionków — u 35 osób (22%). Cukrzyca występowała u 31 pacjentów (19,5%), a zmiany w tętnicach szyjnych — u 20 osób (12,5%). Zaburzenia lipidowe w postaci wzrostu stężenia cholesterolu lub triglicerydów występowały u 47 osób (29,6%).

Następnie porównano częstość występowania tych czynników ryzyka w grupach chorych z podwyższonym i prawidłowym stężeniem Lp(a). Okazało się, że zmiany w tętnicach szyjnych występowały częściej w grupie chorych Lp(a)+. Różnica ta nie była jednak statystycznie znamiennej (test Fishera, $p = 0,058$). Pozostałe czynniki ryzyka występowały w obu grupach z podobną częstością.

Nie wykazano także zależności między wiekiem pacjentów a występowaniem podwyższonych wartości Lp(a). W grupie chorych Lp(a)+ więcej

Tabela I. Występowanie czynników ryzyka udaru niedokrwinnego w grupie po udarze mózgu Lp(a)+ i w grupie Lp(a)-

Table I. Distribution of risk factors for cerebral ischemia in group post stroke Lp(a)+ and in group Lp(a)-

Czynniki ryzyka Risk factors	Pacjenci Patients		
	Lp(a)+ (n = 71)	Lp(a)- (n = 88)	Razem (n = 159) All
	Liczba (%) Number (%)	Liczba (%) Number (%)	Liczba (%) Number (%)
Nadciśnienie tętnicze Arterial hypertension	42 (59,2)	64 (72,7)	106 (66,7)
Choroba wieńcowa Coronary heart disease	30 (42,3)	33 (37,5)	63 (39,6)
Migotanie przedsionków Atrial fibrillation	13 (18,3)	22 (25)	35 (22)
Cukrzyca Diabetes mellitus	15 (21,1)	16 (18,2)	31 (19,5)
Zmiany w tętnicach szyjnych Carotid artery stenosis	13 (18,3)	7 (7,9)	20 (12,5)
Zaburzenia lipidowe Dyslipidemia	25 (35,2)	22 (25)	47 (29,6)

było pacjentów w przedziale wieku 40–50 lat niż w grupie Lp(a)–, odpowiednio 12 osób (16,9%) i 6 osób (6,82%), jednak różnica ta nie była statystycznie znamienne (p = 0,075).

Dyskusja

W badanej grupie 159 chorych po udarze niedokrwinnym mózgu podwyższone stężenia Lp(a) stwierdzano znacznie częściej niż w grupie kontrolnej. Średnie stężenia Lp(a) w grupie badanej było znacznie wyższe niż w grupie kontrolnej. Wzrost stężenia Lp(a) w ostrym okresie udaru i w okresie stabilizacji objawów potwierdzają inni autorzy [2, 10, 11].

W badaniach przeprowadzonych przez autorów niniejszego artykułu nie znaleziono zależności między podwyższonym stężeniem Lp(a) a występowaniem czynników ryzyka udaru. Tylko zmiany w tętnicach szyjnych występowały częściej w grupie chorych Lp(a)+ niż w grupie Lp(a)–, ale różnica ta nie była statystycznie znamienne. Część autorów uważa Lp(a) za czynnik ryzyka udaru niedokrwinnego [10, 12, 13]. Niektórzy potwierdzają związek podwyższonego stężenia Lp(a) z udarem mózgu u młodych chorych [1, 7].

W badaniach przeprowadzonych przez autorów niniejszego artykułu obserwowano w grupie chorych Lp(a)+ wyższy odsetek osób w wieku 40–50 lat niż w grupie Lp(a)–, ale różnica ta nie była statystycznie znamienne.

Nie wiadomo ostatecznie, jaką rolę odgrywa podwyższone stężenie Lp(a) w chorobie niedokrwiennej mózgu ani jakie czynniki, poza genetycznymi, kształtują ten poziom [7]. Dahl i wsp. [14] uważają, że Lp(a) bardziej wiąże się z zaburzeniami krzepnięcia niż z powstawaniem zmian miażdżycowych.

Znaczenia Lp(a) jako czynnika ryzyka udaru nie potwierdziły badania prospektywne obejmujące grupę 14 906 mężczyzn [9]. Price i wsp. [8] wykazali, że podwyższone stężenie Lp(a) bardziej wiąże się z chorobą wieńcową niż z chorobą niedokrwinną naczyń obwodowych i udarem mózgu.

Wydaje się, że trudności w znalezieniu powiązań między podwyższonym stężeniem Lp(a) a niedokrwieniem mózgu wynikają ze złożonej wieloczynnikowej etiologii udaru.

Wnioski

1. Podwyższone stężenie Lp(a) w grupie chorych po udarze mózgu, obciążonych innymi czynnikami ryzyka, występowało znacznie częściej niż w grupie kontrolnej.
2. Nie stwierdzono statystycznie znamienych zależności między podwyższonym stężeniem Lp(a), wiekiem pacjentów i uznanymi czynnikami ryzyka udaru.
3. W związku ze złożoną etiologią udaru mózgu są uzasadnione dalsze badania oceniające wzajemne zależności parametrów gospodarki tłuszczowej u pacjentów z chorobą niedokrwinną mózgu.

Piśmiennictwo

1. Nagayama M., Shinbara Y., Nagayama T.: Lipoprotein(a) and ischemic cerebrovascular disease in young adults. *Stroke* 1994, 1 (25), 74–78.
2. Shintani S., Kikuchi S., Hamaguchi H.: High serum lipoprotein(a) are an independent risk factor for cerebral infarction. *Stroke* 1993, 24, 965.
3. Dahlen G.H.: Lipoprotein(a) in cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 1994, 108, 111–126.
4. Liszewska-Pfeffer D., Koczej M.: Znaczenie Lp(a) w rozwoju miażdżycy tętnic. *Forum Kardiologów* 1997, 1–2, 3–7.
5. Markus H.S., Kapadia R., Sherwood R.A.: Relationship between lipoprotein(a) and both stroke and carotid atheroma. *Clin. Biochem.* 1997, 34, 360–365.
6. Wehr H., Rodo M., Ryglewicz D.: Oznaczanie lipoproteiny(a) u pacjentów z niedokrwinnym udarem mózgu. *Doniesienie wstępne. Neur. Neurochir. Pol.* 2001, t. 35 (LI), 1, 35–40.
7. Peynet J., Beaudoux J.L., Waimant F.: Apolipoprotein(a) size polymorphism in young adults with ischemic stroke. *Atherosclerosis* 1999, 142 (1), 233–235.
8. Price J.F., Lee A.J., Rumley A.: Lipoprotein(a) and development of intermittent claudication and major cardiovascular events in men and women: the Edinburgh Artery Study. *Arteriosclerosis* 2001, 157 (1), 241–249.
9. Ridker P., Stampfer J.M., Hennekens Ch.: Plasma concentration of lipoprotein(a) and the risk of future stroke. *JAMA* 1995, 273, 1269–1273.
10. Honczarenko K., Torbus-Lisiecka B., Osuch Z.: Fibrynogen i lipidowe czynniki ryzyka w niedokrwinnym udarze mózgu. *Neur. Neurochir. Pol.* 1999, t. 33 (XLIX), 3, 557–565.
11. Kargman D.E., Tuck C., Berglund L.: Lipid and lipoprotein levels remain stable in acute ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Atherosclerosis* 1998, 139 (2), 391–399.
12. Sacco R.: Newer risk factors for stroke. *Neurology* 2001, 57 (supl. 2), 31–34.
13. Scheiner P., Chambless L.E., Brown S.A.: Lipoprotein(a) as a correlate of stroke and transient ischemic attack prevalence in a bracial cohort; the ARIC Study. *Atherosclerosis risk in communities. Ann. Epidemiol.* 1994, 4 (5), 351–359.
14. Dahl T., Kontny F., Slagsvold C.E.: Lipoprotein(a), other lipoproteins and hemostatic profiles with ischemic stroke: the relation to cardiogenic embolism. *Cerebrovasc. Dis.* 2000, 10 (2), 110–117.