

Migrena a biomarkery chorób układu sercowo-naczyniowego u kobiet

T. Kurth, P.M. Ridker, J.E. Bering

Harvard Medical School, Boston, Stany Zjednoczone
Przedrukowano za zgodą z: *Cephalalgia* 2008; 28: 49–56

STRESZCZENIE

W omawianym badaniu występowanie migreny było skojarzone z niekorzystnym profilem sercowo-naczyniowym. Analizując kohortę 27 626 kobiet w wieku 45 lat lub więcej, dokonano oceny współwystępowania migreny z aurą lub bez aury z podwyższonymi stężeniami cholesterolu całkowitego (TC, *total cholesterol*), cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein cholesterol*) oraz cholesterolu frakcji nie-HDL, apolipoprotein (Apo) A-1 i B100, lipoproteiny A, białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), fibrynogeny, homocysteiny, kreatyniny, międzykomórkowej molekuly adhezji-1 (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule-1*). Ponad 5000 kobiet (5087) w wywiadzie chorobowym wskazało epizody migrenowe. W porównaniu z kobietami bez wywiadu migrenowego u kobiet z migreną stwierdzono wyższe stężenia: TC (iloraz szans [OR, *odds ratio*] 1,09; 95% przedział ufności [CI, *confidence interval*] 1,01–1,18), cholesterolu frakcji nie-HDL (OR 1,14; 95% CI 1,05–1,23), Apo-B100 (OR 1,09; 95% CI 1,01–1,18) i CRP (OR 1,13; 95% CI 1,05–1,22). Wartości powyższych biomarkerów nie różniły się w zależności od występowania aury migrenowej lub częstości napadów migreny. Należy nadmienić, że zależności stwierdzone w badanej dużej kohorcie kobiet miały

charakter istotny statystycznie, ale ilorazy szans różniły się tylko nieznacznie w grupach z migreną i bez migreny.

Polski Przegląd Neurologiczny 2008; 4 (1): 40–47

Słowa kluczowe: choroby układu sercowo-naczyniowego, epidemiologia, migrena, kobiety

Wprowadzenie

Migrena jest często występującym typem bólu głowy. W populacji amerykańskiej dotyczy około 18% kobiet i 6% mężczyzn [1]. Charakteryzuje się silnym, pulsującym, najczęściej jednostronnym bólem głowy, z towarzyszącymi nudnościami, wymiotami, nadwrażliwością na światło i dźwięki. U niektórych osób przed bólem migrenowym występują przemijające doznania określane mianem aury migrenowej. Są to najczęściej mroczki i zygzakowate linie w polu widzenia, rzadziej stronne parestezje czy niedowłady.

Migrena, a w szczególności migrena z aurą (MA, *migraine with aura*), w wielu badaniach obserwacyjnych była kojarzona ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia udaru niedokrwinnego mózgu [2–6], a w ostatnich badaniach wykazano również korelację między MA a występowaniem choroby wieńcowej [7]. W opublikowanych doniesieniach wskazano także związek między migreną i MA a niekorzystnym profilem czynników ryzyka sercowo-naczyniowego [8] — podwyższonymi wartościami czynników krzepnięcia, czynników ważyaktywnych [9–13], homocysteiny, cholesterolu

Adres do korespondencji: Tobiasz Kurth
Brigham and Women's Hospital, Division of Preventive Medicine
900 Commonwealth Avenue East
Boston, MA 02215-1204, USA
tel.: + 1 617 732 8355; faks: + 1 617 731 3843
e-mail: tkurth@rics.bwh.harvard.edu
Copyright © 2008 by Blackwell Publishing Ltd
Blackwell Publishing Ltd nie odpowiada za poprawność tłumaczenia
Polski Przegląd Neurologiczny 2008, tom 4, 1, 40–47
Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp.k.
Tłumaczenie: lek. Kamil Chwojncki
Wydanie polskie: Via Medica

całkowitego (TC, *total cholesterol*), cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein cholesterol*) czy polimorfizmem C677T reduktazy metylenotetrahydrofolianu [13–15]. Mimo powyższych zależności związek migreny i MA z ryzykiem sercowo-naczyniowym w dalszym ciągu wydaje się niejasny.

Celem poniższego opracowania była ocena zależności między występowaniem migreny i MA a tradycyjnymi (TC, cholesterol frakcji HDL, cholesterol frakcji LDL [*low-density lipoprotein cholesterol*], cholesterol frakcji nie-HDL) oraz tak zwanymi nowymi czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (Apo-A1, Apo-B100, fibrynogen, kreatynina, homocysteina, Lp(a), białko C-reaktywne [CRP, *C-reactive protein*], międzykomórkowa molekula adhezji-1 [ICAM-1, *intercellular adhesion molecule-1*]) w dużej grupie wyjściowo zdrowych kobiet w średnim wieku.

Metodologia

Populacja

W publikacji poddano jednorazowej analizie kobiety uczestniczące w wieloletnim, kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu *Women's Health Study* (WHS), którego celem była ocena roli kwasu acetylosalicylowego i witaminy E w prewencji wtórnej chorób układu sercowo-naczyniowego i nowotworów. Szczegółowe założenia, metodologia i wyniki tego badania przedstawiono we wcześniejszych doniesieniach [16–18]. W skrócie: 39 876 amerykańskich kobiet w wieku 45 lat lub więcej, bez wywiadu w kierunku chorób układu sercowo-naczyniowego i nowotworów, poddano randomizacji do 1 z 4 następujących grup przyjmujących: kwas acetylosalicylowy, witaminę E, kwas acetylosalicylowy + witaminę E, placebo. Po uzyskaniu zgody na badanie przeprowadzono wśród nich wywiad za pomocą kwestionariusza dotyczącego czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego oraz stylu życia.

Próbki krwi udało się uzyskać od 28 345 uczestniczek. Z grupy tej wykluczono 719 osób z uwagi na złą jakość uzyskanej surowicy lub brak wywiadu migrenowego. Łącznie zatem oceniono relację między migreną a czynnikami ryzyka chorób układu krążenia u 27 626 osób.

Ocena migreny

Osoby uczestniczące w badaniu wypełniły podstawowy kwestionariusz, zawierający 2 pytania: „Czy kiedykolwiek miała Pani migrenowy ból głowy” i „Czy w ciągu ostatniego roku wystąpił u Pani migrenowy ból głowy?”. Na podstawie tych infor-

macji kobiety podzielono na grupy „bez migreny w wywiadzie” i „z migreną w wywiadzie”. Następnie wprowadzono rozróżnienie na grupę z „aktywną migreną”, do której włączono kobiety, które zgłaszały występowanie migreny w ciągu roku przed wypełnianiem podstawowego kwestionariusza, oraz grupę „z migreną w przeszłości”, do której włączono kobiety zgłaszające występowanie migrenowych bólów głowy, lecz nie w roku poprzedzającym wypełnianie kwestionariusza. Uczestniczkom badania z aktywną migreną zadano dodatkowe pytania na temat ataków migreny, dotyczące między innymi: czasu trwania bólu 4–72 godzin, jednostronnej lokalizacji bólu, pulsowania, utrudniania wykonywania codziennych czynności, nasilania się bólu pod wpływem zwykłej aktywności fizycznej, występowania nudności lub wymiotów, nadwrażliwości na światło i dźwięki. W poprzednich badaniach WHS [7, 9, 20] autorzy wykazali zadowalającą zgodność ze zmodyfikowanymi kryteriami rozpoznania migreny Międzynarodowego Towarzystwa Bólu Głowy (IHS, *International Headache Society*) z 1988 roku [21]. Dowiedli zwłaszcza, że wśród uczestniczek badania WHS, od których pobrano próbki krwi i które zgłaszały aktywną migrenę, 83,5% spełniało wszystkie, poza jednym, zmodyfikowane kryteria IHS (Kod 1.7, zaburzenia migrenowe), a 46,6% spełniało wszystkie zmodyfikowane kryteria IHS rozpoznania migreny (kod 1.1) [7].

Uczestniczki, które zgłaszały aktywną migrenę, zapytano, czy występuje u nich „aura lub inne oznaki, że zbliża się atak migreny”. Dzięki odpowiedziom na to pytanie pacjentki podzielono na grupy z aktywną migreną z aurą oraz z aktywną migreną bez aury. Ponadto kobiety z aktywną migreną zgłaszały częstość ataków (codziennie, co tydzień, co miesiąc, co 2. miesiąc, rzadziej niż 6 razy w roku). Autorzy połączyli kategorie odpowiedzi „codziennie” (n = 16), „co tydzień” (n = 162) i „co miesiąc” (n = 701) w jedną ze względu na małą liczbę pacjentek w tych kategoriach.

Biomarkery chorób układu sercowo-naczyniowego

Próbki surowicy do oznaczenia biomarkerów pobrano do próbek z kwasem etylenodiaminotetraoctowym (EDTA, *ethylenediaminetetraacetic acid*) i przechowywano w temperaturze ciekłego azotu (–170 °C). Analizy wykonano w laboratorium certyfikowanym przez *National Heart, Lung and Blood Institute/Centers for Disease Control and Prevention Lipid Standardization Program*. Do oznaczenia TC oraz cholesterolu frakcji HDL wy-

korzystano reagenty firm Roche Diagnostics i Genzyme. Stężenie cholesterolu frakcji LDL obliczono na podstawie wzoru Friedewalda. Pomiar stężenia Apo-A1 i Apo-B100 wykonano metodą immunoturbidymetryczną (Dia-Sorin, Stillwater, Stany Zjednoczone). Podobną metodą wykonano oznaczenia Lp(a), CRP (Hitachi 917 analyser, Roche Diagnostics, Stany Zjednoczone) i fibrynogenu (Kamiya Biomedical, Seattle, Stany Zjednoczone). Metodą immunoenzymatyczną oznaczono stężenie molekuly ICAM-1 (R&D Systems, Minneapolis, Stany Zjednoczone) oraz homocysteiny (Catch Inc., Seattle, Stany Zjednoczone). Wartość kreatyniny określano na podstawie metody wykorzystującej reakcję Jaffé.

Analiza statystyczna

Średnie wartości poszczególnych biomarkerów porównywano w grupach z migreną i bez migreny za pomocą procedury kowariancji, z uwzględnieniem wieku badanych. Wartości stężeń mieszczące się w zakresie górnych kwintyli traktowano jako podwyższone. Zgodnie z zaleceniami *Department of Health and Human Services for lipid standarization* w określaniu wartości kwintylowych nie brano pod uwagę danych pochodzących od kobiet przyjmujących hormonalną terapię zastępczą [22]. W celu oceny zależności między występowaniem migreny, jej częstością a obecnością wartości biomarkerów z zakresu górnego kwintyla posłużono się analizą regresji logistycznej z oszacowaniem ilorazów szans (OR, *odds ratio*) oraz 95% przedziałów ufności (CI, *confidence intervals*). Utworzone modele regresji logistycznej uwzględniały wiek badanych, zakres wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) (< 25, 25–29,9, ≥ 30 kg/m²), palenie tytoniu (nigdy, w przeszłości, obecnie < 15 papierosów dziennie, obecnie ≥ 15 papierosów dziennie), skurczowe ciśnienie tętnicze w przedziałach co 10 mm Hg, terapię hipotensyjną, aktywność fizyczną (w ogóle, rzadko, < 1 raz/tydz., 1–3 razy w tygodniu, ≥ 4 razy/tydz.), spożycie alkoholu (w ogóle, rzadko, 1–3 razy/mies., 1–6 razy w tygodniu, ≥ 1 razy dziennie), cukrzycę (tak lub nie), menopauzę (tak lub nie), hormonalną terapię zastępczą (nigdy, w przeszłości, obecnie), stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych w przeszłości (tak lub nie), wywiad rodzinny w kierunku zawału serca przed 60. rokiem życia. Wszystkie analizy wykonano przy użyciu pakietu statystycznego SAS System 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, Stany Zjednoczone). Użyte testy statystyczne miały charakter dwustronny. Poziom istotności p poniżej 0,05 był traktowany jako istotny statystycznie.

Tabela 1. Ogólna charakterystyka kobiet-uczestniczek badania *Women's Health Study*

Średnia wieku ± odchylenie standardowe (SD)	54,7 (7,1)
Wskaźnik masy ciała (BMI) ± SD [kg/m ²]	25,9 (5,0)
Dodatni wywiad migrenowy (%)	18,4
Migrena bez napadów bólu >1 roku (%)	29,5
Migrena aktywna (%)	70,5
Z aurą (%)	39,7
Bez aury (%)	60,3
Ból migrenowy < 6 razy w roku	64,8
Ból migrenowy 6–11 razy w roku	10,4
Ból migrenowy ≥ 1 raz w miesiącu	24,8
Nadciśnienie tętnicze (%)	25,1
Cukrzyca (%)	2,4
Palenie tytoniu (%)	11,6
Kobiety po menopauzie (%)	54,2
Hormonalna terapia zastępcza (%)	42,5
Wartości biomarkerów sercowo-naczyniowych w surowicy (średnia ± SD)	
Cholesterol całkowity [mg/dl]	211,8 (41,8)
Cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	124,2 (34,2)
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	53,8 (15,0)
Cholesterol frakcji nie-HDL [mg/dl]	158,0 (41,2)
Apolipoproteina-A1 [mg/dl]	150,9 (25,6)
Apolipoproteina-B100 [mg/dl]	103,8 (27,8)
Lipoproteina (a) [mg/dl]	23,5 (29,1)
Białko C-reaktywne [mg/l]	3,65 (5,70)
Fibrynogen [mg/l]	360,1 (79,3)
ICAM-1 [mg/ml]	354,9 (83,0)
Homocysteina [μmol/l]	11,4 (4,8)
Kreatynina [mg/dl]	0,73 (0,16)

Objaśnienia skrótów w tekście

Środki sponsorskie

W badaniu nie wykorzystywano środków sponsorskich na żadnym etapie jego realizacji.

Wyniki

Charakterystykę grupy 27 626 kobiet pod kątem czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego oraz rozpowszechnienia, częstości i typu migreny przedstawiono w tabeli 1. Średni wiek badanych wyniósł 54,7 ± 7,1 roku, średnia wartość BMI — 25,9 ± 5,0 kg/m². Co najmniej 1 napad migrenowego bólu głowy w życiu stwierdzono u 5087 (18,4%), z czego 3585 (70,5%) deklarowało przynajmniej 1 napad migreny w okresie do roku przed badaniem (tzw. migrena aktywna). W grupie aktywnej migreny aura występowała w 39,7%, z kolei u 64,8% napady bólu występowały 1–5 razy rocznie, u 10,4% — 6–11 razy, u pozostałych co najmniej 1 raz w miesiącu.

Tabela 2. Średnie wartości biomarkerów ryzyka sercowo-naczyniowego w zależności od występowania, częstości i typu migreny, po standaryzacji wieku w badaniu *Women's Health Study*

	Kobiety bez migreny	Kobiety z migreną	p	Migrena aktywna z aurą	Migrena aktywna bez aury	Migrena bez bólu w okresie ostatniego roku	p
Liczebność badanej grupy	22 539	5087		1422	2163	1502	
Cholesterol całkowity [mg/dl]	213,9	216,1	0,001	215,9	215,2	217,3	0,004
Cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	126,0	127,5	0,005	126,8	126,8	129,2	0,004
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	53,8	52,9	< 0,001	53,1	53,1	52,5	0,001
Cholesterol nie-HDL [mg/dl]	160,1	163,1	< 0,001	162,9	162,1	164,8	< 0,001
Apolipoproteina-A1 [mg/dl]	151,1	150,9	0,57	152,1	150,7	150,1	0,16
Apolipoproteina-B100 [mg/dl]	105,4	107,5	< 0,001	107,8	106,5	108,5	< 0,001
Lipoproteina (a) [mg/dl]	23,9	23,8	0,81	24,5	23,7	23,5	0,79
Białko C-reaktywne [mg/l]	3,66	3,97	< 0,001	3,86	4,08	3,91	0,003
Fibrynogen [mg/l]	367,6	365,7	0,13	363,9	365,6	367,5	0,28
ICAM-1 [mg/ml]	358,2	361,0	0,03	359,5	359,3	364,6	0,03
Homocysteina [μ mol/l]	11,6	11,6	0,64	11,5	11,5	11,8	0,33
Kreatynina [mg/dl]	0,73	0,73	0,78	0,73	0,73	0,73	0,87

Objaśnienia skrótów w tekście

W tabeli 2 przedstawiono średnie wartości markerów sercowo-naczyniowych według typu migreny z uwzględnieniem wieku badanej grupy (analiza kowariancji). U kobiet z jakimkolwiek bólem migrenowym w wywiadzie stwierdzono statystycznie istotnie wyższe średnie stężenia TC, cholesterolu frakcji LDL, cholesterolu frakcji nie-HDL, Apo-B100, CRP i ICAM-1 oraz niższe stężenia cholesterolu frakcji HDL. Należy jednak zauważyć, że różnice w średnich wartościach analizowanych biomarkerów różniły się tylko nieznacznie w stosunku do populacji kobiet bez migreny w wywiadzie. Przykładowo: różnica dla średnich wartości CRP wyniosła tylko 0,31 mg/l, dla cholesterolu frakcji nie-HDL 3 mg/dl. Analiza biomarkerów w 3 grupach kobiet z migreną (grupa 1. — migrena aktywna bez aury; grupa 2. — migrena aktywna z aurą; grupa 3. — migrena w wywiadzie, ale bez dolegliwości w ciągu ostatniego roku) wykazała pewne statystycznie istotne, aczkolwiek dyskretne różnice w średnich wartościach TC, cholesterolu frakcji LDL, cholesterolu frakcji HDL, cholesterolu frakcji nie-HDL, Apo-B100, CRP i ICAM-1. Najbardziej niekorzystny profil biomarkerów występował u kobiet z grupy 3., z wyjątkiem CRP, które przyjmowało najwyższe wartości w grupie 2. Wobec niewielkich różnic trudno wnioskować na temat możliwego znaczenia klinicznego uzyskanych rezultatów.

W tabeli 3 przedstawiono uzyskane za pomocą regresji logistycznej wartości OR i 95-procentowych CI dla wartości biomarkerów sercowo-naczyniowych w trzech grupach kobiet z migreną w porównaniu z badanymi bez migreny w wywiadzie. Porównując wszystkie kobiety z migreną z kobietami bez migreny, stwierdzono istotne statystycznie wartości OR (95% CI) dla podwyższonych stężeń: TC (OR 1,09; 95% CI 1,01–1,18), cholesterolu frakcji nie-HDL (OR 1,14; 95% CI 1,05–1,23), Apo-B100 (OR 1,09; 95% CI 1,01–1,18) i CRP (OR 1,13; 95% CI 1,05–1,22). Istotne statystycznie wartości OR w porównaniu osób z migreną w wywiadzie, bez dolegliwości w okresie ostatniego roku (grupa 3.) z badanymi bez wywiadu migrenowego znajdowały się w przedziale od 1,13; 95% CI 1,00–1,29 (dla CRP) do 1,24; 95% CI 1,09–1,41 (cholesterolu frakcji nie-HDL).

Nie znaleziono istotnych zależności korespondujących z częstością napadów migrenowych (tab. 4). Podsumowując rezultaty przedstawione w tabeli 3, najwyższe wartości OR wśród kobiet z migreną w wywiadzie (z wyłączeniem migreny aktywnej) dotyczyły cholesterolu frakcji LDL i cholesterolu frakcji nie-HDL. Białko C-reaktywne charakteryzował najwyższy OR w grupie kobiet z migreną aktywną, o częstości manifestacji objawów raz na miesiąc lub częściej. Zależności te miały charakter

Tabela 3. Wartości ilorazów szans (OR)* w analizie wielokrotnej regresji logistycznej dla podwyższonych wartości biomarkerów sercowo-naczyniowych w zależności od występowania, częstości i typu migreny

	Kobiety bez migreny	Kobiety z migreną	p	Migrena aktywna z aurą	Migrena aktywna bez aury	Migrena bez bólu w okresie ostatniego roku	p**
Liczebność badanej grupy	22 539	5087		1422	2163	1502	
Cholesterol całkowity [mg/dl]	1,00	1,09 (1,01–1,18)	0,02	1,05 (0,92–1,20)	1,04 (0,93–1,16)	1,21 (1,06–1,37)	0,03
Cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	1,00	1,07 (0,99–1,16)	0,10	1,03 (0,89–1,19)	0,98 (0,87–1,11)	1,23 (1,08–1,41)	0,018
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	1,00	0,95 (0,88–1,03)	0,19	0,93 (0,82–1,06)	1,01 (0,91–1,13)	0,88 (0,78–1,01)	0,20
Cholesterol nie-HDL [mg/dl]	1,00	1,14 (1,05–1,23)	0,002	1,14 (0,99–1,31)	1,06 (0,94–1,19)	1,24 (1,09–1,41)	0,004
Apolipoproteina-A1 [mg/dl]	1,00	0,94 (0,88–1,01)	0,10	1,01 (0,89–1,14)	0,95 (0,86–1,06)	0,87 (0,77–0,98)	0,12
Apolipoproteina-B100 [mg/dl]	1,00	1,09 (1,01–1,18)	0,03	1,11 (0,97–1,28)	1,00 (0,89–1,12)	1,20 (1,05–1,36)	0,023
Lipoproteina (a) [mg/dl]	1,00	1,02 (0,94–1,10)	0,68	1,04 (0,91–1,20)	1,00 (0,89–1,12)	1,02 (0,89–1,16)	0,93
Białko C-reaktywne [mg/l]	1,00	1,13 (1,05–1,22)	0,002	1,10 (0,97–1,26)	1,14 (1,02–1,27)	1,13 (1,00–1,29)	0,018
Fibrynogen [mg/l]	1,00	0,93 (0,85–1,01)	0,10	0,93 (0,79–1,09)	0,96 (0,84–1,09)	0,89 (0,77–1,03)	0,35
ICAM-1 [mg/ml]	1,00	1,05 (0,96–1,14)	0,26	1,10 (0,95–1,28)	1,05 (0,93–1,19)	1,01 (0,88–1,16)	0,58
Homocysteina [μ mol/l]	1,00	0,97 (0,89–1,05)	0,43	0,94 (0,81–1,09)	0,92 (0,81–1,04)	1,06 (0,93–1,21)	0,35
Kreatynina [mg/dl]	1,00	1,04 (0,96–1,12)	0,31	1,08 (0,95–1,23)	1,04 (0,93–1,17)	1,00 (0,88–1,14)	0,64

*W modelu regresji logistycznej jako zmienne niezależne uwzględniono: wiek, BMI, palenie tytoniu, spożywanie alkoholu, skurczowe ciśnienie tętnicze, leczenie hipotensyjne, aktywność fizyczną, cukrzycę, menopauzę, hormonalną terapię zastępczą, przyjmowanie środków antykoncepcyjnych w przeszłości, wywiad rodzinny w kierunku zawału serca przed 60. rokiem życia. Jako podwyższoną traktowano wartość danego biomarkera sercowo-naczyniowego znajdującą się powyżej wartości górnego kwintyla. Z analizy kwintylowej wyłączono kobiety przyjmujące hormonalną terapię zastępczą. Wartości górnego kwintyla dla poszczególnych biomarkerów przedstawiały się następująco: cholesterol całkowity — 242,0 mg/dl, cholesterol frakcji LDL — 154,0 mg/dl, cholesterol frakcji HDL — 61,6 mg/dl, cholesterol frakcji nie-HDL — 191,1 mg/dl, Apo-A-1 — 159,9 mg/dl, Apo-B100 — 126,3 mg/dl, lipoproteina (a) — 45,3 mg/dl, CRP — 4,2 mg/l, fibrynogen — 427,6 mg/dl, ICAM-1 — 411,5 ng/ml, homocysteina — 14,0 mmol/l, kreatynina — 0,83 mg/dl; **poziom istotności testu χ^2 (3 stopnie swobody); objaśnienia skrótów w tekście

Tabela 4. Wartości ilorazów szans (OR)* w analizie wielokrotnej regresji logistycznej dla podwyższonych wartości biomarkerów sercowo-naczyniowych w zależności od częstości występowania napadów migrenowych

	Kobiety bez migreny	Migrena bez bólu w okresie ostatniego roku	Ból migrenowy rzadziej niż 6 razy w roku	Ból migrenowy 6–11 razy w roku	Ból migrenowy raz w mies. lub częściej	p**
Liczebność badanej grupy	22 539	1502	2295	370	879	
Cholesterol całkowity [mg/dl]	1,00	1,21 (1,06–1,37)	1,06 (0,95–1,18)	1,05 (0,80–1,36)	1,00 (0,84–1,20)	0,054
Cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	1,00	1,23 (1,08–1,41)	1,04 (0,93–1,17)	0,98 (0,74–1,31)	0,88 (0,72–1,07)	0,016
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	1,00	0,88 (0,78–1,01)	0,97 (0,87–1,07)	1,03 (0,81–1,32)	1,01 (0,86–1,19)	0,41
Cholesterol frakcji nie-HDL [mg/dl]	1,00	1,24 (1,09–1,41)	1,09 (0,98–1,22)	1,13 (0,86–1,49)	1,05 (0,87–1,26)	0,013
Apolipoproteina-A1 [mg/dl]	1,00	0,87 (0,77–0,98)	0,94 (0,85–1,04)	0,96 (0,76–1,22)	1,09 (0,93–1,27)	0,10
Apolipoproteina-B100 [mg/dl]	1,00	1,20 (1,05–1,36)	1,06 (0,95–1,19)	1,08 (0,83–1,42)	0,95 (0,79–1,15)	0,061
Lipoproteina (a) [mg/dl]	1,00	1,02 (0,89–1,16)	1,02 (0,91–1,13)	1,14 (0,89–1,47)	0,96 (0,81–1,15)	0,85
Białko C-reaktywne [mg/l]	1,00	1,13 (1,00–1,29)	1,11 (1,00–1,23)	1,13 (0,88–1,45)	1,16 (0,98–1,37)	0,046
Fibrynogen [mg/l]	1,00	0,89 (0,77–1,03)	0,99 (0,87–1,12)	0,92 (0,67–1,26)	0,83 (0,67–1,03)	0,27
ICAM-1 [mg/ml]	1,00	1,01 (0,88–1,16)	1,12 (0,99–1,26)	0,95 (0,70–1,29)	0,97 (0,80–1,19)	0,45
Homocysteina [μ mol/l]	1,00	1,06 (0,93–1,21)	0,95 (0,85–1,07)	0,72 (0,52–0,98)	0,96 (0,80–1,16)	0,21
Kreatynina [mg/dl]	1,00	1,00 (0,88–1,14)	1,07 (0,96–1,19)	1,09 (0,84–1,41)	1,03 (0,87–1,23)	0,72

*W modelu regresji logistycznej jako zmienne niezależne uwzględniono: wiek, BMI, palenie tytoniu, spożywanie alkoholu, skurczowe ciśnienie tętnicze, leczenie hipotensyjne, aktywność fizyczną, cukrzycę, menopauzę, hormonalną terapię zastępczą, przyjmowanie środków antykoncepcyjnych w przeszłości, wywiad rodzinny w kierunku zawału serca przed 60. rokiem życia. Jako podwyższoną traktowano wartość danego biomarkera sercowo-naczyniowego znajdującą się powyżej wartości górnego kwintyla. Z analizy kwintylowej wyłączono kobiety przyjmujące hormonalną terapię zastępczą. Wartości górnego kwintyla dla poszczególnych biomarkerów przedstawiały się następująco: cholesterol całkowity — 242,0 mg/dl, cholesterol frakcji LDL — 154,0 mg/dl, cholesterol frakcji HDL — 61,6 mg/dl, cholesterol frakcji nie-HDL — 191,1 mg/dl, Apo-A-1 — 159,9 mg/dl, Apo-B100 — 126,3 mg/dl, lipoproteina (a) — 45,3 mg/dl, CRP — 4,2 mg/l, fibrynogen — 427,6 mg/dl, ICAM-1 — 411,5 ng/ml, homocysteina — 14,0 mmol/l, kreatynina — 0,83 mg/dl; **poziom istotności testu χ^2 (4 stopnie swobody); objaśnienia skrótów w tekście

dyskretny, wymagający dalszych badań nad możliwymi potencjalnymi związkami.

Dyskusja

W badaniu WHS obejmującym liczną grupę wyjściowo zdrowych kobiet w średnim wieku stwierdzono pewne istotne statystycznie, ale bardzo dyskretne zależności między występowaniem, typem i częstością migreny a wartościami markerów podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego. W modelu wieloczynnikowym, uwzględniającym większość klasycznych i tak zwanych nowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego stwierdzono istotnie wyższe wartości ilorazów szans dla podwyższonych stężeń TC, cholesterolu frakcji nie-HDL, Apo-B100 i CRP w całej grupie kobiet z migreną w wywiadzie. Dla powyższych markerów OR znajdował się w przedziale od 1,09 dla TC do 1,14 dla cholesterolu frakcji nie-HDL (tab. 3). Biorąc pod uwagę typ migreny, najbardziej niekorzystny profil sercowo-naczyniowy zaobserwowano w grupie kobiet z migreną, bez objawów w okresie ostatniego roku od początku badania. Nie wykazano związku między częstością napadów migrenowych a wartością biomarkerów.

Uzyskane w badaniu WHS rezultaty nie przedstawiają wystarczająco pewnych zależności między wartościami markerów sercowo-naczyniowych a występowaniem, typem i częstością migreny, nie mogą zatem tłumaczyć obserwowanego wcześniej w badaniu prospektywnego związku między występowaniem migreny a ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego [7]. Wcześniejsze obserwacje z badania WHS sugerowały około 2-krotnie wyższe globalne ryzyko chorób układu krążenia (włączając zawał serca, udar niedokrwienny mózgu, chorobę wieńcową, zabieg na naczyniach wieńcowych oraz śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych) u osób z migreną z aurą w wywiadzie. Ryzyko to nie wzrastało w przypadku migreny bez aury [7].

Związek migreny ze stężeniem cholesterolu był przedmiotem wcześniejszych badań, między innymi holenderskiego badania *Genetic Epidemiology of Migraine* (GEM). Stwierdzono podwyższone wartości TC u osób z migreną z aurą w porównaniu z badanymi bez migreny (dla TC \geq 240 mg/dl OR 1,43; 95% CI 1,0–2,1; dla ilorazu TC/cholesterol frakcji HDL $>$ 5 OR 1,64; 95% CI 1,1–2,4; dla cholesterolu frakcji HDL $<$ 40 mg/dl OR 1,19; 95% CI 0,8–1,8). W badaniu WHS występowanie migreny z aurą nie wiązało się istotnie z ryzykiem wystąpienia podwyższonego stę-

żenia TC (OR 1,05; 95% CI 0,92–1,2). Metodologia obu badań, a w szczególności stosowanie innych kryteriów rozpoznawania zaburzeń migrenowych, mogły mieć istotny wpływ na obserwowane różnice.

Dane z piśmiennictwa sugerują związek między nasileniem procesów zapalnych a występowaniem migreny [23]. W kontekście tym nie analizowano jednak dotychczas zależności między migreną a stężeniem CRP — markera stanu zapalnego i czynnika ryzyka chorób naczyniowych [24]. W dotychczas przeprowadzonym na niewielkiej liczbie pacjentów jednym badaniu wykazano, że stężenie CRP poniżej 3 mg/l występowało u 43% pacjentów z migreną. W badaniu WHS odsetek kobiet z migreną i CRP wynoszącym mniej niż 3 mg/dl różnił się nieznacznie w stosunku do kobiet bez migreny (39,8% vs. 36,4%). Dla proporcji nie miało znaczenia występowanie aury migrenowej.

Stężenie fibrynogenu w zależności od występowania migreny przeanalizowano dotychczas w 1 badaniu, obejmującym 17 pacjentów z migreną bez aury oraz 11-osobową grupę kontrolną [26]. Stwierdzono niższe stężenie fibrynogenu w grupie z migreną. W badaniu WHS również obserwowano niższe wartości fibrynogenu w grupie pacjentów z migreną, jednak wydaje się, że stwierdzona różnica 3,5 mg/dl między grupami z migreną i bez migreny nie ma znaczenia biologicznego. W badaniu WHS nie stwierdzono zależności między występowaniem migreny a ekspresją molekuly adhezji ICAM-1, choć nieliczne doniesienia z piśmiennictwa wskazują na możliwy spadek koncentracji ICAM-1 w przebiegu eksperymentalnie indukowanych bólów migrenowych [27].

W pewnych doniesieniach naukowych sugeruje się możliwy związek występowania migreny, a w szczególności migreny z aurą, z polimorfizmem C677T genu reduktazy metylenotetrahydrofolianu, a co za tym idzie — z podwyższonym stężeniem homocysteiny [13–15, 28]. Rezultaty badania GEM wykazały zależność tego typu jedynie w podgrupie T/T homozygot płci męskiej [13]. W badaniu WHS nie wykazano związku między migreną a stężeniem homocysteiny.

Women's Health Study jest pierwszym badaniem, w którym analizowano zależności między migreną a wartościami kreatyniny, Apo-B100 i Lp(a). Z kolei nie badano w nim potencjalnego oddziaływania migreny na koncentrację markerów, takich jak: czynnik von Willebranda [30], czynnik V [10], protrombina [9], serotonina [11] oraz endotelina [31].

Badanie WHS ma wiele mocnych punktów: duża populacja, wystandaryzowana diagnostyka migreny, pomiar szerokiej gamy nowych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Badanie ma także pewne ograniczenia. Należy do nich chociażby rozpoznawanie migreny na podstawie ankiet, choć trzeba stwierdzić, że w diagnostyce ankietowej uzyskano wysoką zgodność ze zmodyfikowanymi kryteriami migrenowymi według IHS [7, 19–21]. Po drugie, definicja aury migrenowej w badaniu była dość szeroka. Mimo to częstość migreny z aurą nie różniła się zasadniczo od obserwowanej w innych badaniach [32, 33]. Ograniczenia te można oczywiście traktować jako potencjalnie odpowiedzialne za niedoszacowanie zależności między występowaniem migreny a wartościami markerów biochemicznych ryzyka sercowo-naczyniowego w badaniu WHS, jednak nie ma co do tego pewności. To, że wywiad migrenowy oraz oznaczenie wartości biomarkerów wykonano tylko raz, nie pozwala jednoznacznie stwierdzić, czy wartości parametrów biochemicznych wynikały z obecności migreny, czy też może było odwrotnie. Nie bez wpływu na analizy pozostaje na pewno sposób definiowania wartości biomarkerów jako podwyższonych (górną kwintyl). Zdecydowaną większość uczestników badania stanowiły kobiety rasy białej, co nie upoważnia do uogólniania uzyskanych rezultatów na całą populację kobiet amerykańskich.

Podsumowując, w badaniu WHS obserwowano istotne statystycznie, aczkolwiek bardzo dyskretne zależności między występowaniem migreny a podwyższonymi wartościami TC, cholesterolu frakcji nie-HDL, Apo-B100 i CRP. Najbardziej niekorzystny profil biomarkerów podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego charakteryzował kobiety z migreną bez napadów bólu w okresie ostatniego roku przed badaniem. Nie wykazano zależności wartości biomarkerów od częstości bólów migrenowych.

Podziękowania

Badanie finansowano z grantów HL-43851 i CA-47988, uzyskanych od amerykańskich towarzystw naukowych: *National Heart, Lung and Blood Institute* i *National Cancer Institute*. Badania nad migreną były finansowane przez *Donald W. Reynolds Foundation*, *Leducq Foundation* i *Doris Duke Charitable Foundation*. Autorzy wyrażają wdzięczność wszystkim uczestniczącym w badaniu kobietom oraz całemu zespołowi badaczy.

PIŚMIENNICTWO

1. Lipton R.B., Bigal M.E. The epidemiology of migraine. *Am. J. Med.* 2005; 118 (supl. 1): 3S–10S.
2. Etmann M., Takkouche B., Isorna F.C., Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2005; 330: 63–65.
3. Kruit M.C., van Buchem M.A., Hofman P.A. i wsp. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004; 291: 427–434.
4. Kruit M.C., Launer L.J., Ferrari M.D., van Buchem M.A. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. *Brain* 2005; 128: 2068–2077.
5. Kurth T., Slomke M.A., Kase C.S. i wsp. Migraine, headache, and the risk of stroke in women: a prospective study. *Neurology* 2005; 64: 1020–1026.
6. Stang P.E., Carson A.P., Rose K.M., Mo J., Ephross S.A., Shahar E., Szklo M. Headache, cerebrovascular symptoms, and stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Neurology* 2005; 64: 1573–1577.
7. Kurth T., Gaziano J.M., Cook N.R., Logroscino G., Diener H.C., Buring J.E. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA* 2006; 296: 283–291.
8. Scher A.I., Terwindt G.M., Picavet H.S., Verschuren W.M., Ferrari M.D., Launer L.J. Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study. *Neurology* 2005; 64: 614–620.
9. Hering-Hanit R., Friedman Z., Schlesinger I., Ellis M. Evidence for activation of the coagulation system in migraine with aura. *Cephalalgia* 2001; 21: 137–139.
10. Soriani S., Borgna-Pignatti C., Trabetti E., Casartelli A., Montagna P., Pignatti P.F. Frequency of factor V Leiden in juvenile migraine with aura. *Headache* 1998; 38: 779–781.
11. Ferrari M.D., Odink J., Tapparelli C., Van Kempen G.M., Pennings E.J., Bruyn G.W. Serotonin metabolism in migraine. *Neurology* 1989; 39: 1239–1242.
12. Lea R.A., Ovcarić M., Sundholm J., Macmillan J., Griffiths L.R. Genetic variants of angiotensin converting enzyme and methylenetetrahydrofolate reductase may act in combination to increase migraine susceptibility. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2005; 136: 112–117.
13. Scher A.I., Terwindt G.M., Verschuren W.M. i wsp. Migraine and MTHFR C677T genotype in a population-based sample. *Ann. Neurol.* 2006; 59: 372–375.
14. Kowa H., Yasui K., Takeshima T., Urakami K., Sakai F., Nakashima K. The homozygous C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for migraine. *Am. J. Med. Genet.* 2000; 96: 762–764.
15. Lea R.A., Ovcarić M., Sundholm J., MacMillan J., Griffiths L.R. The methylenetetrahydrofolate reductase gene variant C677T influences susceptibility to migraine with aura. *BMC Med.* 2004; 2: 3.
16. Rexrode K.M., Lee I.M., Cook N.R., Hennekens C.H., Buring J.E. Baseline characteristics of participants in the Women's Health Study. *J. Womens Health Gen. Based Med.* 2000; 9: 19–27.
17. Ridker P.M., Cook N.R., Lee I.M. i wsp. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1293–1304.
18. Lee I.M., Cook N.R., Gaziano J.M. i wsp. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 56–65.
19. Bensenor I.M., Cook N.R., Lee I.M., Chown M.J., Hennekens C.H., Buring J.E. Low-dose aspirin for migraine prophylaxis in women. *Cephalalgia* 2001; 21: 175–183.
20. Cook N.R., Bensenor I.M., Lotufo P.A. i wsp. Migraine and coronary heart disease in women and men. *Headache* 2002; 42: 715–727.
21. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8: 1–96.
22. Hanline A., Karon J., Lippel K. Manual of laboratory operations. Lipid research clinics program and lipid and lipoprotein analysis, 2nd edn. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, 1982.
23. Waeber C., Moskowitz M.A. Migraine as an inflammatory disorder. *Neurology* 2005; 64: S9–15.
24. Ridker P.M., Rifai N., Rose L., Buring J.E., Cook N.R. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1557–1565.
25. Welch K.M., Brandes A.W., Salerno L., Brandes J.L. C-reactive protein may be increased in migraine patients who present with complex clinical features. *Headache* 2006; 46: 197–199.

26. Bianchi A., Pitari G., Amenta V. i wsp. Endothelial, haemostatic and haemorheological modifications in migraineurs. *Artery* 1996; 22: 93–100.
27. Martelletti P., Stirparo G., Morrone S., Rinaldi C., Giacobozzo M. Inhibition of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), soluble ICAM-1 and interleukin-4 by nitric oxide expression in migraine patients. *J. Mol. Med.* 1997; 75: 448–453.
28. de Bree A., Verschuren W.M., Bjorke-Monsen A.L. i wsp. Effect of the methylenetetrahydrofolate reductase 677C→T mutation on the relations among folate intake and plasma folate and homocysteine concentrations in a general population sample. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003; 77: 687–693.
29. Hering-Hanit R., Gadoth N., Yavetz A., Gavendo S., Sela B. Is blood homocysteine elevated in migraine? *Headache* 2001; 41: 779–781.
30. Tietjen G.E., Al-Qasbi M.M., Athanas K., Dafer R.M., Khuder S.A. Increased von Willebrand factor in migraine. *Neurology* 2001; 57: 334–336.
31. Gallai V., Sarchielli P., Firenze C. i wsp. Endothelin 1 in migraine and tension-type headache. *Acta Neurol. Scand.* 1994; 89: 47–55.
32. Lipton R.B., Stewart W.F., Diamond S., Diamond M.L., Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001; 41: 646–657.
33. Launer L.J., Terwindt G.M., Ferrari M.D. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study. *Neurology* 1999; 53: 537–542.