

Received: 2014.10.22
Accepted: 2015.08.21
Published: 2015.12.31

Osteoprotegeryna jako wskaźnik nasilenia miażdżycy i czynnik prognostyczny w udarze mózgu

Osteoprotegerin as a marker of atherosclerosis and a prognostic factor in stroke

Marcin Majerczyk¹, Jarosław Wajda², Michał Holeccki³, Jerzy Chudek^{1,4}

¹Zakład Patofizjologii Katedry Patofizjologii Wydziału Lekarskiego w Katowicach Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

²Stacja Dializ Samodzielny Publicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego Nr 3 w Rybniku

³Klinika Chorób Wewnętrznych i Metabolicznych Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach

⁴Oddział Chorób Wewnętrznych i Chemioterapii Onkologicznej Wydziału Lekarskiego w Katowicach Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Streszczenie

Udary mózgu są jedną z najczęstszych przyczyn niepełnosprawności i braku niezależności w wykonywaniu codziennych czynności u osób dorosłych.

Jednym z najważniejszych czynników predysponujących do wystąpienia udaru mózgu, poza nadciśnieniem tętniczym i migotaniem przedsionków, jest miażdżycę tętnic szyjnych. Pęknięcie niestabilnej blaszki miażdżycowej z wytworzeniem czopu płytkowego stanowi przyczynę około 20-25% udarów niedokrwiennych.

Osteoprotegeryna (OPG) jest głównym regulatorem przebudowy kości w warunkach fizjologicznych i stanach chorobowych, a także regulatorem różnicowania osteoklastów. Podwyższone stężenie OPG w osoczu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem udaru niedokrwiennego i chorób serca, w tym migotania przedsionków. Podwyższone stężenia OPG w osoczu stwierdzono również u chorych z objawową stenozą tętnic szyjnych oraz większą podatnością blaszek miażdżycowych na uszkodzenie. Ponadto występowanie niektórych genotypów OPG obserwuje się dziesięciokrotnie częściej u osób z niestabilną blaszką miażdżycową, co czyni je niezależnymi czynnikami ryzyka niestabilności blaszki.

W pracy podsumowano stan wiedzy na temat potencjalnej roli OPG jako biomarkera i wskaźnika prognostycznego w udarze mózgu u osób dorosłych.

Keywords: osteoprotegeryna • udar • miażdżycę tętnic szyjnych • biomarker.

Summary

Stroke is one of the most common causes of disability and lack of independence in activities of daily living in adults.

One of the most important factors predisposing to stroke, besides hypertension and atrial fibrillation, is carotid atherosclerosis. Rupture of unstable plaque with formation of a platelet plug is the cause of about 20-25% of ischemic strokes.

| | |
|------------------------|---|
| Słowa kluczowe: | <p>Osteoprotegerin (OPG) is an important regulator of bone remodeling under physiological and disease conditions, as well as the regulator of osteoclast differentiation. Elevated plasma OPG level is associated with increased risk of ischemic stroke and heart diseases, including atrial fibrillation, and is observed in patients with symptomatic carotid artery stenosis and atherosclerotic vulnerable plaques. Furthermore, the occurrence of certain genotypes of OPG is 10 times more common in people with unstable atherosclerotic plaque, making them an independent risk predictor of plaque instability.</p> <p>This article summarizes the current state of knowledge on the potential role of OPG as a biomarker and prognostic indicator of stroke.</p> <p>osteoprotegerin • stroke • carotid artery stenosis • biomarker.</p> |
| Full-text PDF: | http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1192172 |
| Word count: | 2355 |
| Tables: | 1 |
| Figures: | – |
| References: | 37 |

Adres autora: prof. dr hab. n. med. Jerzy Chudek, Katedra i Zakład Patofizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, ul. Medyków 18, 40-752 Katowice; e-mail: chj@poczta.fm

Wykaz skrótów: **angio-TK** – angiograficzne badanie spiralną tomografią komputerową, **angio-MR** – angiografia rezonansu magnetycznego, **hsCRP** – białko C reaktywne mierzone metodą wysokoczułą, **IL-1β** – interleukina 1β, **IL-6** – interleukina 6, **Lp-PLA₂** – lipoproteina związana z fosfolipazą A₂, **LVD** – udar dużych naczyń, **MMP-9** – metaloproteinaza 9, **NF-κB** – jądrowy czynnik transkrypcyjny NF kappa B, **OPG** – osteoprotegeryna, **OPN** – osteopontyna, **PDGF** – płytkowo-pochodny czynnik wzrostu, **RANKL** – ligand receptora aktywatora czynnika jądrowego kappa B, **SMC** – komórki mięśni gładkich, **SNP** – polimorfizm pojedynczego nukleotydu, **SVD** – udar małych naczyń, **TIA** – przemijający napad niedokrwienia mózgu, **TIMP** – tkankowe inhibitory metaloproteinaz, metodą wysokoczułą, **TNF** – czynnik martwicy nowotworów, **TRAIL** – związany z TNF ligand aktywujący apoptozę, **USG** – badanie metodą ultrasonograficzną, **USG Duplex doppler** – badanie USG metodą dopplerowską **vWF** – czynnik von Willebrada.

WSTĘP

Udary mózgu są czwartą przyczyną zgonów w krajach wysoko uprzemysłowionych oraz główną w krajach rozwijających się, a także jedną z najczęstszych przyczyn niepełnosprawności i braku niezależności w wykonywaniu codziennych czynności u osób dorosłych [6,33]. Według raportu przygotowanego przez Instytut Organizacji Ochrony Zdrowia Uczelni Łazarskiego na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia, rocznie na ostre incydenty naczyniopochodne mózgu w Polsce zapada 250 tysięcy osób [5]. Wczesne rozpoznanie udaru oraz rozpoczęcie odpowiedniego leczenia ma decydujące znaczenie dla przeżycia oraz późniejszej sprawności funkcjonalnej.

W 2013 r. w dokumencie „An updated definition of stroke for the 21st century”, przedstawiono nową definicję udaru oraz przemijającego napadu niedokrwienia mózgu (transient ischemic attack, TIA) [25]. Obecnie termin „udar” odnosi się tylko do trwałego, nagłego, ogniskowego, naczyniopochodnego uszkodzenia ośrodkowego

układu nerwowego (mózgu, siatkówki lub rdzenia kręgowego), a warunkiem jego rozpoznania jest potwierdzenie obecności ogniska udarowego. Zgodnie z tą definicją rozpoznanie udaru obejmuje również pacjentów z uwidocznionymi w badaniach obrazowych ogniskami zawałowymi, u których objawy kliniczne ustąpiły w czasie krótszym niż 24 godziny.

Udary mózgu dzieli się na krwotoczne i niedokrwienne, wśród których wyróżniono dwie główne kategorie w zależności od średnicy niedrożnego naczynia i zajętego obszaru mózgu: udar spowodowany chorobą małych naczyń (small-vessel disease – SVD) czyli udar zatokowy (lakunarny) oraz udar w przebiegu choroby dużych naczyń (large-vessel disease – LVD) – zakrzepowo-zatorowy. Udar lakunarny najczęściej jest spowodowany zamknięciem jednej z tętnic przeszywających mózgu, do którego predysponują zmiany miażdżycowe małych naczyń [9].

Jednym z najważniejszych czynników predysponujących do wystąpienia udarów mózgu jest miażdżycy

tętnic szyjnych. Destabilizacja blaszki miażdżycowej i jej pęknięcie z wytworzeniem czopu płytkowego leży u podłoża około 20-25% udarów niedokrwiennych [20]. Patogeneza powstawania zmian zwyrodnieniowo-wytwórczych typowych dla procesu miażdżycy obejmuje m.in.: migrację komórek zapalnych w obręb błony wewnętrznej naczyń, gromadzenie lipidów w makrofagach, zmieniających się w komórki piankowe oraz proliferację i przekształcanie komórek mięśni gładkich (SMC) w miofibroblasty [30]. Zaawansowana miażdżycą charakteryzuje się dużym odsetkiem silnie zwapnionych blaszek miażdżycowych, które można łatwo uwidocznić w badaniach obrazowych. W badaniu ultrasonograficznym tętnic szyjnych można ocenić strukturę blaszki miażdżycowej i pośrednio oszacować jej stabilność. Echoujemne (mało uwapnione) blaszki są zbudowane przeważnie z lipidów i wiążą się ze znacznym ryzykiem pęknięcia. Natomiast zawierające głównie włóknik i fosforan wapnia są mniej podatne na pęknięcie i są określane mianem stabilnych blaszek miażdżycowych [14]. Golledge i wsp. udowodnili, że proces wapnienia blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych zwiększa ich stabilność oraz przyczynia się do zmniejszenia częstości występowania udarów [8]. Mechanizm tego zjawiska nie został do końca poznany, a najbardziej prawdopodobnym jego wyjaśnieniem jest wzrost wytrzymałości blaszek miażdżycowych na działanie sił mechanicznych [8]. W procesie kalcyfikacji ściany naczyniowej znaczącą rolę pełni osteoprotegeryna (OPG). Według Jensena i wsp. osoczowe stężenie OPG jest markerem zarówno homeostazy kostnej i kalcyfikacji naczyń, jak również stanu zapalnego [12]. Ponadto przypisuje się OPG udział w rozwoju chorób zapalnych kości, szpiczaka mnogiego oraz choroby Pageta [12].

Omówiono dostępne piśmiennictwo dotyczącego udziału OPG w patogenezie miażdżycy oraz oceniono potencjalną przydatność OPG jako czynnika prognostycznego w udarze mózgu. Uwzględniono znaczenie oceny stężenia w osoczu/surowicy OPG jako potencjalnego biomarkera i czynnika prognostycznego różnych typów udarów.

ROLA OSTEOPROTEGERYNY W PROCESIE KALCYFIKACJI NACZYŃ

W układzie kostnym OPG hamuje proces resorpcji kostnej zarówno przez zahamowanie różnicowania i aktywacji, jak i indukowanie apoptozy już dojrzałych osteoklastów [27]. W badaniach eksperymentalnych u myszy pozbawionych genu OPG zaobserwowano zarówno szybki rozwój osteoporozy, jak i zwapnień naczyń [12].

Proces wapnienia dystroficznego jest regulowany przez wiele niekolagenowych białek macierzy zewnątrzkomórkowej biorących udział w mineralizacji kości, w skład których wchodzi m.in. osteopontyna (OPN), OPG oraz ligand receptora aktywatora czynnika jądrowego kappa B (RANKL). OPG, opisana po raz pierwszy w 1997 r. przez Simoneta i wsp., jest rozpuszczalną glikoproteiną należącą do nadrodziny receptorów czyn-

nika martwicy nowotworów (tumor necrosis factor, TNF) [21,27]. Mechanizm jej działania obejmuje wiązanie ligandów, m.in.: RANKL i TRAIL (związany z TNF ligand aktywujący apoptozę), syndekanu 1, glikozaminoglikanów, czynnika von Willebranda (vWF) oraz kompleksu czynników VIII-vWF [1,22]. RANKL uczestniczy w procesie transformacji SMC w komórki fibroblastopodobne i ich kalcyfikacji. Stymuluje również uwalnianie chemokin i metaloproteinazy 9 (MMP-9) oraz pobudza migrację monocytów/makrofagów [17]. TRAIL jest aktywatorem szlaku apoptozy, a hamowanie jego działania wydłuża przeżycie m.in. komórek śródbłonna [17,31]. Działaniu temu przypisuje się znaczenie protekcyjne wywierane przez OPG na układ sercowo-naczyniowy.

Uważa się, że OPG ma związek z rozwojem miażdżycy naczyń obwodowych, chorobami naczyń wieńcowych i mózgowych, uszkodzeniami śródbłonna [21], tętniakami aorty, chorobami zastawek serca [34], a także niewydolnością serca u chorych po przebytym zawale serca [24]. We wszystkich powyższych stanach udowodniono współistnienie zwiększonego osoczowego stężenia OPG. Stężenie OPG w surowicy jest uważane za niezależny czynnik ryzyka miażdżycy i czuły wskaźnik miażdżycy obwodowej [16,37]. Należy podkreślić, że otyłość bez współistniejących powikłań metabolicznych nie powoduje wzrostu stężenia OPG w osoczu [11]. Nie wyjaśniono natomiast czy obserwowane zwiększenie stężenia OPG u chorych z zaburzeniami lipidowymi [23], insulinoopornością [32] i cukrzycą typu 2 [14] jest następstwem samych zaburzeń, czy współistnieniem zmian naczyniowych. Ponadto u chorych na cukrzycę wykazano niezależny związek między podwyższonym stężeniem w osoczu glukozy i OPG [14]. Podnoszony jest również udział OPG w procesach regulacji immunologicznej, aktywacji komórki dendrytycznej i modulacji jej oddziaływania z limfocytami T oraz aktywacji dojrzewania limfocytów B [12].

Stężenie w osoczu OPG u chorych z miażdżycą najprawdopodobniej wzrasta w odpowiedzi na zwiększoną aktywację mechanizmów zapalnych. Wykazano, że OPG stymuluje wytwarzanie MMP-9 przez komórki śródbłonna [3], co przyczynia się do uszkodzenia torebki włóknistej i nasilenia niestabilności blaszki miażdżycowej. OPG prawdopodobnie bierze również udział w trombogenezie. Razem z vWF i P-selektyną, znajduje się w ciałach Weibel-Palade'a komórek śródbłonna, gdzie wraz z vWF tworzy kompleks, który w procesie degranulacji jest wydzielany do światła naczynia. Ponadto wydaje się, że OPG może modulować reakcje zapalne, które nasilają niedokrwiennie uszkodzenie mózgu [29]. Wykazano, że TNF- α , IL-1 β , oraz płytkowopochodny czynnik wzrostu (PDGF) zwiększają uwalnianie OPG przez komórki śródbłonna naczyń i SMC [2]. Nie wyjaśniono jednoznacznie czy OPG bezpośrednio indukuje śmierć neuronów lub uszkodzenie naczyń przez aktywację czynnika transkrypcyjnego NF- κ B, czy jest tylko markerem aktywacji stanu zapalnego.

ROLA OSTEOPROTEGERYNY JAKO WSKAŹNIKA STABILNOŚCI BLASZKI MIAŻDŻYCOWEJ W TĘNICACH SZYJNYCH

Zwężenie tętnic szyjnych jest jedną z istotnych przyczyn udarów. Decyzję o leczeniu zabiegowym (endarterektomii lub stentowaniu) podejmuje się obecnie w oparciu o kryteria hemodynamiczne. Największe wątpliwości co do korzyści wynikających z podjęcia leczenia dotyczą chorych z bezobjawowym zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej, ze względu na ryzyko wystąpienia u nich udaru we wczesnym okresie pozabiegowym. Dwa duże randomizowane badania (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study i Asymptomatic Carotid Surgery Trial) nie wykazały związku między stopniem zwężenia a ryzykiem udaru dla zmian obejmujących powyżej 50% światła tętnicy [7,10]. Progresję bezobjawowej do objawowej stenozы obserwuje się rzadko (w około 0,5-2,0% przypadków rocznie), a prawie 80% udarów pojawia się bez jakichkolwiek wcześniejszych objawów. Rutynowo stosowane badania (USG duplex dopler, angio-MR lub angio-TK) nie są przydatne w ocenie ryzyka udarowego u pacjentów bezobjawowych [20]. Dlatego wyłonienie grupy chorych, którzy odnieśliby korzyść z leczenia interwencyjnego i wprowadzenie tej inwazyjnej profilaktyki jest trudne. Szacuje się, że aby uchronić jednego pacjenta przed udarem w ciągu 10 lat trzeba przeprowadzić zabieg endarterektomi tętnic szyjnych u 20-100 osób [20].

Trwają poszukiwania biomarkerów, które pozwoliłyby na bardziej precyzyjne oszacowanie ryzyka udaru oraz korzyści odnoszonych przez chorych ze zwężeniem tętnicy z procedur rewaskularyzacyjnych i obniżenia liczby groźnych powikłań, w tym udaru mózgu [20]. Wśród potencjalnych biomarkerów miażdżycy u chorych z bezobjawową stenozą tętnic szyjnych, poza lipoproteiną związaną z fosfolipazą A₂ (lipoprotein associated phospholipase A₂ - Lp-PLA₂), tkankowymi inhibitorami metaloproteinaz (tissue inhibitor of metalloproteinases - TIMP), interleukiną 6 (IL-6), białkiem C reaktywnym (mierzoną metodą wysokoczułą - hsCRP) wymienia się OPG. Niektóre badania kohortowe na wyselekcjonowanych grupach pacjentów sugerują, że OPG może się stać niezależnym predykatorem śmiertelności ogólnej i sercowo-naczyniowej, wśród chorych z wieloma czynnikami ryzyka miażdżycy [34].

U chorych z objawową stenozą tętnic szyjnych stwierdzono podwyższone stężenia OPG w osoczu oraz zaobserwowano większą podatność blaszek miażdżycowych na uszkodzenie (co wiązało się z mniejszym stopniem kalcyfikacji, ocenianych na podstawie wysokorozdzielczego badania USG) [14]. Kim i wsp. wykazali niezależny związek między zwiększonym osoczym stężeniem OPG, a obecnością miażdżycy naczyń mózgowych, jej ciężkością i liczbą zajętych naczyń [17]. Liczba naczyń mózgowych objęta procesem chorobowym była niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu i ponownego udaru niedokrwiennego [9,17].

Według Jansena i wsp. wzrost stężenia w osoczu OPG prawdopodobnie odzwierciedla proces destabilizacji bla-

szek miażdżycowych charakteryzujący się zwiększoną ekspresją OPG w blaszce miażdżycowej [12]. W macierzy blaszki OPG może promować jej degenerację, prowadząc do destabilizacji [12].

STĘŻENIE OSTEOPROTEGERYNY A RYZYKO UDARU

Podwyższone stężenie w osoczu OPG wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hospitalizacji z powodu udaru niedokrwiennego i chorób serca oraz śmiertelnością ogólną, niezależnie od tradycyjnych czynników ryzyka i hsCRP. Dostępne są również dane wskazujące na związek zwiększonego stężenia OPG z częstszym występowaniem migotania przedsionków będącego główną przyczyną udarów kardio-embolicznych [26]. W niedawno opublikowanych wynikach prospektywnego badania Mogelwanga i wsp., obejmującego blisko 6 tysięcy pacjentów, wykazano możliwość bardziej precyzyjnego szacowania ryzyka sercowo-naczyniowego przy oznaczaniu stężenia OPG [19]. Grupa chorych z podwyższonym stężeniem w osoczu OPG oraz hsCRP była obciążona 5-krotnie większym ryzykiem śmierci i wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych [19]. Należy podkreślić, że OPG i hsCRP nie są zmiennymi całkowicie niezależnymi. W badaniu Kadoglou i wsp. stężenie OPG korelowało ze stężeniem hsCRP [14].

Czynnikiem ograniczającym przydatność OPG jako biomarkera miażdżycy i udaru mózgu jest odwrotna zależność liniowa między stężeniem osoczowej OPG a filtracją kłębuszkową [19]. W części badań zaobserwowano zmniejszenie klirensu nerkowego OPG u pacjentów przewlekłą chorobą nerek [13,15,18]. Jednak we wspomnianym badaniu Mogelwanga i wsp. wartość predykcyjna OPG była również niezależna od wielkości filtracji kłębuszkowej [19].

Jednak nie wszyscy badacze potwierdzili istnienie związku między stężeniem OPG a ryzykiem udaru mózgu w populacji ogólnej [22]. W dużym badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym z udziałem 57 053 pacjentów, z których 254 doznało udaru niedokrwiennego, Nybo i wsp. stwierdzili podobne stężenie OPG u osób, które doznały udaru i dobranej pod względem płci i wieku grupie kontrolnej [22]. Brak różnicy mógł być związany z doborem grupy kontrolnej oraz mniejszą, w porównaniu do innych badań, liczbą chorych z miażdżycą tętnic szyjnych.

POLIMORFIZMY GENU OSTEOPROTEGERYNY A RYZYKO UDARU

Zbudowany z 401 aminokwasów łańcuch polipeptydowy OPG jest kodowany przez gen *TNFRSF11B* zlokalizowany na chromosomie 8q24. Po odcięciu 21-aminokwasowej sekwencji sygnałowej powstaje 380-aminokwasowy monomer, ulegający wewnątrzkomórkowo dimeryzacji przez wytworzenie wiązania dwusiarczkowego w pozycji Cys 400. W osoczu OPG występuje jako 60 kDa monomer lub 120 kDa dimer [12].

Opisano wiele polimorfizmów typu SNP (single nucleotide polymorphism) genu OPG m.in.: polimorfizm T245G (rs

Tabela 1. Zestawienie badań klinicznych oceniających związek genotypów osteoprotegeryny z wystąpieniem udaru

| Numer rs* polimorfizmu | Pozycja w genie opg | Nazwa | Genotyp | Powiązanie patofizjologiczne | Autor |
|---------------------------|---------------------|--------|---------|--|-------------|
| 2073617 | Intron 3 | T950C | CC | Zwiększone ryzyko udaru niedokrwiennego 6,63-krotne | [4] |
| 2073618 | Kodon 3 eksonu 1 | G1181C | CC | Zwiększone ryzyko pierwszego udaru krwotocznego Zwiększone ryzyko udaru niedokrwiennego 3,03-krotne | [31] [4] |
| 3134069 | Region promotorowy | T245G | GG | Zwiększone ryzyko udaru niedokrwiennego 5,15-krotne | [4] |

* numer sekwencji referencyjnej w bazie danych SNP, prowadzonej przez Narodowe Centrum Informacji Biotechnologicznej (NCBI, National Center of Biotechnological Information)

3134069) w regionie promotorowym, T950C (rs 2073617) umiejscowiony w niepodlegającym translacji regionie 5' oraz G1181C (rs 2073618) znajdujący się w kodonie 3 (AAG/AAC) eksonu 1 [30]. Ta ostatnia mutacja wiąże się z zamianą guanozyny na cytozynę w nici DNA. W wyniku tego w peptydzie sygnałowym (biorącym udział w prawidłowym transporcie białka prekursorowego OPG do retikulum endoplazmatycznego) dochodzi do zamiany lizyny na asparaginę. Zamiana obdarzonej dodatkim ładunkiem lizyny na niepolarną asparaginę może mieć decydujące znaczenie w transporcie wewnątrzkomórkowym prekursora OPG, jego modyfikacji potranslacyjnej oraz transporcie zewnątrzkomórkowym OPG; mając wpływ na stężenie OPG w ścianie naczynia [31]. W dostępnym piśmiennictwie brak jest danych na temat wpływu poszczególnych polimorfizmów genu OPG na poziom ekspresji mRNA i funkcję białka. Wykazano natomiast, że nosiciele genotypu CC T950C (rs2073617) mają zwiększoną grubość kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej wspólnej oraz zmniejszony wzrost przepływu indukowany niedokrwieniem w tętnicy promieniowej [36], wskazujący na nieprawidłową czynność śródbłonna.

Wykazano zależność między allelami a stężeniem w osoczu OPG. Allel G - T245G, allel C - T950C i allel C - G1181C wiązały się z istotnie wyższym stężeniem w osoczu OPG i występowały częściej u pacjentów z miażdżycowym zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej [30] i przebyłym udarem mózgu [4]. Potencjalnie omawiane polimorfizmy mogą zostać wykorzystane jako predyktory wczesnego rozwoju chorób sercowo-naczyniowych.

Straface i wsp., badając polimorfizmy genu OPG i jej osoczowe stężenia u chorych z miażdżycowym zwężeniem tętnic szyjnych wykazali częstsze występowanie allelu G - T245G i allelu C - T950C i allelu C - G1181C u chorych z niestabilnymi blaszkami miażdżycowymi. Powyższe badania sugerują genetyczne podłoże niestabilności blaszki miażdżycowej [30], które wymaga potwierdzenia w innych populacjach chorych.

Biscetti i wsp. oceniając rozpowszechnienie alleli genu OPG w populacji pacjentów z cukrzycą i z wywiadem udaru niedokrwiennego lub bez przebytego udaru stwier-

dzili, iż haplotypy G - T245G, C - T950C i C - G1181C występują znacznie częściej wśród chorych z wywiadem udarowym. Częstość występowania homozygot GG - T245G, CC - T950C i CC - G1181C genu OPG była odpowiednio 5,15-, 5,63- i 3,03-krotnie wyższa wśród chorych z wywiadem udarowym. Ryzyko to narastało wraz z współwystępowaniem jednego, dwóch lub trzech haplotypów [4].

Stranda i wsp. zwrócili uwagę na zwiększone ryzyko pierwszego udaru krwotocznego, lecz nie niedokrwiennego, u osób z genotypem CC - G1181C (rs2073618) [31] (tabela 1). Podłożem udaru krwotocznego jest również miażdżycza zajmująca jednak drobniejsze naczynia tętnicze.

OSTEOPROTEGERYNA A TYPY UDARÓW

Dotąd ukazało się kilka artykułów dotyczących potencjalnego wykorzystania osoczowego stężenia OPG jako biomarkera: typu i rozległości udaru oraz dalszego rokowania. Song i wsp. zaobserwowali wyraźny związek między stężeniem OPG w próbkach krwi pobieranych natychmiast po przyjęciu na oddział udarowy, a typem udaru. U chorych leczonych z powodu udaru niedokrwiennego dużych naczyń i obciążonych wieloma czynnikami ryzyka udaru stężenia OPG były znacznie wyższe w porównaniu do pacjentów z udarem lakunarnym lub spowodowanym zatorom kardiogenym. Poza tym poziom OPG był wyższy u objawowych chorych z zaawansowaną stenozą tętnic szyjnych [29].

Wyższe stężenie osoczowe OPG stwierdzono u osób, które zmarły z powodu udaru [35] oraz u tych, które miały większe deficyty neurologiczne [29]. Ponadto wyższe stężenia OPG wiązały się z zajęciem procesem miażdżycowym wielu naczyń mózgowych [17].

Jansen i wsp. obserwując 244 chorych po udarze niedokrwiennym wykazali, że stężenie < 2,95 ng/ml przy przyjęciu do oddziału udarowego wiąże się z 2,3-krotnie większą szansą na przeżycie po uwzględnieniu w analizie wieku, ciężkości udaru, niewydolności serca (wcześniej rozpoznanej lub definiowanej jako EF<50%) i przewlekłej choroby nerek (stężenie kreatyniny >1,36

mg/dl). Zbyt mała liczba powtórnych udarów uniemożliwiła przeprowadzenie osobnej analizy dla tego punktu końcowego [12].

PODSUMOWANIE

Podwyższone stężenia OPG mogą się wiązać się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju miażdżycy, śmiertelności sercowo-naczyniowej, a także udaru mózgu. Coraz więcej doniesień naukowych wykazujących związek między stężeniami OPG a ryzykiem udaru mózgu wydaje się potwierdzać jej użyteczność jako poten-

cjalnego biomarkera miażdżycy, niestabilności blaszek miażdżycowych i rozległości zmian miażdżycowych w krążeniu mózgowym, a pośrednio nowego czynnika ryzyka zwłaszcza epizodu niedokrwienego. Brak jednak dokładnych wartości stężeń OPG dla poszczególnych grup wiekowych, które mogłyby stanowić punkty odcięcia dla chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia udaru.

Ponadto duże stężenie OPG u chorych z udarem niedokrwinnym wiąże się z rozległością poudarowego uszkodzenia mózgu i większym deficytem neurologicznym.

PIŚMIENICTWO

- [1] Baud'huin M., Duplomb L., Teletchea S., Lamoureux F., Ruiz-Velasco C., Maillason M., Redini F., Heymann M.F., Heymann D.: Osteoprotegerin: multiple partners for multiple functions. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2013; 24: 401-409
- [2] Ben-Tal Cohen E., Hohensinner P.J., Kaun C., Maurer G., Huber K., Wojta J.: Statins decrease TNF- α -induced osteoprotegerin production by endothelial cells and smooth muscle cells *in vitro*. *Biochem. Pharmacol.*, 2007; 73: 77-83
- [3] Bennett B.J., Scatena M., Kirk E.A., Rattazzi M., Varon R.M., Averill M., Schwartz S.M., Giachelli C.M., Rosenfeld M.E.: Osteoprotegerin inactivation accelerates advanced atherosclerotic lesion progression and calcification in older ApoE $^{-/-}$ mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2006; 26: 2117-2124
- [4] Biscetti F., Straface G., Giovannini S., Santoliquido A., Angelini F., Santoro L., Porreca C.F., Pecorini G., Ghirlanda G., Flex A.: Association between TNFRSF11B gene polymorphisms and history of ischemic stroke in Italian diabetic patients. *Hum. Genet.*, 2013; 132: 49-55
- [5] Bogucki M., Gierczyński J., Gryglewicz J., Karczewicz E., Zalewska H.: Udary mózgu – konsekwencje społeczne i ekonomiczne. Wydawnictwo Uczelnialazarskiego, Warszawa 2013
- [6] Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L., Benjamin E.J., Berry J.D., Blaha M.J., Dai S., Ford E.S., Fox C.S., Franco S., Fullerton H.J., Gillespie C., Hailpern S.M., Heit J.A., Howard V.J. i wsp.: Heart disease and stroke statistics - 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2014; 129: e28-e292
- [7] Goldstein L.B., Bushnell C.D., Adams R.J., Appel L.J., Braun L.T., Chaturvedi S., Creager M.A., Culebras A., Eckel R.H., Hart R.G., Hinchey J.A., Howard V.J., Jauch E.C., Levine S.R., Meschia J.F. i wsp.: Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2011; 42: 517-584
- [8] Golledge J., McCann M., Mangan S., Lam A., Karan M.: Osteoprotegerin and osteopontin are expressed at high concentrations within symptomatic carotid atherosclerosis. *Stroke*, 2004; 35: 1636-1641
- [9] Guldiken B., Guldiken S., Turgut B., Turgut N., Demir M., Celik Y., Arıkan E., Tugrul A.: Serum osteoprotegerin levels in patients with acute atherothrombotic stroke and lacunar infarct. *Thromb. Res.*, 2007; 120: 511-516
- [10] Halliday A., Harrison M., Hayter E., Kong X., Mansfield A., Marro J., Pan H., Peto R., Potter J., Rahimi K., Rau A., Robertson S., Streifler J., Thomas D.; Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group: 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet*, 2010; 376: 1074-1084
- [11] Holecki M., Zahorska-Markiewicz B., Janowska J., Mizia-Steć K., Żak-Gołąb A., Olszanecka-Glinianowicz M., Wojaczyńska-Stanek K., Nieszporek T., Więcek A.: Osteoprotegerin - does it play a protective role in the pathogenesis of bone loss in obese perimenopausal women? *Endokrynol. Pol.*, 2007; 58: 7-10
- [12] Jensen J.K., Ueland T., Atar D., Gullestad L., Mickley H., Aukrust P., Januzzi J.L.: Osteoprotegerin concentrations and prognosis in acute ischaemic stroke. *J. Intern. Med.*, 2010; 267: 410-417
- [13] Jiang J.Q., Lin S., Xu P.C., Zheng Z.F., Jia J.Y.: Serum osteoprotegerin measurement for early diagnosis of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Nephrology*, 2011; 16: 588-594
- [14] Kadoglou N.P., Gerasimidis T., Golemati S., Kapelouzou A., Karayannacos P.E., Liapis C.D.: The relationship between serum levels of vascular calcification inhibitors and carotid plaque vulnerability. *J. Vasc. Surg.*, 2008; 47: 55-62
- [15] Kazama J.J., Shigematsu T., Yano K., Tsuda E., Miura M., Iwasaki Y., Kawaguchi Y., Gejyo F., Kurokawa K., Fukagawa M.: Increased circulating levels of osteoclastogenesis inhibitory factor (osteoprotegerin) in patients with chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.*, 2002; 39: 525-532
- [16] Kiechl S., Schett G., Wenning G., Redlich K., Oberhollenzer M., Mayr A., Santer P., Smolen J., Poewe W., Willeit J.: Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease. *Circulation*, 2004; 109: 2175-2180
- [17] Kim J., Song T.J., Yang S.H., Lee O.H., Nam H.S., Kim Y.D., Kim E.H., Lee H.S., Nam C.M., Heo J.H.: Plasma osteoprotegerin levels increase with the severity of cerebral artery atherosclerosis. *Clin. Biochem.*, 2013; 46: 1036-1040
- [18] Mesquita M., Demulder A., Damry N., Mélot C., Wittersheim E., Willems D., Dratwa M., Bergmann P.: Plasma osteoprotegerin is an independent risk factor for mortality and an early biomarker of coronary vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2009; 47: 339-346
- [19] Mogelvang R., Haahr-Pedersen S., Bjerre M., Frystyk J., Iversen A., Galatius S., Flyvbjerg A., Jensen J.S.: Osteoprotegerin improves risk detection by traditional cardiovascular risk factors and hsCRP. *Heart*, 2013; 99: 106-110
- [20] Musialek P., Tracz W., Tekieli L., Pieniżek P., Kablak-Ziembicka A., Przewlocki T., Stepień E., Kapusta P., Motyl R., Stepniński J., Undas A., Podolec P.: Multimarker approach in discriminating patients with symptomatic and asymptomatic atherosclerotic carotid artery stenosis. *J. Clin. Neurol.*, 2013; 9: 165-175
- [21] Noheria A., Mosley T.H.Jr., Kullo I.J.: Association of serum osteoprotegerin with left ventricular mass in African-American adults with hypertension. *Am. J. Hypertens.*, 2010; 23: 767-774
- [22] Nybo M., Johnsen S.P., Dethlefsen C., Overvad K., Tjønneland A., Jørgensen J.O., Rasmussen L.M.: Lack of observed association between high plasma osteoprotegerin concentrations and ischemic

- stroke risk in a healthy population. *Clin. Chem.*, 2008; 54: 1969-1974
- [23] Oh E.S., Rhee E.J., Oh K.W., Lee W.Y., Baek K.H., Yoon K.H., Kang M.I., Yun E.J., Park C.Y., Choi M.G., Yoo H.J., Park S.W.: Circulating osteoprotegerin levels are associated with age, waist-to-hip ratio, serum total cholesterol, and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy Korean women. *Metabolism*, 2005; 54: 49-54
- [24] Omland T., Drazner M.H., Ueland T., Abedin M., Murphy S.A., Aukrust P., de Lemos J.A.: Plasma osteoprotegerin levels in the general population: relation to indices of left ventricular structure and function. *Hypertension*, 2007; 49: 1392-1398
- [25] Sacco R.L., Kasner S.E., Broderick J.P., Caplan L.R., Connors J.J., Culebras A., Elkind M.S., George M.G., Hamdan A.D., Higashida R.T., Hoh B.L., Janis L.S., Kase C.S., Kleindorfer D.O., Lee J.M. i wsp.: An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2013; 44: 2064-2089
- [26] Schnabel R.B., Larson M.G., Yamamoto J.F., Kathiresan S., Rong J., Levy D., Keaney J.F. Jr., Wang T.J., Vasan R.S., Benjamin E.J.: Relation of multiple inflammatory biomarkers to incident atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.*, 2009; 104: 92-96
- [27] Seremak-Mrozikiewicz A., Tatuśko J., Drews K., Barlik M., Krajewski P., Spaczyński M., Mrozikiewicz P.M.: Polymorphism of osteoprotegerin gene and osteoporosis in postmenopausal women. *Ginekol. Pol.*, 2009; 80: 354-360
- [28] Simonet W.S., Lacey D.L., Dunstan C.R., Kelley M., Chang M.S., Lüthy R., Nguyen H.Q., Wooden S., Bennett L., Boone T., Shimamoto G., DeRose M., Elliott R., Colombero A., Tan H.L. i wsp.: Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*, 1997; 89: 309-319
- [29] Song T.J., Kim J., Yang S.H., Park J.H., Lee H.S., Nam C.M., Lee O.H., Kim Y.D., Nam H.S., Heo J.H.: Association of plasma osteoprotegerin levels with stroke severity and functional outcome in acute ischaemic stroke patients. *Biomarkers*, 2012; 17: 738-744
- [30] Straface G., Biscetti F., Pitocco D., Bertolotti G., Misuraca M., Vincenzoni C., Snider F., Arena V., Stigliano E., Angelini F., Iuliano L., Boccia S., de Waure C., Giacchi F., Ghirlanda G., Flex A.: Assessment of the genetic effects of polymorphisms in the osteoprotegerin gene, TNFRSF11B, on serum osteoprotegerin levels and carotid plaque vulnerability. *Stroke*, 2011; 42: 3022-3028
- [31] Strand M., Soderstrom I., Wiklund P.G., Hallmans G., Weinehall L., Soderberg S., Olsson T.: Polymorphisms at the osteoprotegerin and interleukin-6 genes in relation to first-ever stroke. *Cerebrovasc. Dis.*, 2007; 24: 418-425
- [32] Suliburska J., Bogdanski P., Gajewska E., Kalmus G., Sobieska M., Samborski W.: The association of insulin resistance with serum osteoprotegerin in obese adolescents. *J. Physiol. Biochem.*, 2013; 69: 847-853
- [33] Thrift A.G., Cadilhac D.A., Thayabaranathan T., Howard G., Howard V.J., Rothwell P.M., Donnan G.A.: Global stroke statistics. *Int. J. Stroke*, 2014; 9: 6-18
- [34] Ueland T., Dahl C.P., Kjekshus J., Hulthe J., Böhm M., Mach F., Goudev A., Lindberg M., Wikstrand J., Aukrust P., Gullestad L.: Osteoprotegerin predicts progression of chronic heart failure: results from CORONA. *Circ. Heart Fail.*, 2011; 4: 145-152
- [35] Üstündağ M., Orak M., Güloğlu C., Tamam Y., Sayhan M.B., Kale E.: The role of serum osteoprotegerin and S-100 protein levels in patients with acute ischaemic stroke: determination of stroke subtype, severity and mortality. *J. Int. Med. Res.*, 2011; 39: 780-789
- [36] Wynne F., Drummond F., O'Sullivan K., Daly M., Shanahan F., Molloy M.G., Quane K.A.: Investigation of the genetic influence of the OPG, VDR (Fok1), and COLIA1 Sp1 polymorphisms on BMD in the Irish population. *Calcif. Tissue Int.*, 2002; 71: 26-35
- [37] Ziegler S., Kudlacek S., Luger A., Minar E.: Osteoprotegerin plasma concentration correlate with severity of peripheral artery disease. *Atherosclerosis*, 2005; 182: 175-180

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.