

KOVÁCS ANDREA DR.¹, STAALS JULIE DR.², ROUHL ROB DR.², KNOTTNERUS IRIS DR.², BOREAS ANITA DR.², VAN OOSTENBRUGGE ROBERT DR.², LIMBURG MARTIEN DR.², LODDER JAN DR.², BEREZKI DÁNIEL DR.¹, A LACSTREC PROJEKT RÉSZTVEVŐI

¹Debreceni Egyetem OEC, Neurológiai Klinika, Debrecen

²Department of Neurology, Academisch Ziekenhuis Maastricht

METABOLIKUS TÉNYEZŐK SZEREPE A LACUNARIS AGYINFARKTUSOK KIALAKULÁSÁBAN

A STROKE-ESETEK NEGYEDÉT LACUNARIS INFARKTUS OKOZZA. KIALAKULÁSUKHOZ AZ AGYI KISEREK (40-800 μm ÁTMÉRŐJŰ EREK) KÁROSODÁSA, OKKLÚZIÓJA VEZET, AMELYNEK FOLYAMATA NEM TELJESEN TISZTÁZOTT. A HIPERTÓNIA MELLETT SZEREPET TULAJDONÍTNANAK METABOLIKUS TÉNYEZŐKNEK, MINT A DIABETES MELLITUSNAK, HYPERINSULINAEMIÁNAK, HYPERLIPIDAEMIÁNAK AZON BELÜL IS A MEGNÖVEKEDETT LDL-3 SZUBFRAKCIÓNAK, ILLETVE LIPOPROTEIN (A)-NAK. FELTÉTELEZIK, HOGY A HYPERHOMOCYSTEINAEMIA ENDOTHELSEJT-KÁROSODÁSHOZ, CSÖKKENT NITROGÉN-MONOXID-SZINTÉZISHEZ, FOKOZOTT TROMBOGÉN AKTIVITÁSHOZ VEZET. SZOROS ÖSSZEFÜGGÉST TALÁLTAK A SZÉRUM EMELKEDETT HOMOCISZTEINSZINTJE ÉS A LACUNARIS INFARKTUSOK KÖZÖTT. EMELKEDETT KARDIOVASZKULÁRIS ÉS STROKE-RIZIKÓT TALÁLTAK TOVÁBBÁ METABOLIKUS SZINDRÓMÁBAN ÉS HYPERURIKAEMIÁBAN DE A LACUNARIS INFARKTUSVALÓ ÖSSZEFÜGGÉSŰK NEM EGYÉRTELMŰ.

Kulcsszavak: lacunaris stroke, diabetes mellitus, hyperlipidaemia, hyperhomocysteinaemia, hyperuricaemia

ROLE OF METABOLIC FACTORS IN LACUNAR INFARCT. APPROXIMATELY ONE-FOURTH OF ALL STROKE CASES ARE CAUSED BY LACUNAR INFARCTS. THE LESION AND OCCLUSION OF CEREBRAL VESSELS IN THE DIAMETER RANGE OF 40-800 μm RESULT IN SUCH INFARCTS, WHICH ARE ISCHEMIC CEREBRAL LESIONS LESS THAN 15 MM IN DIAMETER. THE PATHOPHYSIOLOGY OF THESE LESIONS HAS NOT BEEN FULLY ELUCIDATED. AMONG OTHER FACTORS LIKE HYPERTENSION, ROLE HAS BEEN ATTRIBUTED TO METABOLIC DISORDERS E.G. DIABETES MELLITUS, HYPERINSULINAEMIA, AND HYPERLIPIDAEMIA (ESPECIALLY HIGH LEVELS OF THE LDL-3 SUBFRACTION AND LIPOPROTEIN (A)). HYPERHOMOCYSTEINAEMIA RESULTS IN ENDOTHELIAL DAMAGE, DECREASED NITROGEN-MONOXIDE (NO) SYNTHESIS, AND INCREASED THROMBOGENIC ACTIVITY. STRONG CORRELATION WAS FOUND BETWEEN HIGH HOMOCYSTEIN LEVELS AND LACUNAR INFARCTS. INCREASED CARDIOVASCULAR AND STROKE RISK WAS FOUND IN METABOLIC SYNDROME AND IN HYPERURICAEMIA, BUT THEIR RELATIONSHIP TO LACUNAR INFARCTS NEEDS FURTHER STUDIES.

Keywords: lacunar stroke, diabetes mellitus, hyperlipidaemia, hyperhomocysteinaemia, hyperuricaemia

A cerebrovaszkuláris betegségek világszerte népbetegségnek tartathatóak. Magyarországon évente mintegy 50 ezer ember kerül kórházba stroke miatt (1). A stroke oka az esetek kb. 15%-ában vérzés, míg 85%-ában iszkémiás károsodás. Az utóbbiak közül az 1-15 mm átmérőjű, iszkémiás

eredetű elváltozásokat nevezzük lacunaris infarktuskoknak.

Lacunaris infarktuskok az iszkémiás stroke-ok hozzávetőleg egynegyedét okozzák a nyugati országokban (2), míg Japánban ez az arány nagyobb, eléri a 30-40%-ot is (3). Más vizsgálatok (Northern Manhattan Stroke

Study) adatai szerint az Egyesült Államokban élő afro-amerikai populáció körében a lacunaris infarktus gyakorisága 31%, közel kétszerese az amerikai kaukázusi populáció adataihoz (17%) viszonyítva (4). Az ARIC-vizsgálatban a feketéknek háromszoros kockázata volt lacunaris stroke ki-

alakulására, mint a fehéreknek, miközben nem volt különbség közöttük a nem lacunaris és a kardioembóliás stroke-ok kockázatában (5). Nem találtak szignifikáns különbséget a lacunaris infarktuskok gyakoriságban a nemek tekintetében, míg az életkor előrehaladásával incidenciájuk fokozódik (6).

Lacunaris infarktuskok kialakulásához az agyi kis perforáló artériák, arteriolák károsodása vezet. Leggyakrabban a periventricularis régióban alakulnak ki, a gyakoriság sorrendjében a basalis ganglionokban, a capsula internában, a thalamusban, a corona radiatában és a ponsban. Kialakulásukban a legfontosabb szerepet a hipertónia okozta kisérbetegségnek tulajdonítják, a hipertónia mellett azonban egyéb tényezők kóroki szerepét is igazolták. Az esetek egy részében a lacunaris léziók nem okoznak a rutin fizikális vizsgálat során kimutatható gócjelet, míg máskor akut stroke tünetei jelentkeznek kialakulásukkor. Ilyenkor a lacunaris agyinfarktuskok jellegzetes tünetegyütteseket okozhatnak (7, 8). Ezek közül az 5 leggyakoribb

- ➔ a tisztán mozgató tünetekkel (hemiparesissel) járó stroke („pure motor stroke”);
- ➔ a kizárólag féloldali érzésvárossal járó stroke („pure sensory stroke”);
- ➔ a mind szenzoros mind mozgató tünetekkel járó de kortikális funkciózavar és látótérzavar nélküli forma („sensorimotor stroke”);
- ➔ az ataxiás hemiparesis („ataxic hemiparesis”) és
- ➔ a dysarthria-ügyetlen kéz („dysarthria-clumsy hand”) szindróma (9–13).

Fisher és mtsai vizsgálatai szerint a szimptomás lacunaris infarktuskok méretét 200-800 μm átmérőjű perforáló artériák okklúziója révén alakulnak ki. Az okklúzióhoz általában atherosclerotikus plakk vezet thrombussal vagy a nélkül. Az aszimptomás lacunák létrejöttében az előzőeknél kisebb, 40-200 μm átmérőjű artériák falának fibrinoid nekrozisa, majd következményes kollagén rost és hyalin depozitumok lerakódása játszik szerepet. Ez a folyamat a lipohyalinosis, amelyet arterioloszklerózisnak is neveznek (9–13).

Az agyi kiserek károsodása cerebrális vérátáramlás csökkenéshez, az agyi

autoreguláció és vér-agy gát károsodásához vezet (14). Holland kutatók 1991-ben vetették fel patológiailag elkülöníthető két különböző formájú agyi kisérbetegség létezését (1. ábra):

- ➔ microatheromatosis révén kialakuló szoliter, szimptomás, neurológiai góctünetekkel járó lacunaris infarktuskok,
- ➔ arterioloszklerózis talaján létrejövő többszörös, aszimptomás, pontosabban neurológiai góctüneteket nem képző lacunaris infarktuskok, amelyeket gyakran kísér a periventricularis fehérállomány képalakító-eljárásokkal észlelhető elváltozása, az ún. leukoaraiosis (15, 16).

Multiplex lacunaris infarktussal gyakran találkozhatunk koponya CT- vagy MRI-vizsgálatok alkalmával olyan betegekben, akiknek nincsenek fokális neurológiai tüneteik. Kialakulásuk patomechanizmusa teljes egészében nem ismert, a betegség mortalitása alacsony, ez gátat szab a boncoláson alapuló vizsgálatok elvégzésének. Az utóbbi két évtizedben intenzív klinikai kutatások folynak a lacunaris infarktuskok hátterében álló molekuláris és biokémiai mechanizmusok feltárására, a kiváltásukban szerepet játszó rizikófaktorok pontosabb megismerésére és a lehetséges prevencióstratégiák kidolgozására.

Számos tényezőt hoztak összefüggésbe az agyi kisérbetegségek kialakulásával:

- ➔ a hipertóniát,
- ➔ a diabetes mellitust,
- ➔ a hyperinsulinaemiát,
- ➔ a hyperlipidaemiát,

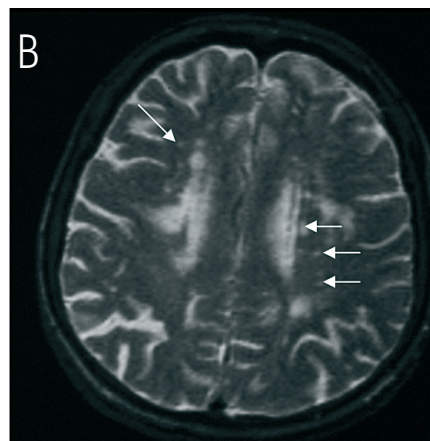
- ➔ a hyperhomocysteinaemiát,
- ➔ a pitvarfibrillációt,
- ➔ a dohányzást,
- ➔ az alkoholfogyasztást,
- ➔ obesitát,
- ➔ genetikai, valamint gyulladásos faktorokat is.

Jelen összefoglalónkban a szóba jövő leggyakoribb metabolikus tényezőket foglaljuk össze.

DIABETES MELLITUS ÉS HYPERINSULINAEMIA

A lacunaris infarktuskos betegek 2-37%-a diabeteszes (17). Régióta ismert, hogy a diabetesz mind a kardio- mind az iszkémiás cerebrovaszkuláris betegségek fontos rizikófaktorai. A cukorbetegség egy-két évtizedes fennállást követően – függetlenül attól, hogy milyen életkorban kezdődött – macro- és microangiopathiát hoz létre. Az érfal basalis membránja megvastagodik, benne koncentrikusan rétegzett, főleg IV. típusú kollagén rostokból felépülő, hyalinszerű mátrix alakul ki. Az ily módon károsodott érfal a plazmafehérjékkel szemben jobban átteresztővé válik (18). Ezen folyamatok nemcsak a diabeteszes nephro-, retino- és neuropathia kialakulásához vezetnek, hanem hozzájárulnak az agyi erek (kis- és nagyerek) fokozott atherosclerózisához különösen a thalamus, a capsula interna és a pons területén (19, 20). Általában elmondható, hogy a microangiopathia súlyossága jól korrelál a hyperglykaemia mértékével (21). Több klinikai vizsgálat eredménye szerint a diabeteszes betegek között nagyobb a lacunaris- és az

1. ÁBRA: A LACUNARIS INFARKTUSOK KÉT TÍPUSA
A: EGYETLEN, AKUT KLINIKAI TÜNETET OKOZÓ, 6 MM-ES LACUNARIS LÉZIÓ A PONSBAN (I. TÍPUS)
B: MULTIPLEX, 1-2 MM-ES, AKUT STROKE TÜNETEIT NEM OKOZÓ LACUNARIS LÉZIÓK (II. TÍPUS)



aterotrombotikus stroke gyakorisága, mint a nem-diabéteszes betegek között (17, 22–24). Alex és mtsai diabéteszes betegekben az agyi kisérbetegségek előfordulását 2,5-szeresnek találták (24). Az ARIC-vizsgálatban a diabétesz kétszer nagyobb kockázatot jelentett lacunaris, mint nem-lacunaris stroke kialakulására (5). Japánban 16.630 akut stroke betegen végzett vizsgálat szerint a diabéteszes lacunaris infarktusos betegek között szignifikánsan kisebb a jó prognózis (módosított Rankin-skála érték: 0-1) aránya, nagyobb a rekurrens stroke aránya és rosszabb a funkcionális gyógyulás esélye, mint a nem-diabéteszes strokeos betegek esetében (23). Ezekkel szemben Jackson és Sudlow a stroke rizikófaktorok szisztematikus áttekintésével azt találta, hogy nincs különbség a diabétesz prevalenciájában lacunaris és nem-lacunaris stroke-betegek között (22).

Vizsgálatok igazolták, hogy az emelkedett inzulinszint fokozza az ateroszklerózis mértékét, de kevésbé ismert még a hyperinsulinizmus, az inzulinrezisztencia szindróma és a cerebrovaszkuláris betegségek kapcsolata. Az inzulin metabolikus és mitotikus változásokat indukál a cerebrális mikrokerek endotheliumában. Állatkísérletes adatok igazolták, hogy ezen erek endothelsejtjeiben inzulin hatására a DNS-szintézis fokozódik (25, 26). Az endothelsejt-károsodás monocyta és trombocitaadhéziót indukál. Továbbá fokozza a monocytákban a HMG-CoA (3-hidroxi-3-metilglutaril-koenzim-A) reduktáz-enzim aktivitását, az LDL kötődését a monocytamembránhoz, a simaizomsejtek migrációját, proliferációját, hozzájárulva ezzel az érfalba történő lipidlerakódáshoz és az érfal megvastagodásához (27–32). Több klinikai vizsgálat talált a kontrollcsoportéhoz képest szignifikánsan emelkedett inzulinértéket szimptomás és aszimptomás lacunaris stroke-betegek között (33, 34).

HYPERLIPIDAEMIA

Köztudott, hogy a magas totál koleszterinszint fokozza az ateroszklerózis kockázatát. Belgiumban 240 stroke-beteg bevonásával végzett vizsgálat során nem találtak különbséget a plazmalipidek [totál koleszterin, HDL-

C (high density lipoprotein), LDL-C (low density lipoprotein), triglicerid] megoszlásában lacunaris infarktusos és nem-lacunaris, iszkémiás stroke-os betegek között (35). Amarengo és mtsai mind a kis- mind a nagyér eredetű stroke-betegekben emelkedett triglicerid és LDL-C-értékeket igazoltak (36). Egy másik tanulmány lacunaris és nem-lacunaris stroke-beteget összehasonlítva, magasabb HDL-C-értékeket talált a lacunaris stroke-csoportban, de nem volt különbség az egyéb vizsgált lipidparaméterek értékeiben (triglicerid, LDL-C, totál koleszterin, apolipoprotein-A1 és -B) (37). Ezzel ellentétben Kawamoto és mtsai multiplex lacunaris infarktusos betegekben alacsonyabb HDL-C-értékeket mérték (38). A fent említett vizsgálatokkal szemben Pedro-Botet és mtsai lacunaris infarktusos betegekben alacsonyabb totál koleszterin és LDL-C-szinteket talált (39). A vizsgálatok eredményei között található ellentmondásokat okozhatták az eltérő betegbeválogatási kritériumok, a viszonylag kis betegszám, az agyi kisérbetegségek eltérő definiálása és a sok esetben hiányzó egészséges kontrollcsoport.

A lipidekkel kapcsolatos kutatások középpontjában újabban az LDL-szubfrakciók állnak. Szignifikánsan magasabb LDL-3-szintet találtak hipertóniás aszimptomás lacunaris infarktusos betegekben (40). Az LDL-részecskék különbözőek lehetnek méret, lipidtartalom és denzitás alapján. Bjornhed és mtsai mutatták ki, hogy a small-dense LDL-partikulumok jobban penetrálnak az érfalba, kisebb az affinitásuk az LDL-receptorhoz, hosszabb a plazmafelezési idejük, oxidációra való hajlamosuk is fokozott, ezáltal aterogenebbek más LDL-részecskéknél (41). Kínai kutatók által végzett vizsgálat szerint a plazma megnövekedett lipoprotein(a) szintje 2-szeresére fokozza a lacunaris infarktusos rizikóját (42).

HYPER-HOMOCYSTEINAEMIA

McCully 1969-ben tette közzé megfigyelését, amely szerint hyperhomocysteinaemiás gyermekekben az arterioszklerózis fokozott (43), de csak az 1990-es évek végén került előtérbe, hogy az emelkedett plazma homocisz-

teinszint fokozza a vénás trombózis, a stroke és a kardiovaszkuláris betegségek kockázatát (44–46). Különböző súlyosságú homociszteinszint emelkedéséhez genetikai tényezők (cystation α -szintetáz és metilén-tetrahidrofolát-reduktáz enzim deficienciája), folsav, B₁₂-, B₆-vitaminok hiányállapottai, egyes gyógyszerek (phenytoin, L-dopa, methotrexat) vezethetnek. A homocisztein érfalkárosító hatásmechanizmusa nem teljesen tisztázott még. A hyperhomocysteinaemia oxidatív károsodást indukál, gátolja a vazodilatátor hatású nitrogén-monoxid szintézisét az endothelsejtjeiben (47, 48). A hyperhomocysteinaemia fokozza a trombocitaadhéziót az endothelsejtjeihez (49), és elősegíti a vaszkuláris simaizomsejtek növekedését (50). Összekapcsolódik protrombotikus faktorok (α -tromboglobulin, VII. faktor) emelkedett szintjével (51). Emelkedett homociszteinszinteket találtak multiplex lacunaris léziókban (52), és aszimptomás agyinfarktusban szenvedő betegekben (53). Angliában 172 beteg bevonásával készült tanulmányban emelkedett homociszteinszintet találtak nagyméretű (6-14 mm) fokalisan lacunaris léziók és leukoaraiosis esetén, de nem volt összefüggés a kicsi (≤ 5 mm) fokális léziók és a homocisztein vérszintje között (54). Japánban iszkémiás és haemorrhagiás stroke-betegek körében végzett vizsgálatban magasabb szérumszintű homociszteinszint mellett 3-szor magasabb stroke-incidenciát találtak, különösen a lacunaris infarktusok tekintetében volt szoros ez az összefüggés (55).

METABOLIKUS SZINDRÓMA

Az inzulinrezisztencia, glükóz-intolerancia, dyslipidaemia (emelkedett szérumszintű triglicerid és LDL-C, csökkent HDL-C-koncentrációk), hipertónia tünetegyüttesét metabolikus szindrómának nevezzük. Ehhez társulhatnak még egyéb anyagcsere zavarak, mint obesitas, hyperurikaemia, a véralvadás és a fibrinolízis különböző károsodásai. Ezen komplex tényezők vezetnek a betegek körében fokozott kardiovaszkuláris és stroke-kockázathoz. Az inzulinrezisztencia hyperglykaemiát, hyperinsulinaemiát okoz, emelkedik a máj koleszterinszintézise,

a vese Na-reabszorpciója is, ezek dyslipidaemiához és hipertóniához vezetnek. Mivel az inzulinnak növekedési faktorszerű hatása is van, fokozza az endothelsejtek proliferációját, felgyorsítva ezzel az ateroszklerózis folyamatát, amely fokozott kardio- és cerebrovaszkuláris rizikót jelent. A metabolikus szindróma prevalenciája az irodalmi adatok szerint 8,8-25,4-39,9% (56–58) között mozog, míg más adatok szerint akár 52% is lehet (59). Az adatoknak ezt a nagyfokú változatoságát a vizsgált betegpopulációk eltérései és a metabolikus szindróma definiálására használt kritériumrendszerek különbözősége magyarázhatja [World Health Organization (WHO), International Diabetes Federation (IDF), National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII)]. Yoshikawa és mtsai (58) szignifikáns összefüggést találtak a metabolikus szindróma és a lacunaris infarktusközött. Kawamoto és mtsai az iszkémiás (főleg aterotrombotikus) agyinfarktusközött rizikójának fokozódását találta metabolikus szindrómában szenvedő betegekben, de nem talált összefüggést a lacunaris stroke gyakorisága és a metabolikus szindróma között (60).

HYPERURIKAEMIA

A húgysav szerepe a cerebrovaszkuláris betegségekben ellentmondásos. Antioxidáns és neuroprotektív hatást feltételezve neuroprotektív szerként történő alkalmazása is felvetődött iszkémiás stroke-ban (61). Az újabb kutatási eredmények szerint azonban az urát a kardio- és iszkémiás cerebrovaszkuláris betegségek fontos rizi-

kófaktor. A húgysavszint megemelésében számos tényező játszhat szerepet: malignus hematológiai betegségek és egyéb daganatok, vesebetegségek, diabetes mellitus, inzulinrezisztencia, hyperlipidaemia, hipertónia, obesitas, alkoholizmus, egyes gyógyszerek hatása és ritkán öröklődő enzimdefektusok. Tajvani kutatók vizsgálatai szerint a húgysavszint jól korrelál az arterioszklerózisban szerepet játszó faktorokkal, különösen a hipertóniával, obesitással, dyslipidaemiával, hyperglykaemiával, inzulinrezisztenciával (62). A húgysavprodukción összefügg a purinmetabolizmussal és a triglicerid-bioszintézissel. A purinfelettel és endogénszintézissel, a glükózfelettel emeli a húgysavszintet, az alkoholfogyasztás csökkenti a húgysav kiválasztását (63). Zavaroni és mtsai szoros összefüggést talált az inzulinrezisztencia és a hyperurikaemia között (64). Több vizsgálat is igazolta, hogy a hyperurikaemia a stroke fontos rizikófaktor, főleg hipertóniás, metabolikus szindrómában szenvedő betegek esetében (62, 65). Hyperurikaemia esetén súlyosabb a stroke kimenetele és nagyobb az esély újabb vaszkuláris esemény bekövetkeztére (66), és az újabb vaszkuláris események valószínűsége nagyobb hyperurikaemia mellett diabéteszes stroke-betegeken is (67). Érdemes megjegyezni, hogy a halállal végződő stroke-ra vonatkozóan nemcsak az emelkedett, hanem az alacsony húgysavszint is fokozott kockázatot jelenthet (68).

A metabolikus tényezők és a lacunaris agyinfarktusközött kapcsolatáról összefoglalva tehát a következőket mondhatjuk. Az iszkémiás stroke-ok egyne-

gyede lacunaris infarktus, de ilyen elváltozásokkal gyakran találkozhatunk neurológiailag tünetmentes betegek képalkotó vizsgálata során is. Lacunaris infarktushoz az agyi penetráló kis artériák károsodása, okklúziója vezet, még teljesen nem tisztázott mechanizmusok révén. Diabéteszes betegekben a kísérőbetegségek gyakoriságát 2,5-szeresnek találták, köztük a rekurrens stroke aránya magasabb, a funkcionális gyógyulás esélye kisebb, mint a nem diabéteszes betegekben. A diabétesz nagyobb rizikót jelent a lacunaris, mint a nem-lacunaris stroke vonatkozásában. Több klinikai vizsgálat talált a kontrollcsoporthoz képest szignifikánsan emelkedett inzulinérték szimptomás és aszimptomás lacunaris infarktusközött is. A metabolikus szindrómában szenvedő betegekben nagyobb a stroke és a cerebrovaszkuláris betegségek rizikója. A plazma totál koleszterin és LDL-C-szintjét általában magasabbnak találták a lacunaris és nem-lacunaris stroke-betegekben egyaránt, de a vér különböző lipidparaméterei és a lacunaris stroke összefüggését tekintve az irodalmi adatok ellentmondásosak. A hyperhomocysteinaemia endothelsejtek aktivációt, károsodást, fokozott endothelsejtekhez történő trombocitaadhéziót indukál. Emelkedett szérumbomocisztein-értékeket igazoltak multiplex-, nagyméretű (6-14 mm) lacunaris léziós, illetve leukoaraiosisban szenvedő betegekben. Több vizsgálat is igazolta, hogy a hyperurikaemia a stroke rizikófaktor, illetve, hogy a hyperurikaemia rontja a stroke prognózisát, és fokozott kockázatot jelent újabb vaszkuláris események bekövetkeztére.

IRODALOM

- Mihálka L, Fekete I, Csépany T, et al. Basic characteristics of hospital stroke services in Eastern Hungary. *Eur J Epidemiol* 1999; 15: 461–466.
- Ahamad H, Beverley JH, Michael O'S, et al. Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction. *Brain* 2004; 127: 212–219
- Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, et al. Twenty-four-hour blood pressure and MRI as predictive factors for different outcomes in patients with lacunar infarct. *Stroke*. 2002; 33: 297–305.
- Gan R, Sacco RL, Kargman DE, et al. Testing the validity of the lacunar hypothesis: the Northern Manhattan Stroke Study experience. *Neurology* 1997; 48: 1204–1211.
- Ohira T, Shahar E, Chambless LE, et al. Risk factors for ischemic stroke subtypes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Stroke* 2006; 37: 2493–2498.
- Petty GW, Brown RD, Whisnant JP, et al. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence and risk factors. *Stroke* 1999; 30: 2513–2516.
- Boiten J, Lodder J. Lacunar infarcts. Pathogenesis and validity of the clinical syndromes. *Stroke* 1991; 22: 1374–1378.
- Lodder J, Boiten J, Heuts-Van Raak L. Sensori-motor syndrome relates to lacunar rather than to non-lacunar cerebral infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 1097.
- Fisher CM. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol* 1969; 12: 1–15.
- Fisher CM. Bilateral occlusion of basilar artery branches. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977; 40: 1182–1189.
- Fisher CM. Thalamic pure sensory stroke: a pathologic study. *Neurology* 1978; 28: 1141–1144.
- Fisher CM. Capsular infarcts. The underlying lesions. *Ach*

- Neural 1979; 36: 65–73.
13. Fisher CM, Tapia J. Lateral medullary infarction extending to the lower pons. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 620–624.
 14. Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, et al. Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischaemic leukoaraiosis. *Brain* 2003; 126: 424–432.
 15. Boiten J, Lodder J. Two clinically distinct lacunar infarct entities? A hypothesis. *Stroke* 1993; 24: 652–656.
 16. de Jong G, Kessels F, Lodder J. Two types of lacunar infarcts: further arguments from a study on prognosis. *Stroke* 2002; 33: 2072–2076.
 17. Arboix A, Rivas A, Garcia-Eroles L, et al. Cerebral infarction in diabetes: Clinical pattern, stroke subtypes and predictors of in-hospital mortality. *BMC Neurol* 2005; 5: 9.
 18. Vinay K, Ramzi SC, Stanley LR. *A pathológiái alapjai* 1st ed. Budapest: Semmelweis; 1994.
 19. Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology* 1982; 32: 871–876.
 20. Fisher CM. Lacunar infarcts. A review *Cerebrovasc Dis* 1991; 1: 311–320.
 21. Fövényi J, Halmos T, Pogátsa G. *Diabetológia* 2nd ed. Springer Hungarica; 1993.
 22. Jackson C, Sudlow C. Are lacunar strokes really different? A systematic review of differences in risk factor profiles between lacunar and nonlacunar infarcts. *Stroke* 2005; 36: 891–901.
 23. Bokura HM, Kobayashi S, Yamaguchi S, et al. Clinical characteristics and prognosis in stroke patients with diabetes mellitus: retrospective evaluation using the Japanese Standard Stroke Registry database (JSSRS) No To Shinkei 2006; 58: 135–139.
 24. Alex M, Baron EK, Goldenberg S, Blumenthal HT. An autopsy study of cerebrovascular accident in diabetes mellitus. *Circulation* 1962; 25: 663–673.
 25. King GL, Goodman AD, Buzney S, et al. Receptors and growth-promoting effects of insulin and insulin-like growth factors on cells from bovine retinal capillaries and aorta. *J Clin Invest* 1985; 75: 1028–1036.
 26. Vinters HV, Berliner JA, Beck DW, et al. Insulin stimulates DNA synthesis in cerebral microvessel endothelium and smooth muscle. *Diabetes* 1985; 34: 964–969.
 27. King GL, Buzney SM, Kahn CR, et al. Differential responsiveness to insulin of endothelial and support cells from micro- and macrovessels. *J Clin Invest* 1983; 71: 974–979.
 28. Berliner JA, Vinters HV, Karasic D, et al. Insulin stimulation of amino-acid uptake in aortic and capillary endothelial cells. *J Cell Biol* 1983; 97: 163a.
 29. Krone W, Greten H. Evidence for post-transcriptional regulation by insulin of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and sterol synthesis in human mononuclear leukocytes. *Diabetologica* 1984; 26: 366–369.
 30. Krone W, Nagele H, Behnke B, et al. Opposite effects of insulin and catecholamines in LDL-receptors activity in human mononuclear leukocytes. *Diabetes* 1988; 37: 1386–1391.
 31. Sato Y, Shiraishi S, Oshida Y, et al. Experimental atherosclerosis-like lesions induced by hyperinsulinism in Wistar rats. *Diabetes* 1989; 38: 91–96.
 32. Pfeifle B, Ditschuneit H. Effect of insulin growth of human arterial smooth muscle cells. *Diabetologica* 1981; 20: 155–158.
 33. Zunker P, Schinck A, Buschmann HC, et al. Hyperinsulinism and cerebral microangiopathy. *Stroke* 1996; 27: 219–223.
 34. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, et al. Hyperinsulinaemia and hemostatic abnormalities are associated with silent lacunar cerebral infarcts in elderly hypertensive subjects. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 871–877.
 35. Laloux P, Galanti L, Jamart J. Lipids in ischemic stroke subtypes. *Acta Neurol Belg* 2004; 104: 13–19.
 36. Amarenco P, Labreuche J, Elbaz A, et al. GENIC Investigators. Blood lipids brain infarction subtypes. *Cerebrovasc Dis* 2006; 22: 101–108.
 37. Adams RJ, Carroll RM, Nichols FT, et al. Plasma lipoproteins in cortical versus lacunar infarction. *Stroke* 1989; 20: 448–452.
 38. Kawamoto A, Shimada K, Matsubayashi K, et al. Factors associated with silent multiple lacunar lesions on magnetic resonance imaging in asymptomatic elderly hypertensive patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1991; 18: 605–610.
 39. Pedro-Botet J, Senti M, Nagues X, et al. Lipoprotein and apolipoprotein profile in men with ischemic stroke. Role of lipoprotein (a), triglyceride-rich lipoproteins, and apolipoprotein E polymorphism. *Stroke* 1992; 23: 1556–1562.
 40. Kato T, Inoue T, Yamagishi S, et al. Low-density-lipoprotein subfractions and the prevalence of silent lacunar infarction in subjects with essential hypertension. *Hypertens Res* 2006; 29: 303–307.
 41. Bjornhed T, Babyi A, Bodjers G, et al. Accumulation of lipoprotein fractions and subfractions in the arterial wall, determined in an in vivo perfusion system. *Atherosclerosis* 1996; 123: 43–56.
 42. Sun L, Li Z, Zhang H, et al. Pentanucleotide TTTTA repeat polymorphism of apolipoprotein (a) gene and plasma lipoprotein(a) are associated with ischemic and haemorrhagic stroke in Chinese: a multicenter case-control study in China. *Stroke* 2003; 34: 1617–1622.
 43. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinaemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111–128.
 44. den Heijer M, Rosendaal FR, Blom HJ, et al. Hyperhomocysteinaemia and venous thrombosis: meta-analysis. *Thromb Haemost* 1998; 80: 874–877.
 45. Sacco RL, Roberts JK, Jacobs BS. Homocysteine as a risk factor for ischemic stroke: an epidemiological story in evolution. *Neuroepidemiology* 1998; 17: 167–173.
 46. Eikelboom JW, Lonn E, Genest J Jr., et al. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999; 131: 363–375.
 47. Okamura T, Kitamura A, Moriyama Y, et al. Plasma level of homocysteine is correlated to extracranial carotid-artery atherosclerosis in non-hypertensive Japanese. *J Cardiovasc Risk* 1999; 6: 371–377.
 48. Stampfer JS, Osborne JA, Jaraki O, et al. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest* 1993; 91: 308–318.
 49. Dardik R, Varon D, Tamarin I, et al. Homocysteine and oxidized low density lipoprotein enhanced platelet adhesion to endothelial cells under flow conditions: distinct mechanisms of thrombogenic modulation. *Thromb Haemost* 2000; 83: 338–344.
 50. Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M, et al. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Med Sci* 1994; 91: 6369–6373.
 51. Schreiner PJ, Wu KK, Malinow MR, et al. Hyperhomocyst(e)inemia and hemostatic factors: the atherosclerosis risk in communities study. *Ann Epidemiol* 2002; 12: 228–236.
 52. Fassbender K, Mielke O, Bertsch T, et al. Homocysteine in cerebral macroangiopathy and microangiopathy. *Lancet* 1999; 353: 1586–1587.
 53. Matsui T, Arai H, Yuzuriha T, et al. Elevated plasma homocysteine levels and risk of silent brain infarction in elderly people. *Stroke* 2001; 32: 116–119.
 54. Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, et al. Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction. *Brain* 2004; 127: 212–219.
 55. Iso H, Moriyama Y, Sato S, et al. Serum total homocysteine concentrations and risk of stroke and its subtypes in Japanese. *Circulation* 2004; 109: 2766–2772.
 56. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka Ta, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709–2716.
 57. Ninomiya JK, L'Italiani G, Criqui MH, et al. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004; 109: 42–46.
 58. Yoshikawa R, Wada J, Seiki K, et al. Urinary PDGS levels are associated with vascular injury in type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76: 358–367.
 59. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diab Care* 2005; 28: 2745–2749.
 60. Kawamoto R, Tomita H, Oka Y, Kodama A. Metabolic syndrome as a predictor of ischemic stroke in elderly persons. *Internal Medicine* 2005; 44: 922–927.
 61. Chamorro A, Planas AM, Muner DS, et al. Uric acid administration for neuroprotection in patients with acute brain ischemia. *Med Hypotheses* 2004; 62: 173–176.
 62. Chien KL, Hsu HC, Sung FC, et al. Hyperuricaemia as a risk factor on cardiovascular events in Taiwan: The Chin-Shan Community Cardiovascular Cohort Study. *Arteriosclerosis* 2005; 183: 147–155.
 63. Cappuccio FP, Strazzullo P, Farinara E, et al. Uric acid metabolism and tubular sodium handling. Results from a population based study. *JAMA* 1993; 270: 354–359.
 64. Zavaroni I, Mazza S, Fantuzzi M, et al. Changes in insulin and lipid metabolism in males with asymptomatic hyperuricaemia. *J Intern Med* 1993; 234: 25–30.
 65. Ward HJ. Uric acid as an independent risk factor in the treatment of hypertension. *Lancet* 1998; 352: 670–671.
 66. Weir CJ, Muir SW, Walters MR, et al. Serum urate as an independent predictor of poor outcome and future vascular events after acute stroke. *Stroke* 2003; 34: 1951–1956.
 67. Newman EJ, Rahman FS, Lees KR, et al. Elevated serum urate concentration independently predicts poor outcome following stroke in patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 79–82.
 68. Gerber Y, Tanne D, Medalie JH, et al. Serum uric acid and long-term mortality from stroke, coronary heart disease and all causes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 193–198.