

بررسی رابطه پروفایل لیپید سرم با بروز سکته‌های مغزی خونریزی دهنده

امید حسامی^۱، فرهاد عصارزادگان^۱، ناهید بلادی مقدم^۱، بهنام منصوری^۱، مهرداد ولی زاده^۲،
فرشاد صفدری^۳

^۱ نورولوژیست، بیمارستان امام حسین (ع)، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
^۲ دستیار نورولوژی، بیمارستان امام حسین (ع)، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
^۳ کارشناس ارشد ارتز و پروتز، مرکز تحقیقات ارتوپدی، بیمارستان اختر، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: مطالعات انجام شده در مورد نقش پروفایل لیپید سرم در ایجاد سکته خونریزی دهنده مغزی (ICH) نتایج متفاوت و متناقضی به دست آورده‌اند. هدف ما از انجام مطالعه حاضر، مقایسه سطح سرمی کلسترول (TC)، HDL-CH، LDL-CH و تری‌گلیسرید (TG) بین بیماران دچار ICH و افراد همسان سالم بود.

روش بررسی: در این مطالعه مورد شاهدی گذشته نگر، سطح HDL-CH، LDL-CH، TC و TG در ۱۱۶ بیمار دچار ICH و ۱۱۶ فرد همسان از نظر سن و جنس که از بیماران دچار کمر درد انتخاب شده بودند، مقایسه گردید.

یافته‌ها: سطح TC در دو گروه ICH و شاهد اختلاف آماری معنی‌داری نداشت (189 ± 49 mmol/L در برابر 178 ± 49 mmol/L؛ $p=0/256$). سطح LDL-CH (113 ± 32 mmol/L) در برابر 96 ± 39 mmol/L ($p=0/001$) و HDL-CH (43 ± 10 mmol/L) در برابر 38 ± 4 mmol/L ($p=0/001$) در گروه ICH به طور معنی‌داری از گروه شاهد بیشتر و سطح TG به طور معناداری کمتر بود (123 ± 69 mmol/L در برابر 144 ± 70 mmol/L؛ $p=0/003$).

نتیجه‌گیری: هیپرکلسترولمی، و نه هیپوکلسترولمی، و افزایش سطح TG با افزایش احتمال ICH همراه است. با توجه به تناقضات فراوان در نتایج مطالعات متلف، انجام مطالعات بیشتر برای شناخت نقش و مکانیسم تاثیر کلسترول و TG در افزایش احتمال بروز ICH بسیار ضروری است.

واژگان کلیدی: سکته خونریزی دهنده مغزی، دیس‌لیپیدمی، هیپوکلسترولمی، عامل خطر، تری‌گلیسرید، کلسترول.

مقدمه

نفر اعلام شده است (۵). اگرچه ICH، علت بروز سکته در حدود ۳۳-۱۰٪ از بیماران است (۶، ۷)، اما میزان مورتالیتت و موربیدیتت ناشی از آن بالاتر از انفارکتوس مغزی است (۸). میزان مرگ و میر بیماران دچار ICH در سی روز اول پس از بروز حادثه ۴۰-۵۰٪ اعلام شده است (۹، ۱۰). این در حالی است که ۱۷٪ از بیماران دچار انفارکتوس مغزی به دلیل انسداد شریان‌های کاروتید، ظرف ۳۰ روز اول پس از حادثه، فوت می‌کنند (۱۱). درمان ICH بسیار دشوار است و احتمال فوت، حتی در بیمارانی که بهترین

سکته مغزی یا Cerebral vascular attack (CVA) یکی از علل اصلی مرگ و میر و معلولیت در جهان است (۱، ۲). خونریزی داخل مغزی (ICH) پس از ایسکمی شایع‌ترین علت بروز سکته است (۳، ۴) و میزان بروز آن بین ۱۶ تا ۳۳ نفر در هر ۱۰۰,۰۰۰

خدمات درمانی را دریافت می‌کنند بالاست. اغلب افرادی که زنده می‌مانند نیز دچار معلولیت‌ها و مشکلات فراوانی خواهند بود. در حال حاضر هیچ روش درمانی یا داروی شناخته شده و موثری برای درمان ICH وجود ندارد و امکانات ما در برخورد با این بیماری بسیار محدود است. بدین ترتیب بهترین راه کاهش موریبیدته و مورتالیتة ناشی از آن، جلوگیری از بروز ICH از طریق شناخت عوامل خطر قابل اصلاح موثر در بروز آن است (۱۲). مشخص شده است که عوامل فراوانی می‌توانند زمینه ساز بروز ICH شوند. مطالعات فراوانی وجود دارند که بیان می‌نمایند دیس لیپیدمی می‌تواند یکی از عوامل زمینه ساز بروز ICH باشد. اما به هر حال این مطالعات نتایج بسیار متفاوتی در بر داشته‌اند و نقش دیس لیپیدمی همچنان مورد بحث و اختلاف نظر فراوان قرار دارد (۱۳). برخی از محققین بیان کرده‌اند که پایین بودن سطح سرمی لیپیدها از جمله کلسترول احتمال بروز ICH را افزایش می‌دهد (۱۹-۱۴). برخی مطالعات نیز از نقش بازدارنده بالا بودن سطح کلسترول در بروز ICH حمایت می‌نمایند (۲۰). در مقابل مطالعات فراوانی نیز وجود دارند که این مطلب را تایید نمی‌کنند و کمبود لیپید را عاملی برای بروز ICH نمی‌دانند (۲۱، ۲۲). با توجه به میزان مورتالیتة و موریبیدته بالای ناشی از ICH شناخت عوامل موثر در بروز آن بسیار ضروری و لازم است. بدین ترتیب ما در این مطالعه مورد-شاهدی که در بیمارستان امام حسین (ع) تهران انجام شد به بررسی و مقایسه سطح سرمی لیپیدها در افراد دچار ICH با افراد نرمال که از نظر سن و جنس همسان بودند، پرداختیم. یافته‌های این تحقیق می‌تواند در تعیین نقش لیپیدها در بروز ICH بسیار کمک کننده باشد.

قرار گرفته بودند، به دست آمد. سپس اطلاعات مورد نظر شامل سن، جنس، سابقه مصرف سیگار و الکل، سطح سرمی LDL-CH و HDL-CH، سطح تری گلیسرید (TG) و کلسترول کلی بدن (TC)، فشار خون، محل خونریزی، ابتلا به دیابت و استفاده از داروهای مربوط به درمان ضدانعقادی از پرونده‌ها استخراج و در فرم‌های اطلاعاتی مربوطه ثبت گردید. سپس با مراجعه به اورژانس، ۱۱۶ بیمار داوطلب را که دچار تروما شده بودند، انتخاب کرده و با پیگیری آزمایش های خون و بیوشیمی، اطلاعات مورد نظر را برای آنان نیز تکمیل نمودیم. از بیماران گروه شاهد درخواست شد تا در صورت تمایل برای شرکت در مطالعه، فرم رضایتنامه کتبی و آگاهانه را امضا نمایند. در نهایت اطلاعات به دست آمده بین دو گروه با استفاده از آزمون‌های Mann Whitney U و کای دو در نرم افزار آماری SPSS ver.16 مقایسه شد. $p < 0.05$ به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین سنی در دو گروه مورد بررسی از نظر آماری یکسان بود $68/8 \pm 16/3$ سال در گروه ICH و $65/7 \pm 13/4$ سال در گروه شاهد؛ $p=0/11$. در هر دو گروه، ۶۵ مرد (۵۶٪) و ۵۱ زن (۴۴٪) وجود داشتند. توزیع محل خونریزی در بیماران گروه ICH در جدول ۱ ارائه گردیده و نشان می‌دهد که عقده‌های قاعده‌ای، لوب‌های مغزی و تالاموس به ترتیب بیشترین نواحی آسیب دیده بوده‌اند.

جدول ۱. توزیع بیماران دچار ICH بر اساس محل بروز خونریزی در بیمارستان امام حسین (ع) در سال‌های ۸۹-۱۳۸۴

محل خونریزی		تعداد	خونریزی‌های همزمان
		(درصد)	
لوب‌های مغزی	۳۲ (۲۷/۷)	۵	SAH
مخچه	۱۴ (۱۲)	-	IVH
عقده‌های قاعده‌ای (پوتامن، کپسول داخلی)	۴۱ (۳۵/۴)	۳	-
تالاموس	۲۷ (۲۳/۳)	۸	-
مغز میانی	۱ (۰/۸)	-	-
پونز	۱ (۰/۸)	-	-
جمع	۱۱۶ (۱۰۰)	-	-

مواد و روشها

در این مطالعه مورد-شاهدی که به صورت گذشته نگر انجام شد، ۱۱۶ بیماری که در فاصله سال‌های ۱۳۸۴ تا ۱۳۸۹ به دلیل ICH در مرکز درمانی ما تحت درمان قرار گرفته بودند، بررسی شدند (گروه مورد). بیماران دچار ICH ناشی از تومور مغزی، آمیلوئید آنژیوپاتی، مالفورمسیون عروقی و انفارکتوس از مطالعه خارج شدند. گروه شاهد شامل ۱۱۶ بیمار بودند که به دلیل تروما در اورژانس بستری شده و از نظر سن و جنس با گروه دچار ICH همسان بودند. به علاوه، با توجه به مراجعه این افراد به یک مرکز درمانی، افراد دو گروه از نظر اقتصادی و اجتماعی نیز همسان بودند. در ابتدا با مراجعه به بایگانی بیمارستان، پرونده بیمارانی را که در فاصله سال‌های ۱۳۸۴ تا ۱۳۸۹ به دلیل ICH تحت درمان

در این میان مطالعات آینده نگر بسیار کمی انجام شده‌اند و به طور کلی مطالعات مربوطه نتایج مختلف و متناقضی در مورد تاثیر سطح سرمی لیپیدها به ویژه کلسترول به همراه داشته‌اند، به طوری که در حال حاضر اظهار نظر در این مورد با شک و تردید فراوان همراه است و نتایج مطالعات بسیار گیج کننده هستند.

مطالعات انجام شده در مورد ارتباط بین سطح سرمی لیپیدها و ICH را می‌توان بر اساس نتایج آنها به چند دسته تقسیم کرد: مطالعاتی که یک ارتباط منفی بین پایین تر بودن سطح لیپیدها و افزایش احتمال بروز ICH یافته‌اند؛ مطالعاتی که بیان نموده‌اند که بالا بودن سطح لیپیدها می‌تواند به عنوان یک بازدارنده عمل نماید؛ مطالعاتی که بیان می‌کنند که بین این دو یک رابطه مثبت وجود دارد، یعنی با افزایش سطح لیپیدها احتمال بروز ICH نیز افزایش می‌یابد؛ مطالعاتی که هیچ ارتباطی بین دو سطح لیپیدها و ICH نیافته‌اند و مطالعاتی که یک ارتباط U شکل بین این دو یافته‌اند. البته باید به این نکته توجه کرد که اگر به نقش زیر گروه‌های مختلف لیپیدها بپردازیم خواهیم دید که این سردرگمی و تناقضات بسیار بیشتر خواهد بود.

همان گونه که گفته شد بسیاری از مطالعات بیان می‌کنند که سطح کلسترول و بروز ICH یک ارتباط منفی با هم دارند، بدین معنی که با کاهش سطح TC احتمال بروز ICH افزایش می‌یابد و بالعکس. Orken و همکارانش در مطالعه خود مشاهده نمودند که پایین بودن سطح کلسترول با افزایش احتمال بروز ICH در ارتباط است و توصیه نمودند که قبل از درمان بیماران با استاتین‌ها، حتماً خطرات احتمالی بروز ICH توسط پزشک بررسی گردد (۲۳). Thrift و همکارانش دریافتند که TC پایین با افزایش احتمال ICH همراه است (۲۲). Giroud و همکارانش نیز بیان نمودند که TC پایین و هایپرتانسیون دو عامل مهم بروز خونریزی مغزی اولیه هستند (۱۶). Segal و همکارانش نیز به نتایج مشابهی در مورد سطح پایین TC دست یافتند (۱۸). Hanggi و همکارانش نیز در یک مطالعه مروری در سال ۲۰۰۸ بیان کردند که ۴ مطالعه مورد-شاهدی یافته‌اند که در همه آنها بیان گردیده است که TC پایین با افزایش احتمال ICH همراه است (۲۴).

همچنین نشان داده شده است که درمان با استاتین‌ها که به پایین آوردن سطح کلسترول منجر می‌شود، با افزایش شیوع ICH یا افزایش احتمال عود آن همراه است (۲۵، ۲۶) که البته این مساله مورد بحث و اختلاف نظر فراوان است. -Ramírez Moreno و همکارانش مشاهده نمودند که در مطالعه آنها

با بررسی پرونده‌های بیمارستانی برای بررسی وجود عوامل مستعد کننده بروز ICH مشاهده نمودیم که ۱۰۰ نفر (۸۶/۲٪) دچار هایپرتانسیون و ۲۳ نفر (۱۹/۸٪) دچار دیابت شیرین بودند. همچنین ۳۹ بیمار (۳۳/۶٪)، سیگار مصرف می‌نمودند. در بین بیماران دچار ICH موردی از سابقه مصرف داروهای آنتی کوآگولان، ضدچربی و سمپاتومیمتیک، بدخیمی یا مالفورماسیون عروقی دیده نشد.

در نهایت، سطح TC، LDL-CH، HDL-CH و TG بین بیماران دو گروه مقایسه گردید که نتایج آن در جدول ۲ ارائه شده است. همان طور که در جدول دیده می‌شود اگرچه سطح TC در گروه ICH تا حدودی بالاتر است، اما اختلاف بین دو گروه معنی‌دار نیست ($p=0/256$). سطح سرمی LDL-CH و HDL-CH به طور معنی‌داری در گروه ICH نسبت به گروه شاهد بالاتر (p به ترتیب برابر ۰/۰۰۱ و ۰/۰۰۱) و سطح TG به طور معنی‌داری در گروه ICH نسبت به گروه شاهد پایین تر است ($p=0/03$).

جدول ۲. مقایسه سطح TC، LDL-CH، HDL-CH و TG بین بیماران دچار ICH و بیماران گروه شاهد*

گروه	شاهد	ICH	p-value
TC	۱۷۸ ± ۴۹ [†]	۱۸۹ ± ۴۹	۰/۲۵۶
LDL-CH	۹۶ ± ۳۹	۱۱۳ ± ۳۲	۰/۰۰۱
HDL-CH	۳۸ ± ۴۱	۴۳ ± ۱۰	۰/۰۰۰۱
TG	۱۴۴ ± ۷۰	۱۲۳ ± ۶۹	۰/۰۰۳

*TC: کلسترول توتال؛ LDL-CH: لیپوپروتئین دانسیته پایین - کلسترول؛ HDL-CH: لیپوپروتئین دانسیته بالا - کلسترول؛ TG: تری‌گلیسرید
[†] میانگین ± انحراف معیار

بحث

مهم‌ترین یافته مطالعه حاضر آن بود که سطح کلی کلسترول (TC) و نیز سطح LDL-CH و HDL-CH در بیماران دچار خونریزی داخل مغزی (ICH) نسبت به افراد گروه شاهد بالاتر بود، البته باید توجه نمود که سطح TC بین دو گروه اختلاف آماری معنی‌داری نداشت. این در حالی بود که TG در بیماران دچار ICH به طور معنی‌داری پایین تر از گروه شاهد بود. به عبارت دیگر یافته‌های این مطالعه، از نقش هیپوکلسترولمی به عنوان یک عامل مستعد کننده بروز ICH و نیز نقش هیپرکلسترولمی به عنوان یک عامل بازدارنده حمایت نمی‌کند. همان گونه که پیشتر ذکر گردید مطالعات فراوانی وجود دارند که به بررسی عوامل مستعد کننده بروز ICH پرداخته‌اند، اما

از سوی دیگر مطالعات فراوانی نیز به این نتیجه رسیده‌اند که TC بالا با کاهش خطر بروز ICH همراه خواهد بود. Woo و همکارانش مشاهده نمودند که هیپرکلسترولمی خطر بروز ICH را کاهش می‌دهد (۳۷). Wei و همکارانش در مطالعه گسترده‌ای در چین مشاهده نمودند که در مناطقی که افراد دچار هیپرلیپیدمی فراوان‌تر هستند، میزان بروز ICH کمتر است (۳۸). Ariesen و همکارانش نیز بیان کردند که به طور کلی هر چه سطح TC بالاتر رود، احتمال بروز ICH کمتر خواهد بود (۳۹). اخیراً Wang و همکارانش در یک مطالعه مروری سیستماتیک و متاآنالیز بیان نمودند که سطح کلی کلسترول نسبت عکس با احتمال بروز سکنه هموراژیک دارد. آنها بیان کردند که سطوح بالای LDL با خطر کمتر سکنه هموراژیک همراه است، در حالی که سطح HDL رابطه مستقیمی با بروز ICH دارد (۴۰).

به هر حال برخی مطالعات نیز نتایج کاملاً متفاوتی در بر داشته و مشاهده کرده‌اند که بین TC و ICH ارتباط مستقیمی وجود دارد، به طوری که با افزایش سطح TC، احتمال بروز ICH افزایش یافته است. Derex و همکارانش به بررسی تاثیر سطح لیپیدها بر hemorrhagic transformation (HT) در بیماران دچار سکنه ایسکمیک پرداختند و مشاهده نمودند که سابقه هیپرلیپیدمی در بیماران دچار HT به طور معناداری از بیماران بدون HT بالاتر است (۴۱). Zhou و همکارانش نیز مشاهده کردند که در بیماران دچار ICH، سطح TG و LDL-CH بالاتر و سطح HDL-CH و EM-CH پایین‌تر از گروه شاهد است و بیان نمودند که افزایش LDL-CH و کاهش EM-CH احتمالاً نقش مهمی در تعیین حجم خونریزی داخل مغزی دارند (۴۲). همچنین Zodpey و همکاران و Kubota و همکاران رابطه مثبتی بین hypercholesterolemia و ICH یافتند (۴۳، ۴۴).

برخی مطالعات هم ارتباطی بین ICH و پروفایل لیپید سرم نیافته‌اند. از جمله O'Donnell و همکارانش در سال ۲۰۱۰ به تعیین عوامل موثر بر بروز سکنه (ایسکمیک و هموراژیک) در ۲۰ کشور جهان پرداختند و ارتباطی بین سطح کلسترول و بروز سکنه پیدا نکردند. البته آنها بیان نمودند که نسبت آپولیپوپروتئین B بر A1 یکی از عوامل موثر در بروز سکنه است (۴۵). Zia و همکارانش نیز ارتباطی بین کلسترول و بروز ICH پیدا نکردند (۴۶). Suh و همکارانش در یک مطالعه گسترده در کره نتیجه مشابهی به دست آوردند و بیان نمودند که پایین بودن TC نمی‌تواند یک عامل خطر بروز ICH باشد. البته آنها در مورد بالا بودن سطح TC اظهار نظر نکردند (۲۱).

ارتباطی بین درمان با استاتین و افزایش مورتالیتته در بیماران دچار ICH وجود ندارد. آنها عنوان نمودند که شواهد فعلی برای تغییر در طرح درمان این بیماران ناکافی است (۲۷). گفتنی است که در مطالعات انجام شده در زمینه پاتولوژی تاثیر TC پایین بر سکنه هموراژیک در آمریکا و ژاپن نشان داده شده است که TC پایین سرم با آنژیونکروز یعنی از دست رفتن سلول‌های عضلات صاف دیواره عروق در شریان‌های کوچک نافذ داخل مغز همراه است (۲۸، ۲۹) و این وضعیت سبب پارگی دیواره عروق و در نتیجه خونریزی می‌شود (۳۰). در برخی مطالعات نیز از آسیب‌های MSL (Small Multifocal Signal Loss Lesions) صحبت به میان آمده است و از نظر پاتولوژیکی نشان داده شده است که این آسیب‌ها در واقع extravasation قدیمی و بسیار کوچک حاوی خون هستند و پیشنهاد شده است که احتمالاً ارتباطی بین این آسیب‌ها و ICH وجود دارد (۳۱، ۳۲). Lee و همکارانش در مطالعه خود مشاهده نمودند که سطح TC و LDL در بیماران دچار MSL به طور معنی‌داری از بیماران بدون این آسیب‌ها کمتر بود (۳۳).

در این بین مطالعاتی نیز وجود دارند که نشان داده‌اند پروفایل لیپید سرم تاثیرات مهمی بر نتایج عملکردی و مورتالیتته ناشی از ICH دارد. به عنوان مثال Roquer و همکارانش عنوان نمودند که پایین‌تر بودن سطح سرمی TG و کلسترول در ساعات نخست پس از بروز ICH با احتمال بالاتر مرگ و میر این بیماران در زمان بستری در بیمارستان همراه است (۳۴). Rodriguez-Luna و همکارانش نیز مشاهده نمودند که پایین‌تر بودن سطح LDL-CH می‌تواند با احتمال بالاتر گسترش هماتوم، بروز سریع اختلالات نورولوژیک و مرگ و میر در ۳ ماه نخست پس از آسیب همراه باشد (۳۵). Ramirez-Moreno و همکارانش نیز نتایج مشابهی به دست آوردند (۲۷). در یک متاآنالیز نشان داده شد که هر ۱ mmol/l افزایش سطح TC با ۲۰٪ کاهش خطر بروز سکنه هموراژیک کشنده همراه است (۳۶). Cui و همکارانش مشاهده نمودند که TC پایین (کمتر از ۴/۱۴ mmol/l) به شدت با افزایش احتمال مورتالیتته ناشی از خونریزی پارانشیمال همراه است (۳۰). البته در یک مطالعه گسترده با پیگیری ۶ ساله بر روی ۳۵۰۹۹۷ آمریکایی مشاهده گردید که تاثیر TC پایین بر خطر خونریزی پارانشیمال به افراد دچار هایپرتانسیون محدود می‌شود (۱۵). در یک مطالعه دیگر نیز گزارش گردید که این اثرات در افراد با سن بالای ۶۵ سال دیده می‌شود (۱۹).

یا جوامع متفاوت برای انجام بررسی و نمونه‌گیری باشد. حتی ممکن است تعاریف مربوط به هیپولیپیدمی و هیپرلیپیدمی بین مطالعات مختلف متفاوت بوده و تا حدودی باعث بروز این اختلافات و تناقضات باشد.

مطالعه حاضر نیز مانند تمام مطالعات انجام شده دارای محدودیت‌هایی بود که مهم‌ترین محدودیت جمع‌آوری اطلاعات مربوط به بیماران دچار ICH به صورت گذشته نگر بود. در پایان و به عنوان نتیجه‌گیری باید گفت که بر اساس یافته‌های مطالعه حاضر هیپوکلسترولمی با افزایش احتمال بروز خونریزی داخل مغزی (ICH) همراه نیست، و احتمالاً هیپرکلسترولمی با افزایش احتمال این عارضه همراه خواهد بود. همچنین مانند برخی مطالعات انجام شده، سطح TG در بیماران ما نسبت به گروه شاهد کمتر بود. این یافته‌های متفاوت در مورد کلسترول (LDL-CH، HDL-CH) و TG احتمالاً می‌تواند نشان دهنده تفاوت در نقش و مکانیسم تاثیر این دو نوع لیپید در افزایش احتمال بروز ICH باشد.

از یافته‌های این مطالعه نتیجه گیریمی شود که هیپرکلسترولمی، و نه هیپوکلسترولمی، و افزایش سطح TG با افزایش احتمال ICH همراه است. با توجه به تناقضات فراوان در نتایج مطالعات مختلف، انجام مطالعات بیشتر برای شناخت نقش و مکانیسم تاثیر کلسترول و TG در افزایش احتمال بروز ICH بسیار ضروری است.

در مطالعه‌ای که توسط Xu و همکارانش انجام شد، تفاوتی بین سطح TG، HDL-CH و LDL-CH در بیماران دچار ICH و بیماران گروه کنترل دیده نشد (۴۷).

همچنین لازم به ذکر است که علاوه بر تمام این یافته‌ها، برخی محققین نیز بیان نموده‌اند که بین پروفایل لیپید سرم و احتمال سکته هموراژیک یک ارتباط U شکل وجود دارد. به نحوی که در کمتر یا بیشتر بودن سطح لیپیدها از مقدار خاصی، می‌تواند با افزایش احتمال سکته همراه باشد (۱۴، ۱۷).

اخیراً برخی محققین به نقش TG در احتمال بروز ICH اشاره نموده‌اند که می‌تواند سرآغاز بررسی‌های نوینی در مورد نقش لیپیدها در بروز سکته‌های هموراژیک باشد. به عنوان مثال در مطالعه‌ای که اخیراً در سال ۲۰۱۱ توسط Wieberdink و همکارانش انجام گردید، بیان شده است که پایین‌تر بودن سطح TG با افزایش احتمال ICH و وجود خونریزی‌های کوچک عمقی یا infratentorial همراه می‌باشد. در مقابل، این محققین ارتباطی بین HDL-CH و LDL-CH و ICH پیدا نکردند (۴۸).

همان‌طور که مشاهده می‌شود و پیشتر نیز مورد تاکید قرار گرفت، مطالعات انجام شده در زمینه بررسی تاثیر پروفایل لیپید سرم بر احتمال بروز ICH اگرچه فراوان هستند، اما بسیار نتایج سر در گم کننده‌ای به دست آورده‌اند و نمی‌توان با استفاده از آنها به یک دید روشن و درست در این مورد دست پیدا کرد. دلیل این تفاوت‌ها ممکن است در اثر انتخاب روش‌ها

REFERENCES

- Chalela JA, Merino JG, Warach S. Update on stroke. *Curr Opin Neurol* 2004; 17:447-451.
- Lövblad KO, Baird AE. Computed tomography in acute ischemic stroke. *Neuroradiology* 2010; 52:175-87.
- Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, Goldstein RJ, Duncan GW, Kistler JP, et al. The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry. *Neurology* 1978; 28:754.
- Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Miller R, Huster G. Intracerebral hemorrhage more than twice as common as subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1993; 78:18.
- Sacco S, Marini C, Toni D, Olivieri L, Carolei A. Incidence and 10-year survival of intracerebral hemorrhage in a population-based registry. *Stroke* 2009; 40:394.
- Zhang LF, Yang J, Hong Z, Yuan GG, Zhou BF, Zhao LC, et al. Proportion of different subtypes of stroke in China. *Stroke* 2003; 34:2091-2096.
- Tzourio C, Arima H, Harrap S, Anderson C, Godin O, Woodward M, et al. APOE genotype, ethnicity, and the risk of cerebral hemorrhage. *Neurology* 2008; 70:1322-1328.
- Thrift AG, Donnan GA, McNeil JJ. Reduced risk of intracerebral hemorrhage with dynamic recreational exercise but not with heavy work activity. *Stroke* 2002; 33:559-64.
- Broderick J, Brott T, Tomsick T, Huster G, Miller R. The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites. *N Engl J Med* 1992; 326:733-736.
- Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2001; 344:1450-1460.

11. Chambers BR, Norris JW, Shurvell BL, Hachinski VC. Prognosis of acute stroke. *Neurology* 1987; 37:221-225.
12. Inagawa T. Risk factors for primary intracerebral hemorrhage in patients in Izumo City, Japan. *Neurosurg Rev* 2007; 30:225-234.
13. Herzig R, Vlachová I, Mares J, Krupka B, Gabrys M, Vaverková H. Occurrence of dyslipidemia in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Eur J Lipid Sci Technol* 2006; 108:383-388.
14. Lin CH, Shimizu Y, Kato H, Robertson TL, Furonaka H, Kodama K, et al. Cerebrovascular diseases in a fixed population of Hiroshima and Nagasaki, with special reference to relationship between type and risk factors. *Stroke* 1984; 15:653-660.
15. Iso H, Jacobs DR, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for Multiple Risk Factor Intervention Trial. *N Engl J Med* 1989; 320:904-910.
16. Giroud M, Creisson E, Fayolle H, Andre N, Becker F, Martin D, et al. Risk factors for primary cerebral hemorrhage: a population-based study-the Stroke Registry of Dijon. *Neuroepidemiology* 1995; 14:20-26.
17. Okumura K, Iseki K, Wakugami K, Kimura Y, Muratani H, Ikemiya Y, et al. Low serum cholesterol as a risk factor for hemorrhagic stroke in men: a community-based mass screening in Okinawa, Japan. *Jpn Circ J* 1999; 63:53-58.
18. Segal AZ, Chiu RI, Eggleston-Sexton PM, Beiser A, Greenberg SM. Low cholesterol as a risk factor for primary intracerebral hemorrhage: a casecontrol study. *Neuroepidemiology* 1999; 18:185-193.
19. Iribarren C, Jacobs DR, Sadler M, Claxton AJ, Sidney S. Low total serum cholesterol and intracerebral hemorrhagic stroke: is the association confined to elderly men? The Kaiser Permanente Medical Care Program. *Stroke* 1996; 27:1993-8.
20. Thrift AG, McNeil JJ, Forbes A, Donnan GA. Risk factors for cerebral hemorrhage in the era of well-controlled hypertension. Melbourne Risk Factor Study (MERFS) Group. *Stroke* 1996; 27:2020-2025.
21. Suh I, Jee SH, Kim HC, Nam CM, Kim IS, Appel LJ. Low serum cholesterol and haemorrhagic stroke in men: Korea Medical Insurance Corporation Study. *Lancet* 2001 24; 357:922-5.
22. Postiglione A, Napoli C. Hyperlipidaemia and atherosclerotic cerebrovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 1995; 6:236-42.
23. Orken DN, Kenangil G, Celik M, Mail Z, Kayaalp H, Erginoz E, et al. Association of low cholesterol with primary intracerebral haemorrhage: a case control study. *Acta Neurol Scand* 2009; 119:151-4.
24. Hänggi D, Steiger HJ. Spontaneous intracerebral haemorrhage in adults: a literature overview. *Acta Neurochir* 2008; 150:371-9.
25. Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, Callahan A, Hennerici M, Sillesen H, et al. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology* 2007; 70:2364-2370.
26. Vergouwen MDI, de Haan RJ, Vermeulen M, Roos YBWEM. Statin treatment and the occurrence of hemorrhagic stroke in patients with a history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2008; 39:497-502.
27. Ramírez-Moreno JM, Casado-Naranjo I, Portilla JC, Calle ML, Tena D, Falcón A, et al. Serum cholesterol LDL and 90-day mortality in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2009; 40:1917-20.
28. Konishi M, Iso H, Komachi Y, Iida M, Shimamoto T, Jacobs DR Jr, et al. Associations of serum total cholesterol, different types of stroke, and stenosis distribution of cerebral arteries. The Akita Pathology Study. *Stroke* 1993; 24:954-64.
29. Reed DM. The paradox of high risk of stroke in populations with low risk of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1990; 131:579-88.
30. Cui R, Iso H, Toyoshima H, Date C, Yamamoto A, Kikuchi S, et al. Serum total cholesterol levels and risk of mortality from stroke and coronary heart disease in Japanese: the JACC study. *Atherosclerosis* 2007; 194:415-20.
31. Tanaka A, Ueno Y, Nakayama Y, Takano K, Takebayashi S. Small chronic hemorrhages and ischemic lesions in association with spontaneous intracerebral hematomas. *Stroke* 1999; 30:1637-42.
32. Fazekas F, Kleinert R, Roob G, Kleinert G, Kapeller P, Schmidt R, et al. Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds. *Am J Neuroradiol* 1999; 20:637-642.

33. Lee SH, Bae HJ, Yoon BW, Kim H, Kim DE, Roh JK. Low concentration of serum total cholesterol is associated with multifocal signal loss lesions on gradient-echo magnetic resonance imaging: analysis of risk factors for multifocal signal loss lesions. *Stroke* 2002; 33:2845-9.
34. Roquer J, Rodríguez-Campello A, Gomis M, Ois A, Munteis E, Bohm P. Serum lipid levels and in-hospital mortality in patients with intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2005; 65:1198-1202.
35. Rodríguez-Luna D, Rubiera M, Ribo M, Coscojuela P, Pagola J, Piñeiro S, et al. Serum low-density lipoprotein cholesterol level predicts hematoma growth and clinical outcome after acute intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2011; 42:2447-52.
36. Zhang X, Patel A, Horibe H, Wu Z, Barzi F, Rodgers A, et al. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol* 2003; 32:563-72.
37. Woo D, Kissela BM, Khoury JC, Sauerbeck LR, Haverbusch MA, Szaflarski JP, et al. Hypercholesterolemia, HMG-CoA reductase inhibitors, and risk of intracerebral hemorrhage: a case-control study. *Stroke* 2004; 35:1360-4.
38. Wei JW, Arima H, Huang Y, Wang JG, Yang Q, Liu Z, et al. Variation in the frequency of intracerebral haemorrhage and ischaemic stroke in China: a national, multicentre, hospital register study. *Cerebrovasc Dis* 2010; 29:321-7.
39. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke* 2003; 34:2060-65.
40. Wang X, Dong Y, Qi X, Huang C, Hou L. Cholesterol levels and risk of hemorrhagic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2013; 44:1833-9.
41. Derex L, Hermier M, Adeleine P, Pialat JB, Wiart M, Berthezène Y, et al. Clinical and imaging predictors of intracerebral haemorrhage in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator.
42. Zhou JF, Wang JY, Luo YE, Chen HH. Influence of hypertension, lipometabolism disorders, obesity and other lifestyles on spontaneous intracerebral hemorrhage. *Biomed Environ Sci* 2003; 16:295-303.
43. Zodpey SP, Tiwari RR, Kulkarni HR. Risk factors for haemorrhagic stroke: a case-control study. *Public Health* 2000; 114:177-82.
44. Kubota M, Yamaura A, Ono J, Itani T, Tachi N, Ueda K, et al. Is family history an independent risk factor for stroke? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62:66-70.
45. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; 376:112-23.
46. Zia E, Pessah-Rasmussen H, Khan FA, Norrving B, Janzon L, Berglund G, Engstrom G. Risk factors for primary intracerebral hemorrhage: a population-based nested case-control study. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21:18-25.
47. Xu H, Yang Q, Tang B. Studies on stroke and blood lipid level. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 1998;32(6):366-8.
48. Wieberdink RG, Poels MM, Vernooij MW, Koudstaal PJ, Hofman A, van der Lugt A, et al. Serum lipid levels and the risk of intracerebral hemorrhage: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:2982-89.