

Hiperleptynemia u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu

Hyperleptinaemia in patients with acute ischaemic stroke

II Katedra Chorób Układu Nerwowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Klinika Neurologii i Epileptologii z Oddziałem Udarowym USK im. WAM – Centralny Szpital Weteranów – w Łodzi.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Andrzej Klimek

Adres do korespondencji: Klinika Neurologii i Epileptologii z Oddziałem Udarowym, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. WAM

– Centralny Szpital Weteranów, ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź, tel.: 42 639 35 91, e-mail: marta_p_80@o2.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Wstęp: Leptyna jest adipocytokiną o potencjalnie proaterogennych i prozapalnych właściwościach. Jej odkrycie potwierdziło pogląd, że tkanka tłuszczowa nie jest tylko biernym magazynem energii, ale również rezerwuarem hormonów odgrywających ważną rolę w funkcjonowaniu organizmu. **Cel pracy:** Celem pracy była ocena stężenia leptyny u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu oraz analiza korelacji badanego hormonu z uznanymi czynnikami ryzyka chorób naczyniowych. **Material i metoda:** Do badania zakwalifikowano 72 chorych z udarem niedokrwiennym mózgu. Grupę porównawczą stanowiło 29 pacjentów bez chorób ośrodkowego układu nerwowego (OUN), dobranych do grupy badanej pod względem płci i wieku. U badanych osób oznaczono lipidogram, poziom glukozy, ciśnienie krwi oraz markery otyłości brzusznej: WC (obwód talii), WHR (wskaźnik talia/biodra). U pacjentów oceniono obecność zespołu metabolicznego według kryteriów NCEP oraz IDF. Poziom leptyny oznaczono metodą immunoabsorpcji enzymatycznej. U wszystkich pacjentów oceniono CIMT (kompleks intima-media tętnicy szyjnej wewnętrznej) oraz obecność blaszek miażdżycowych. Osoby z udarem mózgu zostały poddane ocenie deficytu neurologicznego według skali NIHSS w 1. i 7. dobie hospitalizacji. **Wyniki:** Istotnie wyższe stężenia leptyny stwierdzono w grupie badanej. Hiperleptynemia występowała istotnie częściej u pacjentów z otyłością brzuszna ($p < 0,001$), pogrubieniem CIMT ($p < 0,01$), obecnością blaszek miażdżycowych ($p < 0,05$) oraz u osób, u których odnotowano zespół metaboliczny ($p < 0,001$). Stwierdzono brak istotnej statystycznie korelacji między wzrostem stężeń leptyny a poziomami glikemii oraz obecnością nadciśnienia tętniczego, nie zaobserwowano również związku stężeń leptyny z poziomami TG oraz HDL-cholesterolu. U pacjentów z wyższą punktacją w skali NIHSS stwierdzono wyższe wartości stężeń leptyny. **Wnioski:** Podwyższony poziom leptyny może odgrywać istotną rolę w patogenezie udaru niedokrwiennego mózgu, między innymi poprzez wpływ na rozwój miażdżycy. Identyfikacja dróg oddziaływania leptyny w patogenezie chorób naczyniowych OUN może przyczynić się do poprawy profilaktyki udaru niedokrwiennego mózgu.

Słowa kluczowe: leptyna, udar niedokrwienny mózgu, CIMT, otyłość, zespół metaboliczny

Summary

Background: Leptin is an adipocytokine with potentially anti-atherogenic and anti-inflammatory effect. Leptin is a proof that adipose tissue is not only a store of energy but it is the reservoir of very important for human body hormones too. **Aim:** The aim of this study was to evaluate the leptin level in patients with acute ischaemic stroke and estimate correlation between leptin and risk factors of vascular diseases. **Material and methods:** To the study we qualified 72 patients with acute ischaemic stroke and 29 referents without CNS diseases, matched with age and gender. In all subjects we examined lipid pattern, blood glucose level, blood pressure, BMI and central fat markers – WC (waist circumference) and WHR (waist to hip ratio). In all patients we diagnosed the presence of metabolic syndrome, according to NCEP and IDF. Leptin level was measured by an enzyme linked immunosorbent assay. In every patient we evaluated CIMT and presence of arteriosclerosis. In stroke group we estimated the neurological deficit according to NIHSS, in I and VII day of hospitalisation. **Results:** The leptin level was higher in stroke group. Hyperleptinaemia is more often present in patients with abdominal obesity ($p < 0.001$), enlarged CIMT ($p < 0.01$), present of arteriosclerosis ($p < 0.05$)

and in subjects with metabolic syndrome ($p < 0.01$). There is no independent association between increased leptin concentrations and glucose levels, presence of hypertension, level of TG and HDL. In patients with worse neurological status (higher NIHSS) we observed higher leptin levels. **Conclusions:** High leptin level can have an important role in pathogenesis of ischaemic stroke, for example by influence on arteriosclerosis. Identification the role of leptin in the pathogenesis of cerebrovascular diseases can improve the prophylaxis of ischaemic stroke.

Key words: leptin, ischaemic stroke, CIMT, obese, metabolic syndrome

WSTĘP

Otyłość przybiera charakter globalnej epidemii, a związana z nią koincydencja rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, w tym udaru niedokrwiennego mózgu, od pewnego czasu jest przedmiotem wielu badań naukowych^(1,2). Szczególnie niebezpieczny dla zdrowia jest nadmiar tkanki tłuszczowej, który odkłada się w obrębie jamy brzusznej. Zgromadzona tam tkanka tłuszczowa to nie tylko źródło zapasów energii, lecz także hormonalnie czynny system – rezerwuar hormonów odgrywających ważną rolę w funkcjonowaniu organizmu⁽³⁾. Wzrastająca liczba dowodów wskazuje, że wiele z nich może uczestniczyć w patogenezie szeregu niekorzystnych procesów, których późne następstwa w postaci cukrzycy, nadciśnienia, zaburzeń krzepliwości, nasilonej miażdżycy i innych są obserwowane u osób z otyłością⁽⁴⁾.

Jedną z adipocytokin jest odkryta przez Zhanga w 1994 roku leptyna – hormon sytości. Pierwsze dane na temat roli leptyny w organizmie pochodzą z badań na zwierzętach pozbawionych tego hormonu⁽⁵⁾. Brak leptyny u myszy z mutacją w genie ob/ob prowadził do hiperfagii i otyłości, a podaż tego hormonu zmniejszała apetyt, powodowała redukcję masy ciała, a nawet wzrost aktywności fizycznej. Leptyna jest 167-aminokwasowym białkiem, kodowanym przez gen chromosomu 7. U ludzi zdrowych z prawidłową masą ciała jej wysoki poziom stanowi sygnał dla organizmu, że zgromadzone zostały wystarczające zapasy energii, niski – że organizm nadal ich potrzebuje. Niestety, sytuacja zmienia się u osób otyłych, gdy leptyna przestaje spełniać swoją funkcję, a z ilością zgromadzonej tkanki tłuszczowej korelują zarówno poziom leptyny we krwi, jak i mRNA dla leptyny w adipocytach (teoria oporności na leptynę)⁽⁶⁻⁸⁾.

Celem pracy była ocena stężenia leptyny u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu oraz analiza korelacji badanego hormonu z uznanymi czynnikami ryzyka chorób naczyniowych.

MATERIAŁ I METODY

Badanie przeprowadzono w Klinice Neurologii i Epileptologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. WAM oraz Oddziale Klinicznym Propedeutyki Neurologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. M. Kopernika w Łodzi. Do grupy badanej zakwalifikowano 72 chorych (37 kobiet i 35 mężczyzn) z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu, w wieku 43-80 lat. Grupę porównawczą stanowiło 29 pacjentów (17 mężczyzn i 12 kobiet) w wieku 47-80 lat, z negatywnym

wywiadem w kierunku chorób ośrodkowego układu nerwowego (OUN), hospitalizowanych z powodu chorób obwodowego układu nerwowego. Obie grupy nie różniły się istotnie pod względem płci i wieku ($p > 0,05$).

Ostry udar mózgu definiowano jako rozwijające się nagle kliniczne objawy ogniskowych lub globalnych zaburzeń przepływu mózgowego, trwające dłużej niż 24 godzin, potwierdzone badaniem obrazowym mózgu: TK (tomografii komputerowej) lub MRI (rezonansu magnetycznego). Kryterium wykluczające włączenie do badania stanowiły: 1) niewydolność nerek/wątroby, 2) ciężka infekcja przebyta w ciągu ostatnich 3 tygodni, 3) ciężki uraz przebyty w ciągu ostatnich 3 tygodni, 4) operacja przeprowadzona w ciągu ostatnich 3 tygodni, 5) zawał serca przebyty w ciągu ostatnich 3 tygodni, 6) udar krwotoczny, SAH, 7) choroba nowotworowa.

U wszystkich pacjentów przeprowadzono badanie przedmiotowe, w tym: 1) pomiary antropometryczne, określając obwód talii WC (*waist circumference*) oraz stosunek obwodu talii do obwodu bioder WHR (*waist to hip ratio*); w celu rozpoznania otyłości typu brzusznej przyjęto, że u kobiet $WC \geq 80$, $WHR \geq 0,85$, a u mężczyzn $WC \geq 94$, $WHR \geq 0,9$; 2) pomiar ciśnienia krwi w pozycji horyzontalnej, po okresie spoczynku trwającym 15 minut – nadciśnienie tętnicze stwierdzano, gdy $SBP \geq 130$ mm Hg lub $DBP \geq 85$ mm Hg lub gdy pacjent przyjmował leki obniżające ciśnienie tętnicze; 3) badanie neurologiczne. Wszystkich pacjentów z grupy badanej poddano ocenie w skali NIHSS. Oceny dokonano w 1. i 7. dobie hospitalizacji. Krew na badania laboratoryjne pobierano od pacjentów będących na czczo, między 7.00 a 8.00 rano. W grupie pacjentów z udarem badanie przeprowadzono w ciągu 48 godzin od wystąpienia objawów neurologicznych. W krwi oznaczano poziom glikemii oraz lipidogram (Ch-C, LDL, HDL, TRG). Równocześnie pobierano krew dla oznaczenia poziomu leptyny. Odwirowaną surowicę zamrażano w temperaturze -80°C . Analizę stężenia badanego hormonu przeprowadzono metodą ELISA, za pomocą zestawu odczynników firmy ALPCO, o numerze katalogowym AX-11Lephuu-E01.

U wszystkich pacjentów przeprowadzono USG dopplerowskie naczyń domózgowych w celu stwierdzenia obecności zmian miażdżycowych oraz oceny CIMT (*common carotid artery intima-media thickness* – grubość kompleksu intima-media tętnicy szyjnej wspólnej). Za blaszkę miażdżycową uważano zmianę powodującą zwężenie światła naczynia o $\geq 1,5$ mm. Wartość CIMT określano, mierząc wartość IMT (*intima-media thickness*) w pięciu standardowych punktach: 5, 10, 20, 25 i 30 mm od opuszki tętnicy szyjnej wewnętrznej, w obu tętnicach

Czynnik ryzyka	Grupa				Wartość testu Chi ²	Istotność p
	Badana		Porównawcza			
	n	Frakcja	n	Frakcja		
WC	44	0,61	15	0,52	0,75	ns
WHR	44	0,61	14	0,48	1,586	ns
HA	57	0,79	9	0,31	21,15	p<0,001
DM	17	0,24	3	0,1	2,911	ns
HG	39	0,54	8	0,27	5,861	p<0,05
MetS I	47	0,65	11	0,38	6,323	p<0,05
MetS II	35	0,49	10	0,34	1,991	ns
ArtSc	42	0,58	4	0,14	16,536	p<0,001
CIMT	47	0,65	9	0,31	9,813	p<0,01

WC – obwód talii; **WHR** – wskaźnik talia-biodra; **HA** – nadciśnienie tętnicze; **DM** – cukrzyca; **HG** – hiperglikemia; **MetS I** – zespół metaboliczny wg definicji NCEP 2005; **MetS II** – zespół metaboliczny wg definicji IDF 2005; **ArtSc** – miażdżycza; **CIMT** – kompleks intima-media tętnicy szyjnej wspólnej

Tabela 1. Porównanie częstości występowania wybranych czynników ryzyka udaru mózgu w grupie badanej i porównawczej

szyjnych wspólnych i ustalając średnią wartości IMT dla każdego pacjenta.

Na podstawie zgromadzonych danych określono występowanie zespołu metabolicznego, przyjmując dwie obowiązujące definicje: 1) MetS I według kryteriów NCEP (National Cholesterol Education Program) z 2005 roku oraz 2) MetS II według kryteriów International Diabetes Federation z 2005 roku.

Zespół metaboliczny I rozpoznawano po stwierdzeniu 3 spośród 5 następujących czynników: 1) obwód talii u mężczyzn powyżej 102 cm, u kobiet powyżej 88 cm; 2) stężenie trójglicerydów powyżej 150 mg% lub leczenie statyną/fibratem; 3) stężenie frakcji HDL cholesterolu poniżej 40 mg% u mężczyzn i poniżej 50 mg% u kobiet; 4) ciśnienie tętnicze krwi $\geq 130/85$ mm Hg lub leczenie hipotensyjne; 5) glikemia na czczo powyżej 100 mg% lub rozpoznana i leczona cukrzyca typu II. Warunkiem koniecznym rozpoznania zespołu metabolicznego II był podwyższony obwód talii: $WC \geq 94$ cm u mężczyzn lub ≥ 80 cm u kobiet, oraz obecność dwóch spośród następujących czynników: 1) stężenie trójglicerydów ≥ 150 mg% lub leczenie statyną/fibratem; 2) stężenie frakcji HDL cholesterolu < 40 mg% u mężczyzn i < 50 mg% u kobiet; 3) ciśnienie tętnicze krwi $\geq 130/85$ mm Hg lub leczenie hipotensyjne; 4) glikemia na czczo powyżej 100 mg% lub rozpoznana i leczona cukrzyca typu II.

W celu przeprowadzenia analizy poziomu leptyny obliczono miary przeciętne: średnią arytmetyczną i medianę, oraz miary rozrzutu: odchylenie standardowe i współczynnik zmienności. Testy istotności w odniesieniu do danych liczbowych oparto na teście nieparametrycznym Manna-Whitneya. Częstość występowania ocenianych parametrów (WC, WHR, nadciśnienie tętnicze, zespół metaboliczny, hiperglikemia) w grupach badanej i kontrolnej porównano testem niezależności Chi².

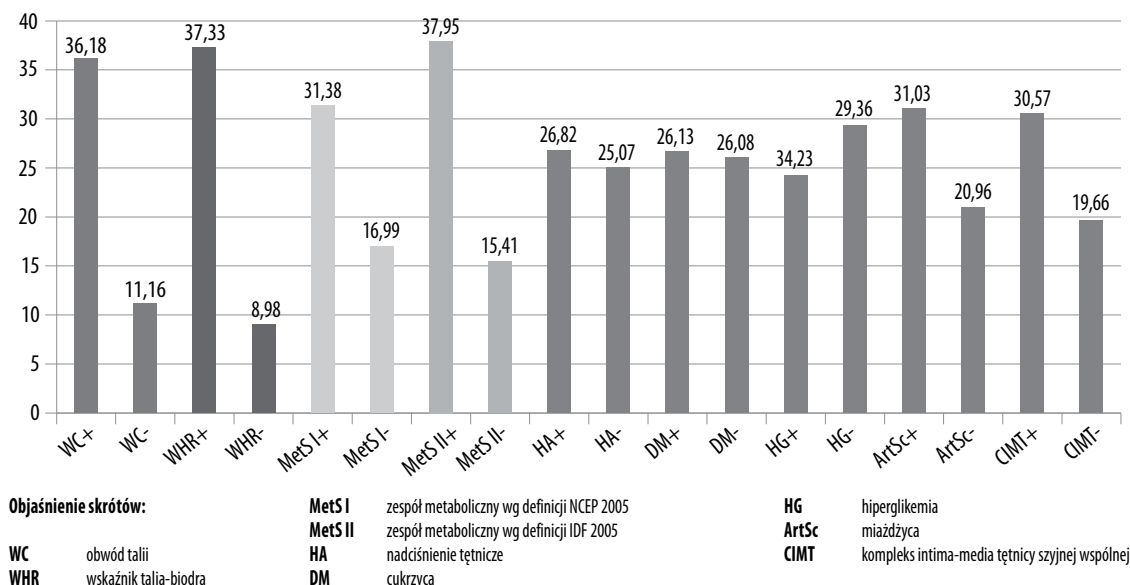
WYNIKI

W grupie pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu istotnie częściej niż w grupie porównawczej stwierdzano występowanie: nadciśnienia tętniczego ($p < 0,001$), hiperglikemii ($p < 0,05$), zespołu metabolicznego I ($p < 0,05$), miażdżycy naczyń domózgowych ($p < 0,001$) oraz pogrubienie kompleksu IMT ($p < 0,05$). Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania markerów otyłości brzusznej WC i WHR ($p > 0,05$) oraz zespołu metabolicznego II w badanych grupach, choć częściej czynniki te występowały u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu. Nie uwidoczono również istotnej statystycznie różnicy między stężeniem trójglicerydów i HDL-cholesterolu w porównywanych grupach (tabela 1 i 2)⁽⁹⁾.

Badany parametr	Grupa				Wartość testu z	Istotność p
	Badana		Porównawcza			
	x	s	x	s		
TG	140,5	108,2	165,8	92,3	1,06	ns
HDL	48,4	22,7	52,1	18,6	0,762	ns
Cholesterol całkowity	193,6	51,6	213,4	39,9	1,795	ns

TG – trójglicerydy; **HDL** – lipoproteiny o dużej gęstości

Tabela 2. Porównanie częstości występowania wybranych czynników ryzyka udaru mózgu w grupie badanej i porównawczej

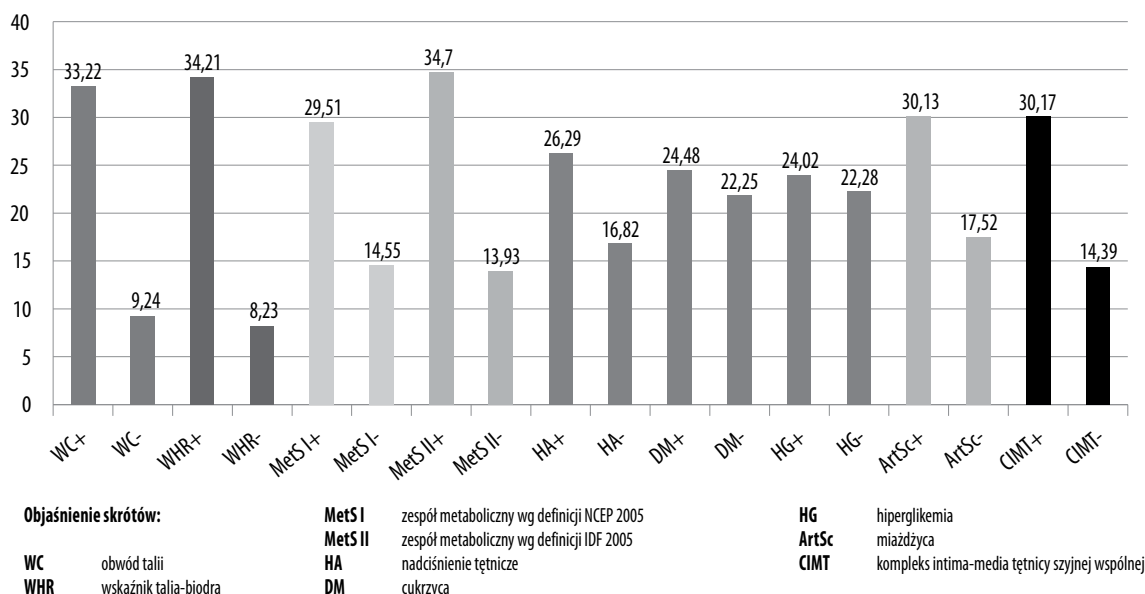


Rys. 1. Poziom leptyny a występowanie wybranych czynników ryzyka udaru mózgu w grupie badanej

W porównywanych grupach oznaczono średnie wartości leptyny. W grupie badanej średnie stężenie badanego hormonu wynosiło 26,45 ng/ml ($\pm 23,1$), natomiast w grupie porównawczej jego wartość była znacząco niższa i wynosiła 14,65 ng/ml ($\pm 14,40$). Zależność ta była istotna statystycznie ($p < 0,05$). Należy zauważyć, że maksymalne stężenie leptyny w grupie pacjentów z udarem wynosiło 113,0 ng/ml, podczas gdy w grupie porównawczej maksymalny poziom leptyny wynosił tylko 65,56 ng/ml.

W grupie badanej, a następnie – w celu zwiększenia prawdopodobieństwa uwidocznienia istotnej statystycznie korelacji – u wszystkich przebadanych pacjentów (grupa badana + grupa porównawcza) oceniono, jak zmienia się stężenie leptyny

w zależności od występowania wybranych czynników ryzyka udaru mózgu. Wyniki przedstawiono na wykresach (rys. 1, 2). Najsilniejsze zależności uwidoczniono, oceniając całą populację 101 pacjentów. U osób z powiększonym obwodem talii (WC+) średnia wartość leptyny wynosiła 33,22 ng/ml, natomiast u osób z prawidłowym obwodem talii – 9,24 ng/ml; $p < 0,001$. Równie silną korelację stwierdzono, oceniając stężenia leptyny w zależności od obecności podwyższonego wskaźnika WHR. Dla pacjentów z WHR+ średnie stężenie leptyny wynosiło 34,21 ng/ml, a przy prawidłowym WHR – 8,23 ng/ml; $p < 0,001$. W grupie badanej stwierdzono również, że wyższe wartości stężenia leptyny występują u pacjentów z podwyższonymi markerami otyłości brzusznej.



118 Rys. 2. Poziom leptyny a występowanie wybranych czynników ryzyka udaru mózgu w całej populacji (grupa badana + porównawcza)

Diagnozę zespołu metabolicznego, zarówno według pierwszej (MetS I), jak i drugiej (MetS II) definicji, częściej stawiano u pacjentów z wysokimi wartościami leptyny. W całej przebadanej populacji średnia wartość leptyny u pacjentów z rozpoznaniem MetS I wynosiła 29,51 ng/ml, podczas gdy u osób bez zespołu metabolicznego I wynosiła ona 14,55 ng/ml ($p < 0,01$). Jeszcze wyższe stężenia badanego hormonu obserwowano w przypadku rozpoznania zespołu metabolicznego II. U pacjentów z tym rozpoznaniem średnie stężenie leptyny wynosiło 34,70 ng/ml vs 13,93 ng/ml u pacjentów bez rozpoznania MetS II. Była to silna, istotna statystycznie zależność ($p < 0,001$). Podobną tendencję obserwowano w grupie badanej. Średnie wartości poziomu leptyny w zespole metabolicznym I wynosiły tu 31,38 ng/ml, podczas gdy wśród pacjentów bez MetS I – 16,99 ng/ml ($p < 0,05$). Wyższe poziomy badanego hormonu stwierdzano także u chorych z rozpoznaniem MetS II ($x = 37,95$ ng/ml vs 15,41 ng/ml; $p < 0,001$).

W grupie badanej obserwowano wyższe wartości leptyny u pacjentów z pogrubieniem kompleksu IMT oraz mających zmiany miażdżycowe w naczyniach domózgowych. Różnice te nie były jednak istotne statystycznie ($p > 0,05$). Podobną zależność obserwowano w grupie porównawczej. W przypadku występowania IMC była to korelacja istotna statystycznie ($p < 0,001$). Dokonując analizy statystycznej w całej populacji, stwierdzono, że istotnie wyższe stężenia leptyny występują u pacjentów z miażdżycą ($p < 0,05$) oraz z pogrubieniem kompleksu IMT ($p < 0,01$).

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między poziomami leptyny u osób z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą oraz hiperglikemią a poziomami leptyny u pacjentów bez ww. schorzeń. Nie uwidoczniło się również istotnej statystycznie zależności między stężeniami leptyny a poziomami trójglicerydów (TG) oraz HDL-cholesterolu. Analizę przeprowadzono zarówno w grupie badanej, jak i w całej populacji. Pacjenci z grupy badanej, u których stwierdzano niższe wartości leptyny, mieli mniejszy deficyt neurologiczny oceniany według skali NIHSS, zarówno w dniu przyjęcia, jak i w 7. dobie hospitalizacji. Nie były to zależności istotne statystycznie.

OMÓWIENIE

Według Światowej Organizacji Zdrowia udar mózgu jest drugą co do częstości przyczyną zgonów w populacji osób dorosłych⁽¹⁰⁾ oraz najczęstszą przyczyną trwałej niesprawności u osób po 40. roku życia. Mimo że zapadalność na udar mózgu w Polsce nie odbiega od stwierdzanej w innych krajach europejskich⁽¹¹⁾, to według projektu WHO MONICA wskaźnik umieralności z powodu udaru mózgu w naszym kraju należy do najwyższych w Europie. Wynosi on 106/100 000 mężczyzn i 79/100 000 kobiet⁽¹²⁾.

W krajach Europy Zachodniej od początku lat 80., w związku z szeroko prowadzoną profilaktyką oraz wprowadzeniem zmian organizacyjnych w systemie leczenia chorych z udarem (oddziały udarowe), obserwowano spadek zapadalności i umieralności z powodu chorób naczyniowych mózgu⁽¹³⁾. W ostatnich latach również w Polsce, w rejonach, w których powstały

pododdziały udarowe, śmiertelność wczesna z powodu udaru zmniejszyła się. Jednak ogólna ocena sytuacji w naszym kraju nie jest już tak optymistyczna. Najbardziej niekorzystne wskaźniki dotyczą województwa łódzkiego. W 2005 roku odnotowano tu 14 426 zgonów z powodu chorób układu krążenia, co stanowiło około 46,1% (558/100 000) wszystkich przyczyn zgonów, z czego 12,6% (153/100 000) ogólnej liczby zgonów przypisano chorobie naczyń mózgowych według ICD-10: I60-I69⁽¹⁴⁾.

Pomimo wielu lat badań nad etiopatogenezą udaru mózgu jest on nadal istotnym problemem zdrowotnym. Z tego powodu prowadzone są badania nad nowymi markerami, które pozwoliłyby typować pacjentów o podwyższonym ryzyku wystąpienia udaru. Ze względu na zróżnicowaną etiologię tej choroby zadanie jest trudne i wymaga prowadzenia działań na różnych płaszczyznach. Jedną z nich jest analiza mechanizmów, poprzez które otyłość sprzyja występowaniu chorób naczyniowych, zwłaszcza że nadmierna masa ciała staje się coraz powszechniejszym problemem. Ocenia się, że obecnie około 1 miliarda ludzi na świecie ma nadwagę, 300 milionów jest otyłych, a do 2030 roku liczba ta może ulec podwojeniu⁽¹⁵⁾. Również w Polsce częstość występowania nadwagi i otyłości wykazuje tendencję wzrostową⁽¹⁶⁾.

Tkanka tłuszczowa to nie tylko źródło zapasów energii, lecz także hormonalnie czynny system. Odkąd w 1994 roku odkryto leptynę, wciąż ukazują się nowe publikacje, w których próbuje się wyjaśnić rolę hormonów tkanki tłuszczowej w patogenezie chorób naczyniowych i ich znaczenie prognostyczne w odniesieniu do tych schorzeń. Najlepiej poznanymi i zbadanymi chorobami naczyniowymi powiązаныmi z nadmiarem tkanki tłuszczowej są choroby serca. W dostępnej literaturze istnieje wiele prac oceniających ryzyko wystąpienia zawału czy niewydolności mięśnia sercowego u pacjentów z hiperleptynią⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Nadal jednak niewiele badań ocenia zależność między stężeniem leptyny a udarem niedokrwiennym mózgu, a dostępne w literaturze dane na ten temat – mimo znajomości mechanizmów, na drodze których leptyna może zwiększać ryzyko incydentów naczyniowych – są sprzeczne.

W niniejszej pracy stwierdzono, że wśród pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu występują istotnie wyższe stężenia leptyny, a więc białko to może odgrywać rolę w patogenezie udaru niedokrwiennego mózgu. Podobne wyniki uzyskali Soderberg i wsp. w 2003 roku⁽²⁰⁾. W innej pracy ww. badacze oszacowali również ryzyko wystąpienia udaru mózgu (nie uwzględniając podziału na udar niedokrwienny i krwotoczny) u pacjentów z hiperleptynią⁽²¹⁾. W prospektywnej obserwacji, która trwała około 9 lat, 276 z 828 badanych zachorowało na udar mózgu. Stwierdzono wówczas, że choroba występowała częściej wśród pacjentów z wysokimi poziomami leptyny. Szczególnie silną zależność obserwowano wśród mężczyzn, u kobiet nie była ona istotna statystycznie. Należy również zauważyć, że u mężczyzn z wyższymi poziomami hormonu sytości do incydentu mózgowego dochodziło wcześniej niż wśród mężczyzn z niskimi poziomami leptyny (3,8 vs 6,6 roku). Z kolei w innej prospektywnej analizie nie stwierdzono, by istniała istotna statystycznie korelacja

między stężeniem leptyny a ryzykiem wystąpienia udaru niedokrwiennego. Badacze wykazali jednak, że wysokie wartości leptyny istotnie zwiększają ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego⁽²²⁾.

Jednym z czynników ryzyka udaru mózgu jest miażdżycza. Prawidłowa funkcja śródbłonna naczyń krwionośnych, zależna od jego właściwości wazorelaksacyjnych, antyagregacyjnych, antyproliferacyjnych i przeciwzapalnych, zmniejsza prawdopodobieństwo rozwoju miażdżycy. Ponieważ leptyna może wpływać na ww. funkcje, może również odgrywać ważną rolę w patogenezie miażdżycy. W sytuacji homeostazy leptyna odgrywa prawdopodobnie rolę pozytywną, ponieważ zwiększając aktywność NO-syntazy w śródbłonku, powoduje relaksację mięśniówki naczyń. Niestety, w wysokich stężeniach, obserwowanych w otyłości, powoduje ona na drodze stresu oksydacyjnego uszkodzenie *endothelium*. Dowodzą tego doświadczenia na modelach zwierzęcych⁽²³⁻²⁵⁾. Leptyna oddziałuje również na mięśniówkę gładką naczyń krwionośnych, zwiększając proliferację i migrację mięśni gładkich oraz kalcyfikację komórek naczyń krwionośnych⁽²⁶⁻²⁹⁾. Uważa się, że mediatorem proaterogennego działania leptyny jest także lipaza lipoproteiny (LPL)^(30,31). Leptyna poprzez stymulację LPL promuje akumulację lipoprotein w przestrzeni podnabłonkowej naczyń krwionośnych, a przy wysokim poziomie glukozy we krwi zwiększa także akumulację estrów cholesterolu w macierzy komórkowej makrofagów, bezpośrednio zwiększając ryzyko rozwoju blaszki miażdżycowej. Może również działać proaterogennie pośrednio, zmieniając utylizację cholesterolu⁽³²⁾. Leptyna zwiększa aktywność receptora B1 wątroby, który usuwa frakcję HDL z krążenia. Z powodu zmniejszenia frakcji HDL usuwanie cholesterolu z tkanek obwodowych zostaje upośledzone.

Narastanie blaszki miażdżycowej w naczyniach domózgowych, a w konsekwencji zwichnięcie światła tętnicy stanowią późne objawy choroby, która rozpoczyna się od małych zmian w wewnętrznych warstwach ściany tętnicy, w kompleksie błony wewnętrznej i środkowej (IMT). Z tego powodu pogrubienie kompleksu IMT w tętnicy szyjnej wspólnej uważa się za marker rozpoczynającej się miażdżycy, mogący być także wykładnikiem obecności procesu miażdżycowego w innych tętnicach⁽³³⁾. Proaterogenny wpływ leptyny na naczynia krwionośne powinien mieć zatem odzwierciedlenie w korelacji z występowaniem pogrubienia kompleksu IMT. W literaturze istnieją sprzeczne dane na ten temat. W naszej pracy oceniliśmy tę zależność, stwierdzając, że z wysokimi stężeniami leptyny istotnie częściej wiąże się występowanie pogrubienia kompleksu IMT. W 2001 roku podobnej analizy dokonali Ciccone i wsp.⁽³⁴⁾ Ocenili oni 120 zdrowych osób, nieobciążonych znanymi czynnikami ryzyka, takimi jak cukrzyca, nadciśnienie czy hiperlipidemia. Badacze wykazali istotną pozytywną korelację poziomu leptyny z pogrubieniem IMT. Stwierdzili również dodatnią korelację IMT między innymi z BMI oraz WC, sugerując, że wzrost masy tkanki tłuszczowej (a przez to leptyny) ma niekorzystny wpływ na rozwój miażdżycy. Tej zależności nie potwierdzili van den Beld i wsp.⁽³⁵⁾ oraz Oflaz i wsp.⁽³⁶⁾

Najsilniejszym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka udaru mózgu jest nadciśnienie tętnicze. W wielu doniesieniach naukowych sugeruje się związek hiperleptynemii ze wzrostem ciśnienia tętniczego, postulując, że jest to jeden z mechanizmów, na drodze których hormon sytości zwiększa ryzyko rozwoju chorób naczyniowych⁽³⁷⁾. W warunkach prawidłowych leptyna powoduje zwiększone wydalanie sodu i wody przez nerki, pośrednio zmniejszając ciśnienie krwi. Leptyna wpływa również na aktywację układu adrenergicznego, podnosząc ciśnienie krwi. W sytuacji homeostazy prawdopodobnie te dwa zjawiska się kompensują, natomiast u osób otyłych ta równowaga zostaje zachwiana na korzyść aktywacji układu adrenergicznego (teoria selektywnej oporności). Potwierdzają to obserwacje eksperymentalnych modeli zwierzęcych⁽³⁸⁻⁴⁰⁾. Wyniki badań z udziałem ludzi nie są już jednak tak jednoznaczne. Barba i wsp.⁽⁴¹⁾ w 2003 roku przebadali 457 zdrowych, nieleczonych mężczyzn i stwierdzili, że poziom leptyny dodatkowo koreluje z wartością ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi. Podobne wyniki przedstawili Thomopoulos i wsp. w 2009 roku⁽⁴²⁾. Stwierdzili oni, że wysokie poziomy leptyny korelują nie tylko z występowaniem rozpoznanego nadciśnienia (w badaniu $RR \geq 140/90$), lecz także z wyższymi wartościami ciśnienia, które jednak mieszczą się jeszcze w granicach przyjętej normy. Wyniki naszego badania nie potwierdzają, by stężenie leptyny istotnie korelowało z występowaniem nadciśnienia tętniczego. Wprawdzie poziomy badanego hormonu były wyższe u pacjentów z rozpoznaniem HA, ale nie były to różnice istotne statystycznie. Do podobnych wniosków doszli Soderberg i wsp., którzy przeanalizowali korelację hiperleptynemii z podwyższonym ciśnieniem tętniczym u pacjentów z udarem mózgu⁽²⁰⁾. Wykazali oni, że wyższe wartości leptyny korelują z podwyższonym ciśnieniem krwi tylko u mężczyzn z udarem krwotocznym, natomiast nie ma istotnej statystycznie korelacji między hiperleptynemią i nadciśnieniem tętniczym u mężczyzn z udarem niedokrwiennym oraz u kobiet z udarem niedokrwiennym i krwotocznym mózgu. Również Almeida-Pititto i wsp., którzy porównywali stężenia leptyny u kobiet z nadciśnieniem tętniczym i kobiet zdrowych, nie uwidocznili różnic w stężeniach badanego hormonu między obiema grupami⁽⁴³⁾.

Uznany czynnikiem ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu jest także zespół metaboliczny, czyli konstelacja czynników ryzyka chorób naczyniowych, która zwiększa ryzyko wystąpienia incydentów naczyniowych silniej niż suma pojedynczych jego składników⁽⁴⁴⁾. Jednym z elementów zespołu X jest nadmiar tkanki tłuszczowej, która stanowi źródło leptyny. Danych oceniających zależność między stężeniem leptyny a obecnością MetS jest w piśmiennictwie niewiele i opierają się one przede wszystkim na definicji zespołu według NCEP z 2001 roku. Poza tym wielu badaczy analizuje związek między stężeniem leptyny a poszczególnymi elementami zespołu metabolicznego, a nie bezpośrednio z obecnością całego zespołu^(45,46). W 2010 roku ukazała się praca oceniająca zależność pomiędzy stężeniem leptyny a występowaniem zespołu metabolicznego w populacji koreańskiej⁽⁴⁷⁾. Autorzy przebadali aż 3272 osoby, które dodatkowo zostały podzielone na

pacjentów z prawidłową masą ciała ($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$) i z nadwagą lub otyłych ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$). Analizując wyniki, stwierdzono, że w obu grupach, niezależnie od współwystępowania nadmiaru tkanki tłuszczowej, istnieje silna zależność między stężeniem leptyny a istnieniem zespołu metabolicznego. Wyniki te sugerują, że leptyna może być niezależnym od samej otyłości czynnikiem ryzyka rozwoju zaburzeń metabolicznych, zwiększających zagrożenie wystąpienia powikłań w postaci chorób naczyniowych. Wyniki tej pracy również potwierdzają te obserwacje. Przeanalizowaliśmy, jak zmienia się stężenie leptyny w zależności od występowania zespołu metabolicznego, ocenianego nie tylko według uaktualnionych kryteriów NCEP z 2005 roku, lecz także według kryteriów IDF z 2005 roku. Na podstawie przeprowadzonej obserwacji stwierdzono, że bez względu na zastosowaną definicję istotnie wyższe stężenia leptyny występują u pacjentów z rozpoznaniem zespołem metabolicznym. Należy przy tym zauważyć, że znacznie silniejsza zależność istniała w przypadku zastosowania kryteriów Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej, czyli definicji, według której podstawą rozpoznania jest otyłość brzuszna. Podkreśla to związek leptyny z obecnością otyłości androidalnej.

Analizując rolę leptyny w patogenezie udaru niedokrwienego mózgu, poszukiwaliśmy korelacji pomiędzy poziomem leptyny we krwi a stopniem deficytu neurologicznego. W piśmiennictwie istnieje niewiele danych oceniających taką rolę leptyny. Jedną z nielicznych prac przedstawili w 2009 roku Varoglu i wsp.⁽⁴⁸⁾, którzy poszukiwali zależności pomiędzy stopniem ciężkości udaru niedokrwienego ocenianym według skali Rankina i NIHSS a stężeniem leptyny w surowicy krwi. Badacze nie uwidocznili istotnej statystycznie korelacji między analizowanymi parametrami. Analizując wstępne wyniki naszych badań nad rolą leptyny w udarze niedokrwienym, które przedstawiliśmy w 2010 roku⁽⁴⁹⁾, również nie stwierdziliśmy korelacji między wysokim poziomem leptyny a ciężkością udaru niedokrwienego, ocenianą w skali Rankina w 1. dobie udaru, nie wykazaliśmy także wpływu hiperleptynemii na przebieg i zakończenie ostrej fazy udaru, ocenianej w skali Rankina po 14 dniach trwania choroby. Podczas analizy wyników niniejszej pracy zastosowaliśmy skalę NIHSS (w 1. i 7. dobie hospitalizacji), również nie wykazując istotnej statystycznie korelacji pomiędzy poziomem leptyny a ciężkością stanu klinicznego. Należy jednak zauważyć, że wysokie poziomy leptyny obserwowaliśmy częściej u pacjentów z większym deficytem neurologicznym, ocenianym zarówno przy przyjęciu, jak i w 7. dobie hospitalizacji. Uzasadnione są więc dalsze badania oceniające tę korelację, ponieważ analiza większej grupy pacjentów może wykazać różnice istotne statystycznie.

Tkanka tłuszczowa, poprzez produkowane w niej adipocytkiny, odgrywa ważną rolę w organizmie człowieka. Wytwarzane przez nią hormony mają znaczenie nie tylko w metabolizmie tkanki tłuszczowej i w procesach związanych z wytwarzaniem i magazynowaniem energii, ale także w wielu innych, istotnych dla homeostazy organizmu procesach. Aby ocenić znaczenie leptyny w patogenezie zaburzeń obserwowanych u osób z otyłością, w tym udaru niedokrwienego mózgu, należy

przeprowadzić dalsze badania. Identyfikacja dróg oddziaływania leptyny w patogenezie chorób naczyniowych OUN może zmierzać do poprawy profilaktyki, zarówno pierwotnej, jak i wtórnej, w udarze niedokrwienym mózgu.

WNIOSKI

1. Stwierdzono, że leptyna wykazuje pozytywną korelację z obecnością otyłości brzusznej, zespołu metabolicznego oraz pogrubieniem kompleksu IMT tętnicy szyjnej wspólnej, które są czynnikami ryzyka chorób naczyniowych OUN.
2. Poziom leptyny może zatem odgrywać istotną rolę w patogenezie chorób naczyniowych i być ważnym ogniwem łączącym otyłość z udarem niedokrwienym mózgu.
3. Wykazano zależność pomiędzy wysokim stężeniem leptyny a stopniem deficytu neurologicznego w udarze niedokrwienym mózgu. Jednak ze względu na brak istotności statystycznej korelacja ta wymaga dalszych badań.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Chen H.J., Bai C.H., Yeh W.T. i wsp.: Influence of metabolic syndrome and general obesity on the risk of ischemic stroke. *Stroke* 2006; 37: 1060-1064.
2. Boden-Albala B., Sacco R.L., Lee H.S. i wsp.: Metabolic syndrome and ischemic stroke risk: Northern Manhattan Study. *Stroke* 2008; 39: 30-35.
3. Trayhurn P., Wood I.S.: Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br. J. Nutr.* 2004; 92: 347-355.
4. Pi-Sunyer F.X.: The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity. *Obes. Res.* 2002; 10 suppl. 2: 97S-104S.
5. Zhang Y., Proenca R., Maffei M. i wsp.: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
6. Jéquier E.: Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann. NY Acad. Sci.* 2002; 967: 379-388.
7. Munzberg H.: Leptin-signaling pathways and leptin resistance. *Forum Nutr.* 2010; 63: 123-132.
8. Mark A.L., Correia M.L., Rahmouni K., Haynes W.G.: Selective leptin resistance: a new concept in leptin physiology with cardiovascular implications. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1245-1250.
9. Pyzik-Janiak M., Adamkiewicz B.: Hipoadiponektynemia u pacjentów z udarem niedokrwienym mózgu. *Aktualn. Neurol.* 2010; 10: 167-171.
10. World Health Organization: The World Health Report 1999. WHO, Geneva 1999.
11. Siebert J., Trzeciak B., Ścisto J.: Epidemiologia udaru mózgu. W: Siebert J., Nyka W.M. (red.): Udar mózgu. Postępowanie diagnostyczne i terapia w ostrym okresie udaru. Wyd. I, Via Medica, Gdańsk 2006: 1-2.
12. Asplund K., Bonita R., Kuulasmaa K. i wsp.: Multinational comparisons of stroke epidemiology. Evaluation of case ascertainment in the WHO MONICA Stroke Study. *World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. Stroke* 1995; 26: 355-360.
13. Rothwell P.M., Coull A.J., Giles M.F. i wsp.: Oxford Vascular Study: Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2004; 363: 1925-1933.
14. Wojewódzkie Centrum Zdrowia Publicznego w Łodzi: Informator statystyczny ochrony zdrowia województwa łódzkiego. Łódź 2007.

15. Wofford M.R., Hall J.E.: Pathophysiology and treatment of obesity hypertension. *Curr. Pharm. Des.* 2004; 10: 3621-3637.
16. Wyrzykowski B., Zdrojewski T., Sygnowska E. i wsp.: Epidemiologia zespołu metabolicznego w Polsce. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiol. Pol.* 2005; 63 supl. 4: S641-S644.
17. Brennan A.M., Li T.Y., Kelesidis I. i wsp.: Circulating leptin levels are not associated with cardiovascular morbidity and mortality in women with diabetes: a prospective cohort study. *Diabetologia* 2007; 50: 1178-1185.
18. Taneli F., Yegane S., Ulman C. i wsp.: Increased serum leptin concentrations in patients with chronic stable angina pectoris and ST-elevated myocardial infarction. *Angiology* 2006; 57: 267-272.
19. Leyva F., Anker S.D., Egerer K. i wsp.: Hyperleptinaemia in chronic heart failure. Relationships with insulin. *Eur. Heart J.* 1998; 19: 1547-1551.
20. Söderberg S., Stegmayr B., Ahlbeck-Glader C. i wsp.: High leptin levels are associated with stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 2003; 15: 63-69.
21. Söderberg S., Stegmayr B., Stenlund H. i wsp.: Leptin, but not adiponectin, predicts stroke in males. *J. Intern. Med.* 2004; 256: 128-136.
22. Söderberg S., Åhrén B., Stegmayr B. i wsp.: Leptin is a risk marker for first-ever hemorrhagic stroke in a population-based cohort. *Stroke* 1999; 30: 328-337.
23. Mastronardi C.A., Yu W.H., McCann S.M.: Resting and circadian release of nitric oxide is controlled by leptin in male rats. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2002; 99: 5721-5726.
24. Beltowski J., Wójcicka G., Borkowska E.: Human leptin stimulates systemic nitric oxide production in the rat. *Obes. Res.* 2002; 10: 939-946.
25. Naseem K.M.: The role of nitric oxide in cardiovascular diseases. *Mol. Aspects Med.* 2005; 26: 33-65.
26. Porreca E., Di Febbo C., Vitacolonna E. i wsp.: Transforming growth factor- β_1 levels in hypertensive patients: association with body mass index and leptin. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 759-765.
27. Ghosh J., Murphy M.O., Turner N. i wsp.: The role of transforming growth factor β_1 in the vascular system. *Cardiovasc. Pathol.* 2005; 14: 28-36.
28. Schäfer K., Halle M., Goeschen C. i wsp.: Leptin promotes vascular remodeling and neointimal growth in mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24: 112-117.
29. Parhami F., Tintut Y., Ballard A. i wsp.: Leptin enhances the calcification of vascular cells: artery wall as a target of leptin. *Circ. Res.* 2001; 88: 954-960.
30. Maingrette F., Renier G.: Leptin increases lipoprotein lipase secretion by macrophages: involvement of oxidative stress and protein kinase C. *Diabetes* 2003; 52: 2121-2128.
31. Muglia L., Jacobson L., Dikkes P., Majzoub J.A.: Corticotropin-releasing hormone deficiency reveals major fetal but not adult glucocorticoid need. *Nature* 1995; 373: 427-432.
32. Li J., Thorne L.N., Punjabi N.M. i wsp.: Intermittent hypoxia induces hyperlipidemia in lean mice. *Circ. Res.* 2005; 97: 698-706.
33. Ogata T., Yasaka M., Yamagishi M. i wsp.: Atherosclerosis found on carotid ultrasonography is associated with atherosclerosis on coronary intravascular ultrasonography. *J. Ultrasound Med.* 2005; 24: 469-474.
34. Ciccone M., Vettor R., Pannaciuoli N. i wsp.: Plasma leptin is independently associated with the intima-media thickness of the common carotid artery. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2001; 25: 805-810.
35. van den Beld A.W., Bots M.L., Janssen J.A. i wsp.: Endogenous hormones and carotid atherosclerosis in elderly men. *Am. J. Epidemiol.* 2003; 157: 25-31.
36. Oflaz H., Ozbey N., Mantar F. i wsp.: Determination of endothelial function and early atherosclerotic changes in healthy obese women. *Diabetes Nutr. Metab.* 2003; 16: 176-181.
37. Mark A.L., Shaffer R.A., Correia M.L. i wsp.: Contrasting blood pressure effects of obesity in leptin-deficient ob/ob mice and agouti yellow obese mice. *J. Hypertens.* 1999; 17: 1949-1953.
38. Aizawa-Abe M., Ogawa Y., Masuzaki H. i wsp.: Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension. *J. Clin. Invest.* 2000; 105: 1243-1252.
39. Shek E.W., Brands M.W., Hall J.E.: Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 1998; 31: 409-414.
40. Correia M.L., Morgan D.A., Sivitz W.I. i wsp.: Leptin acts in the central nervous system to produce dose-dependent changes in arterial pressure. *Hypertension* 2001; 37: 936-942.
41. Barba G., Russo O., Siani A. i wsp.: Plasma leptin and blood pressure in men: graded association independent of body mass and fat pattern. *Obes. Res.* 2003; 11: 160-166.
42. Thomopoulos C., Papadopoulos D.P., Papazachou O. i wsp.: Free leptin is associated with masked hypertension in nonobese subjects: a cross-sectional study. *Hypertension* 2009; 53: 965-972.
43. Almeida-Pittito B., Gimeno S.G., Freire R.D. i wsp.: Japanese-Brazilian Diabetes Study Group: Leptin is not associated independently with hypertension in Japanese-Brazilian women. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2006; 39: 99-105.
44. Wang J., Ruotsalainen S., Moilanen L. i wsp.: The metabolic syndrome predicts incident stroke: a 14-year follow-up study in elderly people in Finland. *Stroke* 2008; 39: 1078-1083.
45. Li M., Wu C.Y., Zhan Z.W. i wsp.: Leptin and clustering of the components of risk factors for metabolic syndrome. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 2004; 38: 226-230, [streszczenie dostępne na: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15312578](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15312578).
46. Pięstrzeniewicz K., Luczak K., Komorowski J. i wsp.: The relationship between leptin and obesity and cardiovascular risk factors in men with acute myocardial infarction. *Cardiol. J.* 2007; 14: 252-259.
47. Yun J.E., Kimm H., Jo J., Jee S.H.: Serum leptin is associated with metabolic syndrome in obese and nonobese Korean populations. *Metabolism* 2010; 59: 424-429.
48. Varoglu A.O., Kuyucu M., Demir R. i wsp.: Prognostic values of lesion volume and biochemical markers in ischemic and hemorrhagic stroke: a stereological and clinical study. *Int. J. Neurosci.* 2009; 119: 2206-2218.
49. Pyzik M.: Steżenie leptyny w udarze niedokrwiennym mózgu. *Pol. Merkuriusz Lek.* 2010; 28: 371-375.