

# **Utjecaj glikemijskog statusa na ishod ishemijskog moždanog udara**

---

**Borić, Marijan**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:767489>

*Rights / Prava:* [In copyright/Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-05-19**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINA**

**Marijan Borić**

**UTJECAJ GLIKEMIJSKOG STATUSA  
NA ISHOD ISHEMIJSKOG MOŽDANOG  
UDARA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2023.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINA**

**Marijan Borić**

**UTJECAJ GLIKEMIJSKOG STATUSA  
NA ISHOD ISHEMIJSKOG MOŽDANOGL  
UDARA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2023.**

Rad je ostvaren u: Klinici za neurologiju Medicinskog fakulteta Osijek, u sastavu Kliničke bolnice „Sveti Duh“ Zagreb

Mentor rada: doc. dr. sc. Hrvoje Budinčević, prim. dr. med.

Rad ima 28 listova i 12 tablica.

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. <i>Ishemijski moždani udar</i> .....	1
1.1.1. <i>Etiologija i patofiziologija</i> .....	1
1.1.2. <i>Klasifikacija</i> .....	2
1.1.3. <i>Klinička slika i dijagnoza</i> .....	3
1.1.4. <i>Liječenje i prognoza</i> .....	4
1.2. <i>Glikemija</i> .....	6
1.2.1. <i>Hiperglikemija</i> .....	6
1.2.2. <i>Hipoglikemija</i> .....	7
2. HIPOTEZA .....	9
3. CILJEVI .....	10
4. ISPITANICI I METODE .....	11
4.1. <i>Ustroj studije</i> .....	11
4.2. <i>Ispitanici</i> .....	11
4.3. <i>Metode</i> .....	11
4.4. <i>Statističke metode</i> .....	12
5. REZULTATI .....	13
6. RASPRAVA .....	20
7. ZAKLJUČAK .....	22
8. SAŽETAK .....	23
9. SUMMARY .....	24
10. LITERATURA .....	25
11. ŽIVOTOPIS .....	28

## **POPIS KRATICA**

COVID-19 - bolest uzrokovana koronavirusom (prema engl. *Coronavirus disease 2019*)

GUK - glukoza u krvi

HbA1c - hemoglobin A1c

IMU - ishemijski moždani udar

LVD - bolest velikih krvnih žila (prema engl. *large-vessel disease*)

mRS - modificirana Rankinova ljestvica (prema engl. *The modified Rankin scale*)

MU - moždani udar

NIHSS - ljestvica moždanog udara Nacionalnog instituta za zdravlje (prema engl. *National institutes of health stroke scale*)

LACI - lakunarni infarkt (prema engl. *lacunar cerebral infarction*)

PACI - djelomični infarkt prednje cirkulacije (prema engl. *partial anterior circulation infarct*)

POCI - infarkt stražnje cirkulacije (prema engl. *posterior circulation infarct*)

TACI - potpuni infarkt prednje cirkulacije (prema engl. *total anterior circulation infarct*)

TOAST - ispitivanje ORG 10172 u liječenju akutnog moždanog udara (prema engl. *Trial of ORG 10172 in acute stroke treatment*)

TPA - tkivni aktivator plazminogena (prema engl. *tissue plasminogen activator*)

## 1. UVOD

Moždani udar (MU) klinički je sindrom koji se prezentira kao naglo nastali žarišni ili, rjeđe, globalni neurološki deficit u obliku poremećaja govora, poremećaja vida, slabosti mišića, ili cerebelarne disfunkcije u trajanju duljem od 24 sata, ili koji za posljedicu ima smrt koja se može objasniti samo cerebrovaskularnim poremećajem (1, 2). U svijetu je MU drugi vodeći uzrok smrti i vodeći uzrok invaliditeta. Godišnje u Europi pogađa 1,1 milijun stanovnika te uzrokuje 440 000 smrti te značajno finansijski opterećuje prehospitalnu, bolničku i posthospitalnu skrb (3, 4). Prolazna ili trajna okluzija moždanih žila dovodi do ishemijskog moždanog udara, što čini većinu MU-a (5). Ishemijski moždani udar (IMU) najčešća je vrsta MU-a i čini 80 % svih slučajeva (6). Smatra se vodećim uzrokom invaliditeta te četvrtim vodećim uzrokom smrti (7). Posljedica je smanjenja ili prekida dotoka krvi u mozak. Manji udio nastaje posljedično trombozi u srednjim ili velikim cerebralnim venama. Hemoragijski MU čini oko 20 % svih slučajeva (6, 8).

### ***1.1. Ishemijski moždani udar***

#### ***1.1.1. Etiologija i patofiziologija***

IMU je neurološki poremećaj koji je posljedica žarišne cerebralne ishemije povezane s trajnim infarktom mozga. Uzroci su IMU-a aterotrombotska okluzija velikih arterija, cerebralna embolija, netrombotička okluzija malih, dubokih cerebralnih arterija i proksimalna arterijska stenoza s hipotenzijom koja smanjuje cerebralni protok krvi. Trećina je IMU-a u vrijeme otpusta bolesnika nepoznatog uzroka te su ti udari kategorizirani kao kriptogeni (9). Etiologija je IMU-a višečimbenična. Najčešći su promjenjivi čimbenici rizika hipertenzija, pušenje, alkoholizam, dislipidemija, šećerna bolest, nepravilna prehrana, pretilost te nedovoljna tjelesna aktivnost. Značajan čimbenik rizika jest i genetska predispozicija. Napretkom medicine poznata jest uloga genetike u ranom nastanku MU-a, međutim oni nastali u starijoj dobi pripisuju se promjenjivim čimbenicima rizika (9, 10). Ostali su uzroci IMU-a fibrilacija atrija, akutni infarkt miokarda, postinfarktno stanje, mitralna stenoza, stenoza karotidne arterije, psihosocijalni stres, hiperkoagibilna stanja, unos egzogenog estrogena te upalna stanja poput infektivnog endokarditisa, vaskulitisa, meningitisa te sifilisa (9). Patofiziologija IMU-a počinje

nedovoljnog krvnom opskrbom žarišnog područja moždanog tkiva zbog opstruktivnog procesa (3, 11). Razlikuje se područje infarkta i zonu penumbru, tkivo u okolnom području koje ne odumire odmah i može se oporaviti ranom reperfuzijom (3). U području smanjenog protoka krvi potrošnja adenzin trifosfata nadvladava proizvodnju, što dovodi do patofizioloških promjena koje uključuju ionsku neravnotežu, neuroupalu i abnormalnu aktivaciju imunoloških stanica, što može dovesti do smrti neurona. Međutim, unatoč opsežnom istraživanju koje je provedeno, točni mehanizmi oštećenja nisu u potpunosti shvaćeni. Poznato je da interleukini imaju glavnu ulogu u napredovanju IMU-a (3, 12). Ishemija uzrokuje povećanje reaktivnih kisikovih vrsta i dušikovog oksida. U konačnici, patofiziološka kaskada dovodi do razaranja stanične membrane, stanične lize i stanične smrti nekrozom ili apoptozom. Aktivacija mikroglija stanica u ishemiskom području uzrokuje povećanje proupatnih citokina, protuupalnih citokina i neurotrofnih čimbenika, dostižući vrhunac od 48 do 72 sata nakon ishemije trajući i do nekoliko tjedana (3). Također, četiri su potencijalne patofiziološke osi povezane s tromboembolijom i IMU-om u pacijenata koji imaju bolest uzrokovana koronavirusom (COVID-19, prema engl. *Coronavirus disease 2019*). Imunološki posredovana tromboza i hiperkoagulopatija, alternativni put renin-angiotenzin sustava, kardioembolija i kardiopatija povezana s bolesti COVID-19 te oštećenje neurovaskularne jedinice posredovano koronavirusom (13).

### 1.1.2. Klasifikacija

IMU je heterogen, s više od sto uključenih patoloških procesa. Prema TOAST klasifikaciji (TOAST, prema engl. *Trial of ORG 10172 in acute stroke treatment*) postoji pet vodećih uzroka: bolest velikih krvnih žila (LVD, prema engl. *large-vessel disease*), bolest malih krvnih žila, kardioembolija, moždani udar drugog utvrđenog uzroka te moždani udar neutvrđenog uzroka (3, 14–16). LVD uključuje aterosklerozu, arterijsku disekciju i arterijsku emboliju. Trombotička ili embolička okluzija velikih arterija može se pojaviti u sindromima zbog smanjenog protoka krvi u određenim područjima mozga koji koreliraju s nalazima neurološkog pregleda. Velike krvne žile uključuju intrakranijalne arterije (Willisov krug i njegove proksimalne ogranke) i ekstrakranijalne arterije (zajednička karotida, unutarnja karotida, vertebralna arterija). Primarne su bolesti malih krvnih žila koje uzrokuju lakunarni infarkt lipohijalinoza i ateroskleroza. Lipohijalinoza je koncentrično hijalinsko zadebljanje malih cerebralnih žila koje dovodi do okluzije penetrantnih arterija. Aterosklerotični plakovi matičnih

arterija koji zahvaćaju ušće perforantnih grana također mogu dovesti do okluzije, a mikroateromi mogu začepiti male penetrantne arterije. Brojni su izvori kardioembolije koji dovode do MU-a i uključuju aritmiju, bolest srčanih zalistaka, bioprostetske i mehaničke srčane zaliske te kardiomiopatiju (3). Oxford klasifikacija kategorizira IMU na temelju početnih simptoma i kliničkih znakova. Ova se klasifikacija temelji isključivo na kliničkim nalazima i ne uključuje radiološku obradu. Razlikuju se četiri tipa: potpuni infarkt prednje cirkulacije (TACI, prema engl. *total anterior circulation infarct*), djelomični infarkt prednje cirkulacije (PACI, prema engl. *partial anterior circulation infarct*), infarkt stražnje cirkulacije (POCI, prema engl. *posterior circulation infarct*) i lakuarni infarkt (LACI, prema engl. *lacunar cerebral infarction*). TACI jest veliki kortikalni IMU koji zahvaća područja mozga opskrbljena prednjom i srednjom cerebralnom arterijom. Kriteriji su: jednostrana slabost lica, ruke i noge, ipsilateralna hemianopsija te viša cerebralna disfunkcija u obliku poremećaja govora i vidno-prostornog poremećaja. PACI jest manje težak oblik opstrukcije prednje cirkulacije naspram TACI-ja. Dva od tri prethodno navedena kriterija mora biti ispunjeno kako bi se IMU opisao kao PACI, s time da se izolirana viša cerebralna disfunkcija smatra PACI-jem. POCI jest oštećenje područja mozga opskrbljenih stražnjom cirkulacijom kao što su mali mozak i moždano deblo. Jedno od navedenog mora biti prisutno: paraliza kranijalnih živaca i kontralateralni motorički ili osjetni deficit, bilateralni motorni ili osjetni deficit, horizontalna paraliza pogleda, cerebelarne disfunkcije poput vrtoglavice, nistagmusa i ataksije te izolirana ipsilateralna hemianopsija. LACI jest subkortikalni IMU koji se javlja kao posljedica bolesti malih krvnih žila. Nema gubitka viših cerebralnih funkcija poput poremećaja govora. Jedno od navedenog mora biti prisutno: osjetilni deficit, motorni deficit, motoričko-osjetilni deficit te ataksična hemipareza. TOAST klasifikacija uzima u obzir etiologiju te je korisnija jer je poznavanjem mehanizma IMU-a omogućeno pravilno liječenje (17–19).

### **1.1.3. Klinička slika i dijagnoza**

Znakovi i simptomi MU-a uključuju: probleme s govorom i razumijevanjem govora, paralizu ili utrnulost lica, ruke ili noge (češće samo jedne strane tijela), spušten usni kut, probleme s vidom, iznenadnu jaku glavobolju popraćenu povraćanjem, vrtoglavicom ili promjenom svijesti te gubitak ravnoteže i koordinacije. Navedeni znakovi i simptomi uz što brži poziv hitnoj medicinskoj pomoći čine akronim BEFAST (prema engl. *balance, eye, face, arm, speech, time*) (20, 21). Dijagnoza IMU-a uključuje brojne dijagnostičke postupke. Fizikalnim i neurološkim

pregledom utvrđuje se utjecaj potencijalnog MU-a na živčani sustav. Neke su od krvnih pretraga kompletna krvna slika, diferencijalna krvna slika, određivanje glukoze u krvi (GUK), C-reaktivnog proteina te koagulogram. Kompjutorizirana tomografija stvara detaljne slike mozga te može pokazati krvarenje u mozgu, IMU, tumor ili druga stanja. Magnetna rezonancija koristi radiovalove i magnetsko polje za stvaranje detaljnog prikaza mozga. Može otkriti moždano tkivo oštećeno IMU-om i krvarenjem u mozgu. Ultrazvukom karotidnih arterija stvaraju se detaljne slike unutrašnjosti karotidnih arterija. Pretraga pokazuje stupanj stenoze nastale nakupljanjem masnih naslaga (plakova) i hemodinamiku, tj. protok krvi u karotidnim arterijama. Ultrazvukom srca dobiju se detaljne slike srca. Ehokardiogram može pronaći izvor ugrušaka u srcu koji su putovali iz srca u mozak i uzrokovali IMU. Ukoliko je potrebno, cerebralnom se angiografijom može dobiti detaljan prikaz arterija mozga i vrata. Potrebno je isključiti druge moguće uzroke simptoma poput tumora, infekcija ili reakcija na lijekove (20, 22). MU-i stražnje cirkulacije pogrešno se dijagnosticiraju tri puta češće od MU-a prednje cirkulacije, budući da se često javljaju s nespecifičnim simptomima, uključujući izoliranu vrtoglavicu, poremećaj ravnoteže ili glavobolju. Vrtoglavica ili poremećaj ravnoteže s akutnim početkom i dodatnim simptomom stražnje cirkulacije zahtjeva daljnje dijagnostičke postupke (22).

#### **1.1.4. Liječenje i prognoza**

U liječenju IMU-a potrebna je brza uspostava protoka krvi u mozgu. Trombolitičku je terapiju potrebno primijeniti unutar četiri i pol sata od početka simptoma ako se daje intravenozno. Brža primjena lijeka omogućuje bolji ishod. Intravenozna primjena rekombinantnog tkivnog aktivatora plazminogena (TPA, prema engl. *tissue plasminogen activator*), alteplaze ili tenekteplaze, zlatni je standard u liječenju IMU-a (20). Tenekteplaza jest alternativni obećavajući fibrinolitik s boljim sigurnosnim profilom naspram alteplaze. Injekcija TPA obično se daje kroz venu u ruci unutar prva tri sata. TPA obnavlja protok krvi otapanjem krvnog ugruška koji uzrokuje MU. Potrebno je razmotriti rizik, kao što je potencijalno krvarenje u mozgu, kako bi se utvrdila prikladnost primjene TPA. Sigurna provedba trombolize u studiji praćenja moždanog udara (SITS-MOST, prema engl. *The safe implementation of thrombolysis in stroke-monitoring study*) procjenjuje učinkovitost alteplaze u smislu funkcionalne neovisnosti pacijenta tijekom dnevnih aktivnosti tri mjeseca nakon liječenja i sigurnost u smislu izostanka simptomatskog intracerebralnog krvarenja i smrti (23). Intravenozna se tromboliza

može primijeniti samostalno ili u kombinaciji s endovaskularnim liječenjem, mehaničkom trombektomijom, u slučaju okluzije velike krvne žile i općenito unutar šest sati od pojave simptoma. Postupak jest da se TPA kateterom kroz arteriju u preponama primjeni izravno na mjesto MU-a, zatim slijedi mehanička trombektomija. Ovaj je postupak posebno koristan za osobe s velikim ugrušcima koji se ne mogu potpuno otopiti primjenom TPA. Endovaskularna terapija značajno poboljšava ishode i smanjuje dugoročnu onesposobljenost nakon IMU-a (20, 24). Ostali zahvati uključuju karotidnu endarterektomiju i angioplastiku. Karotidnom endarterektomijom uklanja se plak koji blokira protok krvi kroz karotidnu arteriju. Ne preporučuje se osobama sa srčanim bolestima ili drugim medicinskim stanjima. U angioplastici se provlači kateter u karotidne arterije kroz arteriju u preponama, zatim se napuhuje balon kako bi se proširila sužena arterija te se umetne stent koji arteriju održava otvorenom (20). Antitrombotska se terapija koristi za liječenje i sprječavanje IMU-a. Antiagregacijski lijekovi poput aspirina i klopidogrela i najčešće su korišteni lijekovi koji se daju oboljelima od MU-a. Dvojna antiagregacijska terapija klopidogrelom i aspirinom najkorisnija je ako se uvede unutar 24 sata od MU-a i nastavi primjenjivati kroz dvanaest tjedana u osoba s intrakranijskom stenozom, odnosno tri tjedna u osoba s tranzitornom ishemijskom atakom ili blagim IMU-om. Osobama s fibrilacijom atrija može se uvesti antikoagulantna terapija unutar četiri do četrnaest dana od početka neuroloških simptoma, a u osoba s kliničkom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolesti koriste se statini (11). Temeljem bolničke obrade uvodi se ili izmjeni terapija za komorbiditete. Neurorehabilitacija je bitna i neizostavna sastavnica u oporavku od IMU-a (25). Težina IMU-a procjenjuje se ljestvicom moždanog udara Nacionalnog instituta za zdravlje (NIHSS, prema engl. *National institutes of health stroke scale*), a ishod modificiranom Rankinovom ljestvicom (mRS, prema engl. *The modified Rankin scale*). Težina i ishod IMU-a procjenjuje se pri prijemu i otpustu pacijenta. NIHSS ljestvicom status bez simptoma boduje se s 0 bodova, blaži MU od 1 do 4 boda, umjereni MU od 5 do 15 bodova, umjereni do teški MU od 16 do 20 bodova te teški MU od 21 do 42 boda (26). Modificiranom Rankinovom ljestvicom status bez simptoma boduje se s 0 bodova, stanje bez značajne onesposobljenosti unatoč simptomima s 1 bodom, lagano onesposobljenost s 2 boda, umjerenu onesposobljenost s 3 boda, umjereno tešku onesposobljenost s 4 boda, tešku onesposobljenost s 5 bodova te smrtni ishod sa 6 bodova. Osobe koje imaju od 0 do 2 boda imaju dobar ishod, a osobe koje imaju od 3 do 6 bodova loš ishod (27).

## 1.2. Glikemija

### 1.2.1. Hiperglikemija

Hiperglikemija jest stanje povišene koncentracije glukoze u krv, GUK  $> 6,9 \text{ mmol/L}$ , nakon posta. Dijagnoza predijabetesa jest vrijednost GUK-a između  $5,6 \text{ mmol/L}$  i  $6,9 \text{ mmol/L}$ . Osoba s vrijednostima GUK-a većima od  $6,9 \text{ mmol/L}$  u više mjerena, obično dobije dijagnozu šećerne bolesti (28). Hiperglikemija može biti posljedica šećerne bolesti (češće tip 2) kroz kroničnu hiperglikemiju zbog relativnog nedostatka inzulina (29). Također, mogući su uzroci inzulinska rezistencija, pretilost, izostanak tjelovježbe, bolesti gušterače, trudnoća, Cushingov sindrom te brojni drugi sindromi te akromegalija. Simptomi su hiperglikemije polidipsija, poliurija, polifagija, umor, glavobolja, zamagljen vid te usporeno cijeljenje rana (28). Hiperglikemija se često nalazi u bolesnika primljenih u bolnicu zbog akutnog IMU-a. Bolesnici s akutnim MU-om koji imaju hiperglikemiju pri prijemu ili perzistentnu hiperglikemiju tijekom prva tri dana hospitalizacije imaju lošije funkcionalne ishode od bolesnika bez hiperglikemije (7). Također je česta u pacijenata bez šećerne bolesti zbog odgovora na akutni stres koji uključuje aktivaciju osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda i simpatičkog živčanog sustava kao reakciju na opsežnu ozljedu mozga. Moždanu ishemiju karakterizira anaerobna glikoliza koja u nedostatku kisika pogoduje neučinkovitoj proizvodnji adenosin trifosfata iz zaliha glukoze i glikogena, što dovodi do poremećene funkcije stanica. Hiperglikemija ovo stanje pogoršava povećanjem anaerobnog metabolizma i rezultirajućeg nakupljanja laktata te posljedične tkivne acidoze proporcionalne koncentraciji GUK-a. Tkvna acidoza ima citotoksični učinak koji uzrokuje staničnu smrt i edem mozga. Nadalje, oksidativni stres može potaknuti poremećaj krvno-moždane barijere. Povećana propusnost krvno-moždane barijere može dodatno pogoršati edem mozga i povećati stopu hemoragijske transformacije infarkta. U kontekstu moždane ishemije, stanje hiperglikemije povećava izvanstanično nakupljanje glutamata u neokorteksu i povisuje koncentraciju unutarstaničnog kalcija. Posljedično se pospješuje otpuštanje citokroma c u citoplazmu i aktivacija kaspaze-3, čime se uzrokuje ishemiska smrt neurona. Neurovaskularne su ozljede u cerebralnoj ishemiji poremećena revaskularizacija, smanjena perfuzija te povećana reperfuzijska ozljeda. Poremećena je revaskularizacija povezana s povećanom koagulacijom i smanjenom fibrinolitičkom aktivnosti. U usporedbi s euglikemijom, hiperglikemija i hiperinzulinemija pojačavaju učinak inhibitora aktivatora plazminogena i značajno smanjuju učinak TPA, čime utječu na trombolitičku terapiju. Smanjena perfuzija

povezana je sa smanjenjem vazodilatacije ovisne o endotelu posredovane oksidativnim stresom te s padom sinteze dušikovog oksida proizvedenog iz endotela endotelnom sintezom. Povećana reperfuzijska ozljeda razvija se pri odgođenoj revaskularizaciji. Brza reperfuzija oksigeniranom krvi rezultira povećanim ishemijskim oštećenjem i povećanim rizikom od hemoragijske transformacije. Hiperglikemija pogoršava ovo stanje oksidativnim stresom. Također, stanje hiperglikemije uzrokuje masivnu infiltraciju neutrofila u postishemičnom mozgu pogoršavajući moždanu ishemiju (29).

### **1.2.2. *Hipoglikemija***

Hipoglikemija jest stanje snižene koncentracije GUK-a. Američka udruga za šećernu bolest (ADA, prema engl. *The American Diabetes Association*) definirala je potvrđenu hipoglikemiju kao simptomatsku ili asimptomatsku koncentraciju glukoze u krvi,  $\text{GUK} \leq 3,9 \text{ mmol/L}$ , vjerovatnu hipoglikemiju kao simptome tipične za hipoglikemiju u nedostatu mjerena GUK-a, a relativnu hipoglikemiju kao tipične simptome hipoglikemije praćene vrijednostima  $\text{GUK} > 3,9 \text{ mmol/L}$ . Teška hipoglikemija definirana je kao hipoglikemija koja zahtijeva pomoć druge osobe oko liječenja. Hipoglikemija jest najčešća i ograničavajuća nuspojava u liječenju šećerne bolesti (30). Povezana je s povećanim morbiditetom i mortalitetom, produljenom hospitalizacijom, povećanom stopom ponovnog prijema i povećanim troškovima liječenja (31). Osim jatrogeno, hipoglikemiju može uzrokovati dugotrajno gladovanje, teške bolesti jetre i bubrega, prekomjerna konzumacija alkohola te teške bolesti jetre i bubrega. Brojni su simptomi hipoglikemije bljedoča, drhtavica, pojačano znojenje, glavobolja, mučnina, glad, palpitacije, umor, agitiranost i tjeskoba, poremećaj koncentracije, trnci te vrtoglavica (32). Česta izloženost hipoglikemiji može povećati rizik od MU-a (31). Također, hipoglikemija može oponašati akutni IMU ili tranzitornu ishemijsku ataku. Niska koncentracija GUK-a aktivira nekoliko molekularnih i staničnih mehanizama ozljede. Poznato je da autonomni živčani sustav pokreće otpuštanje kateholamina kako bi se uspostavila normalna koncentracija GUK-a povećanom glukoneogenezom i glikogenolizom. Ovaj je adaptivni odgovor na stres praćen štetnim učincima poput tahikardije, povišenog sistoličkog krvnog tlaka, pojačane kontraktilnosti miokarda i smanjenog središnjeg venskog tlaka. Hipertenzivni odgovor na hipoglikemiju može dovesti do postishemične hipertenzije i povećati rizik od hemoragijske transformacije. Hipoglikemija je povezana i s promjenama u fibrinolitičkoj ravnoteži. Serumski fibrinogen i koagulacijski su faktor VIII povećani u akutnim hipoglikemijskim epizodama, dok je ukupan

broj trombocita smanjen zbog pojačane agregacije trombocita. Prokoagulacijsko stanje rezultat je i povećanog stvaranja trombina, von Willebrandovog faktora, interleukina 6, tumorskog faktora nekroze alfa, C-reaktivnog proteina, endotelina-1 te P-selektina, što dovodi do sekundarnih ishemijskih epizoda zbog vazokonstrikcije i stvaranja tromba, ali i do poremećaja krvno-moždane barijere te posljedičnog vazogenog edema i hemoragije. Teška akutna hipoglikemija povezana je sa smanjenjem energetskih metabolita u mozgu poput kreatin fosfokinaze, adenozin trifosfata i adenozin monofosfata (29).

## **2. HIPOTEZA**

Hipoteza: inicijalna je hiperglikemija povezana s lošim funkcijskim ishodom u osoba s ishemijskim moždanim udarom

### 3. CILJEVI

Ciljevi su ovoga istraživanja:

- ispitati utjecaj glikemije kod prijema na ishod ishemijskog moždanog udara
- ispitati utjecaj glikemije na ishod i težinu ishemijskog moždanog udara u osoba kod kojih je primijenjena revaskularizacijska terapija u svrhu liječenja ishemijskog moždanog udara
- ispitati utjecaj glikemije na ishod i težinu ishemijskog moždanog udara u osoba kod kojih nije primijenjena revaskularizacijska terapija
- ispitati postoje li razlike u glikemijskom profilu osoba s ishemijskim moždanim udarom prije i za vrijeme pandemije bolesti COVID-19

## 4. ISPITANICI I METODE

### ***4.1. Ustroj studije***

Istraživanje je provedeno kao presječno istraživanje s korištenjem povijesnih izvora (33).

### ***4.2. Ispitanici***

Istraživanje je obuhvatilo 2029 bolesnika od kojih je 1671 zadovoljio uvjete za uključivanje u studiju. U istraživanje su bili uključeni svi bolesnici s akutnim moždanim udarom stariji od 18 godina koji su bili hospitalizirani zbog akutnog novonastalog ishemijskog moždanog udara u Zavodu za cerebrovaskularne bolesti i intenzivnu neurologiju i Klinici za neurologiju Kliničke bolnice „Sveti Duh“ u razdoblju od 1. siječnja 2018. godine do 31. prosinca 2021. godine. Isključni su kriteriji bili osobe s hemoragijskim moždanim udarom, osobe s nepotpunim podatcima te osobe kod kojih nisu uzeti uzorci krvi za analizu glikemije kod prijema. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku Medicinskog fakulteta Osijek i Etičko povjerenstvo Kliničke bolnice „Sveti Duh“ u Zagrebu.

### ***4.3. Metode***

Demografski i klinički podatci prikupljeni su iz povijesti bolesti. Bilježila se dob, spol, težina ishemijskog moždanog udara, laboratorijske vrijednosti glukoze u krvi te postojanje arterijske hipertenzije, hiperlipidemije, šećerne bolesti, kardiomiopatije, fibrilacije atrija i bolesti COVID-19. Ishemijski su moždani udari dijagnosticirani temeljem kliničkog pregleda i neuroradiološke obrade (kompjutoriziranom tomografijom ili magnetskom rezonancijom). Ishod moždanog udara procijenjiva se modificiranim Rankinovom ljestvicom pri otpustu iz bolnice. Raspon ljestvice je od 0 do 6 gdje 0 predstavlja odsutnost simptoma, a 6 smrt. Težina moždanog udara procijenjivala se NIHSS ljestvicom. Raspon je ljestvice od 0 do 42. Težina moždanog udara može biti blaga (od 1 do 4 boda), umjerena (od 5 do 15 bodova), umjereno teška (od 16 do 20 bodova) i teška (od 21 do 42 boda). Za razdoblje pandemije bolesti COVID-19 uzelo se razdoblje od 1. siječnja 2020. do 31. prosinca 2021.

#### **4.4. Statističke metode**

Kategorički su podatci predstavljeni apolutnim i relativnim frekvencijama. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom, a zbog razdiobe koja ne slijedi normalnu, podatci su opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Za testiranje razlika kontinuiranih varijabli koristio se Mann Whitneyev U test i Kruskal Wallisov test. Sve su P vrijednosti dvostrane. Razina je značajnosti postavljena na Alpha = 0,05. Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 20.218 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023).

## 5. REZULTATI

Istraživanje je obuhvatilo 2029 bolesnika od kojih je 1671 zadovoljio uvjete za uključivanje u studiju. Od 1671 bolesnika, 854 (51,1 %) su bili muškarci. Medijan je dobi bolesnika bio 75 godina (interkvartilnog raspona od 66 do 83 godine) u rasponu od 21 do najviše 99 godina. Najučestalije su dijagnoze bile kod 565 (33,8 %) bolesnika cerebralni infarkt zbog tromboze cerebralnih arterija (I63.3) te kod 508 (30,4 %) bolesnika cerebralni infarkt zbog embolije cerebralnih arterija (I63.4) (Tablica 1).

Tablica 1. Obilježja bolesnika

	Broj (%) bolesnika
Spol	
Muškarci	854 (51,1)
Žene	817 (48,9)
Dijagnoza	
Cerebralni infarkt zbog tromboze cerebralnih arterija (I63.3)	565 (33,8)
Cerebralni infarkt zbog embolije cerebralnih arterija (I63.4)	508 (30,4)
Cerebralni infarkt zbog neoznačene okluzije ili stenoze cerebralnih arterija (I63.5)	434 (25,9)
Cerebralni infarkt zbog tromboze ekstracerebralnih arterija (I63.0)	104 (6,2)
Cerebralni infarkt zbog embolije ekstracerebralnih arterija (I63.1)	24 (1,4)
Cerebralni infarkt zbog neoznačene okluzije ili stenoze ekstracerebralnih arterija (I63.2)	25 (1,5)
Cerebralni infarkt, neoznačeni (I63.9)	9 (0,5)
Ostali cerebralni infarkti (I63.8)	2 (0,1)

Prema Oxford klasifikaciji MU-a, najviše je bolesnika, 579 (34,6 %), imalo PACI, a najmanje je bolesnika, 180 (10,9 %), imalo TACI. Prema TOAST klasifikaciji MU-a, najviše je bolesnika, 673 (40,3 %), imalo makrongiopatiju LVD, a najmanje je bolesnika, 487 (29,1 %), imalo lakunarni moždani udar - mikroangiopatiju (Tablica 2).

Tablica 2. Raspodjela bolesnika prema klasifikacijama moždanog udara

	Broj (%) bolesnika
<b>Oxford</b>	
*TACI	180 (10,9)
†PACI	579 (34,6)
‡LACI	577 (34,5)
§POCI	335 (20,0)
<b>TOAST</b>	
Lakunarni moždani udar - mikroangiopatija	487 (29,1)
Makroangiopatija   LVD	673 (40,3)
Kardioembolijski moždani udar	511 (30,6)
*potpuni infarkt prednje cirkulacije (TACI, prema engl. <i>total anterior circulation infarct</i> )	
†djelomični infarkt prednje cirkulacije (PACI, prema engl. <i>partial anterior circulation infarct</i> )	
‡lakunarni infarkt (LACI, prema engl. <i>lacunar infarct</i> )	
§infarkt stražnje cirkulacije (POCI, prema engl. <i>posterior circulation infarct</i> )	
bolest velikih krvnih žila (LVD, prema engl. <i>large-vessel disease</i> )	

Arterijska hipertenzija kod 1459 (87 %) bolesnika, hiperlipidemija kod njih 933 (55,6 %), i fibrilacija atrija kod 522 (31,1 %) bolesnika najučestaliji su komorbiditeti (Tablica 3).

Tablica 3. Raspodjela bolesnika s obzirom na komorbiditete

	Broj (%) bolesnika
Arterijska hipertenzija	1453 (87)
Hiperlipidemija	928 (55,5)
Fibrilacija atrija	521 (31,2)
Kardiomiopatija	234 (14)
Stenoza karotide	318 (19)
Prethodni moždani udar	327 (19,6)
*COVID-19 bolest	41 (2,5)
Šećerna bolest	501 (30)
Predijabetes	13 (0,8)

\*bolest uzrokovan koronavirusom (COVID-19, prema engl. *Coronavirus disease 2019*)

Medijan broja dana od simptoma do hospitalizacije bio jest od 0 do najviše 7 dana. a broj dana hospitalizacije bio jest medijana 8 dana, do najviše 92 dana. Mjere sredine NIHSS ljestvice i modificirane Rankinove ljestvice prikazane su Tablicom 4.

Tablica 4. Mjere sredine i raspršenja broja dana hospitalizacije, broja dana od simptoma do hospitalizacije te vrijednosti ljestvice moždanog udara Nacionalnog instituta za zdravlje i modificirane Rankinove ljestvice

	Medijan (interkvartilni raspon)	Raspon
Broj dana hospitalizacije	8 (5 – 13)	0 – 92
Dani od simptoma do hospitalizacije	0 (0 – 1)	0 – 8
*NIHSS ljestvica		
*NIHSS prijem	6 (3 – 12)	0 – 38
*NIHSS otpust	3 (1 – 7)	0 – 43
†mRS ljestvica		
†mRS prijem	0 (0 – 1)	0 – 5
†mRS otpust	2 (1 – 4)	0 – 6

\*ljestvica moždanog udara Nacionalnog instituta za zdravlje (NIHSS, prema engl. *National Institutes of health stroke scale*)

†modificirana Rankinova ljestvica (mRS, prema engl. *The modified Rankin Scale*)

Tromboliza je učinjena kod 411 (24,6 %) bolesnika, a trombektomija kod 120 (7,2 %) bolesnika. Kod prijema teško stanje prema NIHSS ljestvici imala su 253 (15,1 %) bolesnika, a kod otpusta njih 270 (16,2 %). Loš ishod prema modificiranoj Rankinovoj ljestvici imalo je 810 (48,5 %) bolesnika, a smrtni ishod se bilježi kod njih 209 (12,5 %) (Tablica 5).

Tablica 5. Raspodjela bolesnika prema primjeni trombolize i trombektomije te prema vrijednostima ljestvice moždanog udara Nacionalnog instituta za zdravlje i modificirane Rankinove ljestvice

	Broj (%) bolesnika
Tromboliza	411 (24,6)
Trombektomija	120 (7,2)
*NIHSS prijem	
Blaga 0 – 4	600 (35,9)
Umjerena 5 – 16	818 (49)
Teška 17 – 42	253 (15,1)
*NIHSS otpust	
Blaga 0 – 4	947 (56,7)
Umjerena 5 – 16	454 (27,2)
Teška 17 – 42	270 (16,2)
Ishod †mRS	
Dobar ishod	861 (51,5)
Loš ishod	810 (48,5)

\*ljestvica moždanog udara Nacionalnog instituta za zdravlje (NIHSS, prema engl. *National institutes of health stroke scale*)

†modificirana Rankinova ljestvica (mRS, prema engl. *The modified Rankin Scale*)

Nakon liječenja, u odnosu na prije liječenja, više je ispitanika bilo na antitrombotskoj terapiji, uzimalo antihipertenzive i hipolipemike (Tablica 6).

Tablica 6. Raspodjela bolesnika prema vrsti terapije prije i nakon liječenja

	Broj (%) bolesnika	Poslje (n = 1462)
	Prije (n = 1671)	
Antitrombotska terapija	695 (41,6)	1411 (96,5)
Antihipertenziv	1293 (77,2)	1311 (89,7)
Antidijabetik	428 (25,6)	412 (24,7)
Hipolipemik	452 (27)	929 (63,5)

Nakon liječenja, 984 (58,9 %) bolesnika se otpušta kući, u toplice odlazi 189 (11,3 %) bolesnika, dok se smrtni ishod bilježi kod 209 (12,5 %) bolesnika (Tablica 7).

Tablica 7. Bolesnici u odnosu na mjesto otpusta nakon liječenja

	Broj (%) bolesnika
Kuća	984 (58,9)
Dom	133 (8)
Toplice	189 (11,3)
Premještaj	156 (9,3)
Smrt	209 (12,5)

Značajno su više bile vrijednosti GUK-a (Mann Whitney u test,  $P < 0,001$ ) u skupini ispitanika s lošim ishodom prema Rankinovoj ljestvici (Tablica 8).

Tablica 8. Razlike u vrijednostima glukoze u krvi i hemoglobina A1c (HbA1c) prema ishodu (modificirana Rankinova ljestvica)

Medijan (interkvartilni raspon) prema ishodu (Rankin)		*P
Dobar ishod	Loš ishod	
†GUK	6,8 (5,7 – 8,4)	7,2 (5,9 – 9,3) <b>&lt; 0,001</b>
‡HbA1c	7,1 (6,03 – 8,5)	7 (6 – 8) 0,47

\*Mann Whitney U test

†glukoza u krvi

‡hemoglobin A1c

Značajno su više bile vrijednosti GUK-a (Kruskal Wallis test,  $P = 0,008$ ) i niže vrijednosti HbA1c-a (Kruskal Wallis test,  $P = 0,02$ ) u skupini ispitanika s teškom kliničkom slikom u odnosu na blagu ili umjerenu (Tablica 9).

## REZULTATI

Tablica 9. Razlike u vrijednostima glukoze u krvi i hemoglobina A1c prema težini kliničke slike kod prijema

Medijan (interkvartilni raspon) prema težini kliničke slike kod prijema (*NIHSS ljestvici)				†P
	Blaga	Umjerena	Teška	
‡GUK	6,7 (5,6 – 8,6)	7,0 (5,8 – 8,7)	7,3 (6,0 – 9,3)	<b>0,008</b>
§HbA1c	7,3 (6,1 – 9,1)	7,1 (6,0 – 8,3)	6,5 (5,6 – 7,3)	<b>0,02</b>

\*ljestvica moždanog udara Nacionalnog instituta za zdravlje (NIHSS, prema engl. *National institutes of health stroke scale*)

†Kruskal Wallis test

‡glukoza u krvi

§hemoglobin A1c

Kod otpusta, značajno su više bile inicijalne vrijednosti GUK-a kod bolesnika s teškom kliničkom slikom (Kruskal Wallis test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 10).

Tablica 10. Razlike u vrijednostima glukoze u krvi i hemoglobina A1c prema težini kliničke slike kod otpusta

Medijan (interkvartilni raspon) prema težini kliničke slike kod otpusta (*NIHSS ljestvici)				†P
	Blaga	Umjerena	Teška	
‡GUK	6,9 (5,7 – 8,6)	6,7 (5,8 – 8,4)	7,8 (6,1 – 10,4)	<b>&lt; 0,001</b>
§HbA1c	7,3 (6,0 – 8,8)	6,5 (6,0 – 8,1)	7,1 (6,0 – 7,6)	0,10

\*ljestvica moždanog udara Nacionalnog instituta za zdravlje (NIHSS, prema engl. *National institutes of health stroke scale*)

†Kruskal Wallis test

‡glukoza u krvi

§hemoglobin A1c

Značajno je niži HbA1c bio kod bolesnika za vrijeme COVID-a (Mann Whitney u test,  $P = 0,02$ ) u odnosu na vrijeme prije COVID-a, dok u vrijednostima GUK-a nema značajne razlike prema skupinama (Tablica 11).

## REZULTATI

Tablica 11. Razlike u vrijednostima glukoze u krvi i hemoglobina A1c prije i za vrijeme bolesti uzrokovane koronavirusom

	Medijan (interkvartilni raspon)		*P
	prije †COVID - a	†COVID	
‡GUK	7,0 (5,8 – 8,9)	6,9 (5,8 – 8,7)	0,42
§HbA1c	7,4 (6,3 – 6,7)	6,9 (5,9 – 8,3)	<b>0,02</b>

\*Mann Whitney U test

†bolest uzrokovana koronavirusom (COVID-19, prema engl. *Coronavirus disease 2019*)

‡glukoza u krvi

§hemoglobin A1c

Značajno su niže vrijednosti HbA1c-a imali bolesnici kod kojih je primjenjena revaskularizacija u odnosu na one bez (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 12).

Tablica 12. Razlike u vrijednostima glukoze u krvi i hemoglobina A1c kod primjene revaskularizacije ili ne

	Medijan (interkvartilni raspon)		*P
	Bez (n = 1225)	Revaskularizacija (n = 446)	
‡GUK	6,9 (5,8 – 9,0)	7,0 (5,8 – 8,5)	0,48
‡HbA1c	7,2 (6,1 – 8,9)	6,3 (5,7 – 7,3)	<b>&lt; 0,001</b>

\*Mann Whitney U test

‡glukoza u krvi

‡hemoglobin A1c

## 6. RASPRAVA

Ovim presječnim istraživanjem s korištenjem povijesnih izvora ispitao se utjecaj glikemijskog profila i revaskularizacijske terapije na težinu i ishod IMU-a. Također se promatrao glikeminski profil ispitanika prije i za vrijeme pandemije bolesti COVID-19. U istraživanje su bili uključeni svi pacijenti s akutnim IMU-om kojima su uzorci krvi uzeti unutar tri dana od prijema u bolnicu.

U ovome je istraživanju sudjelovao približno jednak broj muškaraca i žena. Najučestalije su dijagnoze bile cerebralni infarkt zbog tromboze cerebralnih arterija (I63.3) i cerebralni infarkt zbog embolije cerebralnih arterija (I63.4). Istraživanje Caso i suradnika pokazalo jest da su žene imale više kardioembolijskih MU-a od muškaraca, dok su muškarci imali više lakunarnih i aterosklerotičnih MU-a (34).

Prema TOAST klasifikaciji najučestaliji je uzrok IMU-a bila makroangiopatija LVD, zatim slijede kardioembolija i mikroangiopatija. Isti su redoslijed učestalosti uzroka IMU-a u svome radu opisali Knight-Greenfield i suradnici (35). Prema Oxford klasifikaciji najučestaliji je uzrok IMU-a bio lakunarni infarkt, zatim slijede djelomični infarkt prednje cirkulacije, infarkt stražnje cirkulacije te potpuni infarkt prednje cirkulacije. Yang i suradnici su u svome istraživanju dobili sljedeći redoslijed po učestalosti: lakunarni infarkt, djelomični infarkt prednje cirkulacije, potpuni infarkt prednje cirkulacije, infarkt stražnje cirkulacije (36). Najbolji ishod nakon IMU-a očekuje se kod lakunarnog infarkta pošto nisu zahvaćene velike krvne žile i viši moždani centri.

Najučestaliji su komorbiditeti ispitanika bili arterijska hipertenzija, hiperlipidemija i fibrilacija atrija, a zatim slijede šećerna bolest i ostale srčane bolesti. U radu Viranija i suradnika navedeni se komorbiditeti ističu kao najčešći uzroci MU-a te su nevedeni čimbenici rizika u porastu (37).

U istraživanju se gledalo da broj dana od početka simptoma do prijema ne bude veći od sedam jer bi se onda radilo o subakutnom MU-u. Revaskularizacijska se terapija u obliku trombolize ili mehaničke trombektomije primjenila u približno trećine ispitanika. Uočilo se da su mnogi ispitanici koji su pri prijemu imali umjerenu težinu IMU-a nakon revaskularizacijske terapije kod otpusta imali blagu težinu i dobar ishod IMU-a. Taj rezultat nam ističe značaj pravovremene reakcije na simptome IMU-a i dolaska do bolnice u protokolom zadanom vremenu za revaskularizacijsku terapiju. Istraživanje Herpich i suradnika pokazalo je da je odgovarajuće liječenje IMU-a ključno za smanjenje morbiditeta i mortaliteta (38).

U istraživanju se uočilo da je nakon liječenja, u odnosu na razdoblje prije liječenja, više ispitanika bilo na antitrombotskoj terapiji, uzimalo antihipertenzive i hipolipemike. Najvjerojatniji razlog tome jest što mnogi pacijenti nisu imali odgovarajuću terapiju za svoja stanja te u svrhu profilakse IMU-a. Smanjenjem čimbenika rizika značajno se umanjuje rizik od nastanka IMU-a.

Više je od polovine ispitanika nakon liječenja bilo otpušteno na kućnu njegu, dok je podjednak broj ispitanika otpušten u dom ili toplice, premješten na odjeljno liječenje ili preminuo. Najvjerojatniji razlog otpusta većine pacijenata na kućnu njegu jest što je većina ispitanika nakon liječenja imala blagu i umjerenu težinu te dobar ishod IMU-a.

Kod prijema, značajno su više bile vrijednosti GUK-a i niže vrijednosti HbA1c-a u skupini ispitanika s teškom kliničkom slikom u odnosu na blagu ili umjerenu. HbA1c jest ograničavajuća varijabla istraživanja pošto se nije rutinski vadio. Bolesnici s akutnim MU-om koji imaju hiperglikemiju pri prijemu ili perzistentnu hiperglikemiju tijekom prva tri dana hospitalizacije imaju lošije funkcionalne ishode od bolesnika bez hiperglikemije (7). Kod otpusta, značajno su više bile inicijalne vrijednosti GUK-a kod bolesnika s teškom kliničkom slikom. U studiji Rossoa i suradnika iz 2011. godine hiperglikemija je bila štetna i kod revaskulariziranih i kod nerevaskulariziranih ispitanika, ali je u drugoj skupini ishemiskska transformacija bila 2,8 puta veća nego u prvoj. Ribo i suradnici su u studiji iz 2005. godine također izvijestili da je hiperglikemija imala veliki utjecaj na brzinu rasta infarkta u nerevaskulariziranih ispitanika. Smanjena perfuzija povezana je sa smanjenjem vazodilatacije ovisne o endotelu posredovane oksidativnim stresom i s padom sinteze dušikovog oksida izvedenog iz endotela (29).

U istraživanju se nije uočila značajna razlika u vrijednostima GUK-a prije i za vrijeme pandemije bolesti COVID-19. Xin-Yu i suradnici su u svom istraživanju uočili da u više od polovine slučajeva osoba koje boluju od bolesti COVID-19 i IMU-om, abnormalni laboratorijski nalazi uključuju povišen GUK, C-reaktivni protein, D-dimere te fibrinogen, a u manje od polovine slučajeva limfopeniju (39). Najvjerojatniji je razlog nesrazmjera mali uzorak ispitanika s bolesti COVID-19 i IMU-om u ovom istraživanju.

## 7. ZAKLJUČAK

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- ispitanici s povišenim vrijednostima glukoze u krvi kod prijema imaju lošiji ishod ishemijskog moždanog udara
- ispitanici kod kojih je primijenjena revaskularizacijska terapija u svrhu liječenja ishemijskog moždanog udara imaju bolje reguliranu šećernu bolest prema vrijednostima hemoglobina A1c
- ispitanici kod kojih nije primijenjena revaskularizacijska terapija u svrhu liječenja ishemijskog moždanog udara imaju lošije reguliranu šećernu bolest prema vrijednostima hemoglobina A1c
- nije uočena razlika u vrijednostima glukoze u krvi u osoba s ishemijskim moždanim udarom prije i za vrijeme bolesti uzrokovane koronavirusom

## 8. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** ispitati utjecaj glikemije kod prijema i primjene revaskularizacijske terapije u svrhu liječenja ishemijskog moždanog udara na ishod.

**Nacrt studije:** presječno istraživanje s korištenjem povijesnih izvora.

**Ispitanici i metode:** istraživanje je obuhvatilo 2029 bolesnika od kojih je 1671 zadovoljio uvjete za uključivanje u studiju. U istraživanje su bili uključeni svi bolesnici s akutnim moždanim udarom stariji od 18 godina koji su bili hospitalizirani zbog akutnog novonastalog ishemijskog moždanog udara. Isključni su kriteriji bili osobe s hemoragijskim moždanim udarom, osobe s nepotpunim podatcima te osobe kod kojih nisu uzeti uzorci krvi za analizu glikemije kod prijema. Demografski i klinički podatci prikupljeni su iz povijesti bolesti. Ishemijski moždani udari dijagnosticirani su temeljem kliničkog pregleda i neuroradiološke obrade. Težina moždanog udara procijenjivala se NIHSS ljestvicom, a ishod modificiranom Rankinovom ljestvicom pri otpustu iz bolnice.

**Rezultati:** provedenim istraživanjem uočilo se da ispitanici s povišenim vrijednostima glukoze u krvi naspram onih s normalnim vrijednostima imaju lošiji ishod ishemijskog moždanog udara. Ispitanici kod kojih je primijenjena revaskularizacijska terapija u svrhu liječenja ishemijskog moždanog udara naspram onih kod kojih nije primijenjena su imali bolje reguliranu šećernu bolest prema vrijednostima hemoglobina A1c.

**Zaključak:** povišene vrijednosti glukoze u krvi kod prijema negativno utječu na ishod ishemijskog moždanog udara.

**Ključne riječi:** akutni moždani udar; glukoza u krvi; revaskularizacija mozga

## 9. SUMMARY

**Title:** The impact of glycemic status on the outcome of ischemic stroke

**Objectives:** to examine the impact of glycemia at admission and application of revascularization therapy for the treatment of ischemic stroke on the outcome.

**Study design:** cross-sectional study with historical data.

**Participants and methods:** the research included 2029 patients, of whom 1671 met the conditions for inclusion in the study. All acute stroke patients over 18 years of age who were hospitalized for an acute new-onset ischemic stroke were included in the study. Exclusion criteria were persons with hemorrhagic stroke, persons with incomplete data, and persons from whom blood samples were not taken for glycemia analysis upon admission. Demographic and clinical data were collected from the medical history. Ischemic strokes were diagnosed based on clinical examination and neuroradiological processing. The severity of the stroke was assessed by the NIHSS scale, and the outcome by the modified Rankin scale at discharge from the hospital.

**Results:** the research showed that subjects with elevated blood glucose values compared to those with normal values have a worse outcome of ischemic stroke. Test subjects in whom revascularization therapy was applied for the purpose of treating ischemic stroke had better regulated diabetes according to hemoglobin A1c values.

**Conclusion:** elevated blood glucose values at admission negatively affect the outcome of ischemic stroke.

**Keywords:** acute stroke; blood glucose; brain revascularization

## 10. LITERATURA

1. Brinar V i sur. Neurologija za medicinare. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
2. Dąbrowski J, Czajka A, Zielińska-Turek J, Jaroszyński J, Furtak-Niczyporuk M, Mela A, i sur. Brain Functional Reserve in the Context of Neuroplasticity after Stroke. *Neural Plast.* 2019;2019:9708905.
3. Tadi P, Lui F. Acute Stroke. Treasure Island (FL): StatPearls; 2023.
4. Wafa HA, Wolfe CDA, Emmett E, Roth GA, Johnson CO, Wang Y. Burden of Stroke in Europe: Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years. *Stroke.* 2020;51(8):2418-2427.
5. Zhao Y, Zhang X, Chen X, Wei Y. Neuronal injuries in cerebral infarction and ischemic stroke: From mechanisms to treatment (Review). *Int J Mol Med.* 2022;49(2):15.
6. Boursin P, Paternotte S, Dercy B, Sabben C, Maïer B. Sémantique, épidémiologie et sémiologie des accidents vasculaires cérébraux [Semantics, epidemiology and semiology of stroke]. *Soins.* 2018;63(828):24-27.
7. Hafez S, Coucha M, Bruno A, Fagan SC, Ergul A. Hyperglycemia, acute ischemic stroke, and thrombolytic therapy. *Transl Stroke Res.* 2014;5(4):442-453.
8. H Buck B, Akhtar N, Alrohimi A, Khan K, Shuaib A. Stroke mimics: incidence, aetiology, clinical features and treatment. *Ann Med.* 2021;53(1):420-436.
9. Ischemic Stroke as of July 2023. Dostupno na adresi:<https://www.msdmanuals.com/professional/neurologic-disorders/stroke/ischemic-stroke>. Datum pristupa: 03.08.2023.
10. Ekkert A, Śliachtenko A, Grigaitė J, Burnytė B, Utkus A, Jatuzis D (2021). Ischemic stroke genetics: what is new and how to apply it in clinical practice?. *Genes*, 13(1), 48.
11. Hui C, Tadi P, Patti L. Ischemic Stroke. Treasure Island (FL): StatPearls; 2022.
12. Zhu H, Hu S, Li Y, Sun Y, Xiong X, Hu X, i sur. Interleukins and Ischemic Stroke. *Front Immunol.* 2022;13:828447.
13. Sagris D, Papanikolaou A, Kvernland A, Korompoki E, Frontera JA, Troxel AB, i sur. COVID-19 and ischemic stroke. *Eur J Neurol.* 2021;28(11):3826-3836.
14. Chen PH, Gao S, Wang YJ, Xu AD, Li YS, Wang D. Classifying Ischemic Stroke, from TOAST to CISS. *CNS Neurosci Ther.* 2012;18(6):452-456.

15. TOAST Classification of Stroke as of March 2021. Dostupno na adresi:<https://www.stroke-manual.com/toast-stroke-classification/>. Datum pristupa: 04.08.2023.
16. Knight-Greenfield A, Nario JJQ, Gupta A. Causes of Acute Stroke: A Patterned Approach. Radiol Clin North Am. 2019;57(6):1093-1108.
17. Bamford / Oxford Classification Of Ischemic Stroke as of May 2023. Dostupno na adresi:<https://www.stroke-manual.com/bamford-oxford-stroke-classification/>. Datum pristupa: 04.08.2023.
18. de Andrade JBC, Mohr JP, Timbó FB, Nepomuceno CR, Moreira JVDS, Timbó IDCG, i sur. Oxfordshire Community Stroke Project Classification: A proposed automated algorithm. Eur Stroke J. 2021;6(2):160-167.
19. Yang T, Fan K, Cao Y, Yan J, Han Z. Stroke Type, Etiology, Clinical Features and Prognosis of Diabetic Patients in Southern China. Clin Appl Thromb Hemost. 2020;26:1076029620973090.
20. Stroke as of July 2023. Dostupno na adresi:<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/stroke/symptoms-causes/syc-20350113>. Datum pristupa: 05.08.2023.
21. BEFAST: Do you know what to do when seconds count? as of March 2023. Dostupno na adresi:<https://www.baystatehealth.org/News/2021/05/what-to-do-when-you-spot-a-stroke>. Datum pristupa: 05.08.2023.
22. Hurford R, Sekhar A, Hughes TAT, Muir KW. Diagnosis and management of acute ischaemic stroke. Pract Neurol. 2020;20(4):304-316.
23. Toni D, Lorenzano S, Puca E, Prencipe M. The SITS-MOST registry. Neurol Sci. 2006;27 Suppl 3:S260-S262.
24. Gottula AL, Barreto AD, Adeoye O. Alteplase and Adjuvant Therapies for Acute Ischemic Stroke. Semin Neurol. 2021;41(1):16-27.
25. Kuriakose D, Xiao Z. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. Int J Mol Sci. 2020;21(20):7609.
26. NIH Stroke Scale as of October 2019. Dostupno na adresi:<https://healthjade.net/nih-stroke-scale/>. Datum pristupa: 05.08.2023.
27. Modified Rankin Scale as of June 2022. Dostupno na adresi:<https://emedicine.medscape.com/article/2172455-overview>. Datum pristupa: 05.08.2023.

28. Hyperglycemia (High Blood Sugar) as of March 2023. Dostupno na adresi:  
<https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/9815-hyperglycemia-high-blood-sugar>.  
Datum pristupa: 05.08.2023.
29. Ferrari F, Moretti A, Villa RF. Hyperglycemia in acute ischemic stroke:  
physiopathological and therapeutic complexity. *Neural Regen Res.* 2022;17(2):292-299.
30. Silbert R, Salcido-Montenegro A, Rodriguez-Gutierrez R, Katabi A, McCoy RG.  
Hypoglycemia Among Patients with Type 2 Diabetes: Epidemiology, Risk Factors,  
and Prevention Strategies. *Curr Diab Rep.* 2018;18(8):53.
31. Cruz P. Inpatient Hypoglycemia: The Challenge Remains. *J Diabetes Sci Technol.*  
2020;14(3):560-566.
32. Hypoglycemia as of May 2022. Dostupno na  
adresi:<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hypoglycemia/symptoms-causes/syc-20373685>. Datum pristupa: 05.08.2023.
33. Marušić M i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Udžbenik. Zagreb:  
Medicinska naklada; 2008.
34. Caso V, Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, Ageno W, Alberti A, i sur. Gender  
differences in patients with acute ischemic stroke. *Womens Health (Lond).*  
2010;6(1):51-57.
35. Knight-Greenfield A, Nario JJQ, Gupta A. Causes of Acute Stroke: A Patterned  
Approach. *Radiol Clin North Am.* 2019;57(6):1093-1108.
36. Yang T, Fan K, Cao Y, Yan J, Han Z. Stroke Type, Etiology, Clinical Features and  
Prognosis of Diabetic Patients in Southern China. *Clin Appl Thromb Hemost.*  
2020;26:1076029620973090.
37. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, i sur.  
Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart  
Association. *Circulation.* 2020;141(9):e139-e596.
38. Herpich F, Rincon F. Management of Acute Ischemic Stroke. *Crit Care Med.*  
2020;48(11):1654-1663.
39. Ji XY, Ma Y, Shi NN, Liang N, Chen RB, Liu SH, i sur. Clinical characteristics and  
treatment outcome of COVID-19 patients with stroke in China: A multicenter  
retrospective study. *Phytomedicine.* 2021;81:153433.

## 11. ŽIVOTOPIS

Opći podatci:

- Ime i prezime: Marijan Borić
- Datum i mjesto rođenja: 15. svibnja 1995., Zagreb, Hrvatska
- Adresa stanovanja: Janka Draškovića 28, Zaprešić, Hrvatska
- Telefon: 098 9638 164
- E-mail: marijanboric95@gmail.com

Školovanje:

- Osnovna škola Ljudevita Gaja, Zaprešić, 2002. – 2010.
- Osnovna glazbena škola Rudolf Matz, Zagreb, 2004. – 2010.
- XV gimnazija, Zagreb, 2010. – 2014.
- Medicinski fakultet Osijek, Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij Medicina, 2014. – 2023.