

# Utjecaj LDL kolesterola na ishod ishemijskog moždanog udara

---

Rezo, Šimun

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:152:955488>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-02**



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**

**Šimun Rezo**

**UTJECAJ LDL KOLESTEROLA 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**

**Šimun Rezo**

**UTJECAJ LDL KOLESTEROLA NA  
ISHOD ISHEMIJSKOG MOŽDANOG  
UDARA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2023.**

Rad je ostvaren na Zavodu za cerebrovaskularne bolesti i intenzivnu neurologiju Klinike za neurologiju Kliničke bolnice „Sveti Duh“ u Zagrebu.

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

Rad ima 29 stranica i 16 tablica.

## ZAHVALA

*Zahvaljujem se doc. dr. sc. Hrvoju Budinčeviću dr. med., na mentorstvu i pomoći oko pisanja diplomskog rada.*

*Također se zahvaljujem profesorici Kristini Kralik na statističkoj obradi podataka.*

*Veliko hvala obitelji na podršci i naposljetku hvala djevojci Sari što je sve ove godine bila uz mene u dobru i u zlu.*

## SADRŽAJ

|  |    |
|--|----|
| POPIS KRATICA .....                                  | II |
| 1. UVOD .....  | 1  |
| 1.1. Moždani udar .....                              | 1  |
| 1.1.1. Epidemiologija .....                          | 1  |
| 1.1.2. Ishemijski moždani udar .....                 | 1  |
| 1.1.3. Dijagnostika i liječenje moždanog udara ..... | 2  |
| 1.2. LDL kolesterol i ishemijski moždani udar .....  | 3  |
| 1.3. COVID-19 i LDL kolesterol .....                 | 4  |
| 2. HIPOTEZA .....                                    | 5  |
| 3. CILJEVI .....                                     | 6  |
| 4. ISPITANICI I METODE .....                         | 7  |
| 5. REZULTATI .....                                   | 9  |
| 6. RASPRAVA .....                                    | 18 |
| 7. ZAKLJUČCI .....                                   | 22 |
| 8. SAŽETAK .....                                     | 23 |
| 9. SUMMARY .....                                     | 24 |
| 10. LITERATURA .....                                 | 25 |
| 11. ŽIVOTOPIS .....                                  | 29 |

## POPIS KRATICA

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

HDL – lipoprotein visoke gustoće (prema engl. *High density lipoprotein*)

IMU – ishemijski moždani udar

LDL – lipoprotein niske gustoće (prema engl. *Low density lipoprotein*)

mRS – modificirana Rankinova ljestvica (prema engl. *modified Rankin Scale*)

NIHSS – Ljestvica moždanog udara Nacionalnog instituta za zdravlje (prema engl. *National Institutes of Health Stroke Scale*)

TIA – tranzitorni ishemijski napad (prema engl. *Transient ischemic attack*)

TICI – tromboliza u moždanom udaru (prema engl. *Thrombolysis in cerebral infarction*)



## 1. UVOD

### 1.1. Moždani udar

Moždani udar se etiološki dijeli na IMU, intracerebralno krvarenje i subarahnoidalno krvarenje. U odnosu na vremensku komponentu moždane udare možemo svrstati u TIA-u, moždani udar u razvoju i dovršeni moždani udar. TIA se obično prezentira kao nastup simptoma koji traje kraće od jednog sata, moždani udar u razvoju odnosi se na postupno pogoršanje simptoma u povezanosti sa sve većom okluzijom krvne žile, dok je dovršeni moždani udar stanje koje nastupa nakon stabilizacije krvotoka kroz zahvaćeno područje mozga, a predočava krajnji neurološki ispad koji je zaostao nakon moždanog udara (1).

#### 1.1.1. Epidemiologija

Kao drugi po učestalosti uzrok invaliditeta i smrtnosti u svijetu moždani udar kotira kao jedan od vodećih javnozdravstvenih problema današnjice. Epidemiološki značaj moždanog udara najizraženiji je u slabije razvijenim zemljama, koje teško prate korak sa suvremenom medicinom. Godine 2016. u svijetu je zabilježeno 13,7 milijuna novih moždanih udara od kojih 87 % otpada na ishemijske moždane udare te od te brojke 10 – 20 % otpada na okluzije velikih krvnih žila. Manje od 5 % pacijenata primilo je intravensku trombolizu u prihvatljivom vremenskom periodu, te se mehaničkoj trombektomiji pristupilo kod manje od 100 000 pacijenata. Brojke pokazuju kako postoji prostor za napredak u smislu liječenja moždanog udara (2).

#### 1.1.2. Ishemijski moždani udar

Nakon opstrukcije protoka krvi prvo dolazi do reverzibilnog gubitka funkcije tkiva nakon kojeg slijedi nastanak infarkta s gubitkom neurona i potpornih stanica. Ishemija pokreće kaskadu događaja koja započinje gubitkom električne funkcije, te napreduje do poremećaja propusnosti membrane koja rezultira priljevom kalcija koji vodi do konačne smrti stanice. Progresija reverzibilnih promjena u ireverzibilne ovisi o padu cerebralnog protoka, te o trajanju istog. S padom protoka od 50 % pacijent je asimptomatski, ukoliko se stenoza nastavi pogoršavati, pacijent postaje simptomatski s nastankom reverzibilnih promjena koje se manifestiraju u vidu neurološke simptomatologije koja je povezana sa zahvaćenim dijelom mozga. Vremenski period do nastanka ireverzibilnih promjena ovisi o veličini i vremenu pada protoka krvi, u središtu infarkta ireverzibilne promjene mogu nastupiti u nekoliko minuta, dok je okolno tkivo zaštićenije, te promjene nastupaju nešto kasnije (3).

Primarna prevencija IMU-a naglasak stavlja na 10 čimbenika rizika koji nose gotovo 90 % rizika za razvoj moždanog udara, u rizike spadaju: arterijska hipertenzija, šećerna bolest, nedostatak tjelesne aktivnosti, psihosocijalni čimbenici, prehrambene navike, pušenje, alkohol, apolipoprotein B, omjer struka i bokova, srčani uzroci (fibrilacija atrijska, infarkt miokarda). Nakon IMU-a i TIA-e, rizik ponovnog moždanog udara bez liječenja je 10 % nakon tjedan dana, 15 % nakon mjesec dana i 18 % nakon tri mjeseca. Dugoročni rizik od ponovnog javljanja moždanog udara je oko 10 % nakon jedne godine, oko 25 % nakon 5 godina i oko 40 % nakon deset godina (4).

### 1.1.3. Dijagnostika i liječenje moždanog udara

Dijagnostika moždanog udara prvenstveno počiva na dobrom fizikalnom pregledu i pravilno uzetoj anamnezi, jer se moždani udar u velikoj većini slučajeva prezentira s neurološkim deficitom. Simptomi koji najčešće prate moždani udar su poremećaj govora i slabost određenog dijela tijela. Stanja koja se mogu prezentirati kao moždani udar su epileptički napadaji, hipoglikemija i glavobolje. Za razlikovanje pojedinih moždanih udara kao i razlikovanje entiteta koji nisu moždani udar potrebno je pacijenta uputiti na jednu od neuroslikovnih dijagnostičkih metoda snimanja mozga (5). Kompjutorizirana tomografija metoda je izbora jer može isključiti intracerebralno krvarenje i subarahnoidalno krvarenje (6). Primarni cilj liječenja IMU-a je revaskularizacija zahvaćenog područja i sprječavanje nastanka sekundarnih neuroloških deficita. Trenutno su dostupne metode intravenske trombolize i endovaskularne terapije. Ukoliko se intravenska tromboliza primjeni unutar tri sata, odnosno 4,5 sati od nastupa simptoma pokazalo se kako pacijenti imaju preko 30 % veću vjerojatnost da imaju minimalni ili da uopće nemaju neurološki deficit nakon 90 dana. Razlika u mortalitetu između placebo grupe i kod primjene intravenske trombolize nije značajna, iako se primijetilo kako je povećan broj krvarenja. Glavni ograničavajući čimbenik primjene intravenske trombolize je uzak vremenski interval u kojem se može primijeniti (6, 7). Do 60 % pacijenata ne primi trombolizu zbog zakašnjelog dolaska u bolnicu (6, 8). Primjenom endovaskularne terapije produžio se vremenski interval u kojem se može pristupiti liječenju akutnog IMU-a (6). Uspjeh endovaskularne terapije mjeri se stupnjem i kvalitetom reperfuzije. TICI je skala kojom se standardizira reperfuzija u moždanom udaru, u rasponu od bez perfuzije (TICI 1) do potpune perfuzije (TICI 3) (9). Endovaskularna terapija udvostručuje izgleda za boljim funkcionalnim ishodom u usporedbi sa standardnim liječenjem bez značajne razlike u smrtnosti i parenhimskom krvarenju nakon 90 dana (10). Nedavna klinička istraživanja pokazala su da se period povoljan za endovaskularnu terapiju može

produljiti i na više od 24 sata ukoliko postoji nesklad između kliničke slike i veličine infarkta (11).

U akutnoj fazi moždanog udara krvni tlak je povišen u 75 % pacijenata (12). Krvni tlak je obično najviši nekoliko sati nakon nastupa simptoma, te se stabilizira nakon 7 - 10 dana nakon moždanog udara. Smjernice ukazuju da se krvni tlak ne smije spuštati ukoliko sistolički tlak ne prelazi 220 mmHg ili dijastolički ne prelazi 110 mmHg, te osim ako pacijenti nisu kandidati za trombolizu ili endovaskularno liječenje. Međutim, kod pacijenata s akutnim IMU-om i komorbiditetima (disekcija aorte, akutni koronarni sindrom, eklampsija, akutno srčano zatajenje) potrebno je snižavati tlak. Snižavanje krvnog tlaka treba biti postepeno i individualizirano jer pretjerani pad tlaka može rezultirati komplikacijama, kao što su progresija moždanog udara i akutno oštećenje bubrega (13).

## 1.2. LDL kolesterol i ishemijski moždani udar

Homeostaza kolesterola vitalna je za pravilne stanične i sistemske funkcije. Poremećena ravnoteža kolesterola jedan je od rizičnih čimbenika za razvoj kardiovaskularnih bolesti, a trenutne spoznaje govore kako kolesterol utječe i na razvoj neurodegenerativnih bolesti i karcinoma (14). Snižavanje LDL-a i povećanje razine HDL-a rezultira smanjenjem kardiovaskularnih događaja, kao i smanjenjem ateromatoznih lezija (15). Lipoproteini vrlo niske gustoće, srednje gustoće i niske gustoće povezani su s infarktom miokarda i IMU-om. Trigliceridi unutar svih lipoproteina povezani su s infarktom miokarda, te sa sličnim učinkom u IMU-u (16).

Statini su lijekovi koji ne samo da smanjuju kolesterol i smanjuju kardiovaskularni rizik, nego i pokazuju učinke koji nisu povezani sa snižavanjem lipida. Antikancerogena svojstva statina otvaraju potencijalne mogućnosti u liječenju malignih bolesti (17). Ostali učinci statina su antitrombotičko djelovanje, protuupalno i zaštitno djelovanje na endotel krvnih žila. SPARCL (prema engl. *The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) kliničko istraživanje dokazalo je da intenzivnije liječenje atorvastatinom u sekundarnoj prevenciji moždanog udara dovodi do smanjenja smrtnosti i recidiva moždanog udara prvenstveno kod skupine sa stenozom karotide. Studija je uključivala bolesnike s okluzijom malih žila, aterosklerozom velikih žila, isključujući kardioembolijske moždane udare (18). Pacijenti koji su imali IMU i čije su ciljne vrijednosti LDL kolesterola bile 1,8 mmol/l imali su manji rizik od naknadnih kardiovaskularnih događaja u usporedbi sa pacijentima kojima su ciljne vrijednosti bile od 2,3 do 2,8 mmol/l (19). Određene studije su intenzivnu terapiju statinima

dovele u vezu s povećanim brojem hemoragijskih moždanih udara (20). Nasuprot, studija u koju je bilo uključeno 500 dokazanih hemoragijskih moždanih udara pokazala je kako snižavanje kolesterola statinima dovodi do statistički neznačajnog povećanja broja hemoragijskih moždanih udara (21).

Smjernice iz 2019. godine ukazuju kako ciljane vrijednosti LDL kolesterola trebaju biti  $< 1,4$  mmol/l uz primjenu statina i ezetimiba, ili od 0,8 do 1 mmol/l uz primjenu statina i novijih potentnijih hipolipemika, što dovodi do značajnog smanjenja rizika od velikih vaskularnih događaja, uključujući i moždani udar. Istraživanja pokazuju kako noviji potentniji lijekovi imaju prostora da djeluju na preostali rezidualni rizik u bolesnika s moždanim udarom (22)

### 1.3. COVID-19 i LDL kolesterol

Kolesterol može neizravno povećati osjetljivost pacijenta na virus i povećati rizik od smrtnog ishoda. Kolesterol koji se nalazi u stanicama domaćina, virusu i krvi može izravno sudjelovati u procesu ulaska virusa u stanice domaćina, no mehanizam još nije dovoljno istražen. Pacijentima oboljelima od bolesti COVID-19 preporuča se nastavak korištenja terapije za snižavanje lipida (23). Nasuprot LDL kolesterolu, čini se da povišene razine HDL kolesterola imaju zaštitni učinak (24).

2. HIPOTEZA

Povišene razine LDL kolesterola povezane su s lošim funkcijskim ishodom u osoba s ishemijskim moždanim udarom

### 3. CILJEVI

Ciljevi istraživanja su:

1. Ispitati postoje li razlike u lipidnom profilu bolesnika s obzirom na ishod i težinu ishemijskog moždanog udara
2. Ispitati utjecaj LDL kolesterola na ishod i težinu ishemijskog moždanog udara u osoba kod kojih je primijenjena i kod kojih nije primijenjena revaskularizacijska terapija u svrhu liječenja ishemijskog moždanog udara
3. Ispitati postoje li razlike u lipidnom profilu osoba s akutnim ishemijskim moždanim udarom prije i za vrijeme COVID-19 pandemije

### 4. ISPITANICI I METODE

#### 4.1. Ustroj studije

Presječno istraživanje s korištenjem povijesnih izvora

#### 4.2. Ispitanici

U istraživanje su uključeni svi bolesnici s akutnim moždanim udarom stariji od 18 godina koji su hospitalizirani zbog akutnog ishemijskog moždanog udara na Zavodu za cerebrovaskularne bolesti i intenzivnu neurologiju Klinike za neurologiju Kliničke bolnice „Sveti Duh“ u razdoblju od 1. 1. 2018. godine do 31. 12. 2021. godine.

Isključni kriteriji: 1) osobe s hemoragijskim moždanim udarom, 2) osobe s nepotpunim podacima, 3) osobe kod kojih nisu uzeti uzorci krvi za analizu hiperlipidemije unutar 3 dana od prijema u bolnicu.

#### 4.3. Metode

Analizom povijesti bolesti prikupljeni su sljedeći podatci: demografski podatci (dob, spol), arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, šećerna bolest, kardiomiopatija, COVID-19 infekcija, fibrilacija atrijska, laboratorijski nalazi: ukupni kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliceridi. Ishemijski moždani udari dijagnosticirani su temeljem kliničkog pregleda i neuroradiološke obrade (kompjuteriziranom tomografijom ili magnetskom rezonancom). Ishod moždanog udara procijenjen je modificiranom Rankinovom ljestvicom pri otpustu iz bolnice. Raspon ljestvice je od 0 do 6 gdje 0 predstavlja odsutnost simptoma, a 6 smrt. Lošim funkcijskim ishodom smatra se raspon od 3 do 6 na modificiranoj Rankinovo ljestvici. Težinu moždanog udara procjenjujemo National Institute of Health Stroke Scale ljestvicom (NIHSS). Raspon ljestvice je od 0 do 42. Težina moždanog udara može biti blaga (1 do 4 boda), umjeren (5 do 16 bodova) i teška (17 do 42 boda). Za razdoblje COVID-19 pandemije uzet je period od 1. 1. 2020. godine do 31. 12. 2021. godine. Vrijednosti iznad referentne razine smatrane su: kolesterol  $\geq 5$  mmol/L, LDL kolesterol  $\geq 3,4$  mmol/L, HDL kolesterol  $< 1$  mmol/L, trigliceridi  $\geq 1,4$ .

#### 4.4. Statističke metode

Kategorički podaci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike u kategoričkim varijablama testirane su Hi-kvadrat testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom, a zbog razdiobe koja ne slijedi normalnu,

#### 4. ISPITANICI I METODE

podaci su opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Za testiranje razlika kontinuiranih varijabli koristio se Mann Whitneyev U test i Kruskal Wallisov test. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na  $\text{Alpha} = 0,05$ . 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 provedeno na 1677 bolesnika, od kojih je 857 (51,1 %) muškaraca. medijan dobi bolesnika je 75 godina (interkvartilnog raspona od 66 do 83 godine) u rasponu od 21 do najviše 99 godina. Najučestalije dijagnoze su kod 568 (33,9 %) bolesnika cerebralni infarkt zbog tromboze cerebralnih arterija (I63.3), a kod 509 (30,4 %) bolesnika cerebralni infarkt zbog embolije cerebralnih arterija (I63.4) (Tablica 1).

Tablica 1. Obilježja bolesnika

|  | Broj (%) bolesnika |
|--|--------------------|
| <b>Spol</b>  |                    |
| Muškarci   | 857 (51,1)         |
| Žene   | 820 (48,9)         |
| <b>Dijagnoza</b>   |                    |
| Cerebralni infarkt zbog tromboze ekstrakerebralnih arterija (I63.0)                        | 104 (6,2)          |
| Cerebralni infarkt zbog embolije ekstrakerebralnih arterija (I63.1)                        | 24 (1,4)           |
| Cerebralni infarkt zbog neoznačene okluzije ili stenozе ekstrakerebralnih arterija (I63.2) | 23 (1,4)           |
| Cerebralni infarkt zbog tromboze cerebralnih arterija (I63.3)                              | 568 (33,9)         |
| Cerebralni infarkt zbog embolije cerebralnih arterija (I63.4)                              | 509 (30,4)         |
| Cerebralni infarkt zbog neoznačene okluzije ili stenozе cerebralnih arterija (I63.5)       | 438 (26,1)         |
| Ostali cerebralni infarkti (I63.8)   | 2 (0,1)            |
| Cerebralni infarkt, neoznačeni (I63.9)   | 9 (0,5)            |

Najučestaliji komorbiditeti su arterijska hipertenzija kod 1459 (87 %) bolesnika, hiperlipidemija kod njih 933 (55,6 %), a fibrilacija atriya kod 522 (311 %) bolesnika (Tablica 2).

Tablica 2. Raspodjela bolesnika s obzirom na komorbiditete

|                         | Broj (%) bolesnika |
|-------------------------|--------------------|
| Arterijska hipertenzija | 1459 (87)          |
| Hiperlipidemija         | 933 (55,6)         |
| Fibrilacija atrija      | 522 (31,1)         |
| Kardiomiopatija         | 235 (14)           |
| Stenoza karotide        | 319 (19)           |
| Prethodni moždani udar  | 328 (19,6)         |
| COVID-19 infekcija      | 41 (2,4)           |
| Šećerna bolest          | 503 (30)           |
| Intolerancija glukoze   | 13 (0,8)           |

Medijan broja dana od simptoma do hospitalizacije je 0, do najviše 7 dana, a broj dana hospitalizacije je medijana 8 dana, do najviše 92 dana. Mjere sredine NIHSS i mRS ljestvica prikazane su Tablicom 3.

Tablica 3. Mjere sredine i raspršenja broja dana hospitalizacije, broja dana od simptoma do hospitalizacije te vrijednosti NIHSS i mRS ljestvice

|                                     | Medijan (interkvartilni raspon) | Minimum - maksimum |
|-------------------------------------|---------------------------------|--------------------|
| Broj dana hospitalizacije           | 8 (5 – 13)                      | 0 - 92             |
| Dani od simptoma do hospitalizacije | 0 (0 – 1)                       | 0 - 7              |
| NIHSS* ljestvica                    |                                 |                    |
| NIHSS prijem                        | 5 (3 – 10)                      | 0 - 33             |
| NIHSS otpust                        | 3 (1 – 7)                       | 0 - 30             |
| mRS† ljestvica                      |                                 |                    |
| mRS prijem                          | 0 (0 – 1)                       | 0 - 5              |
| mRS otpust                          | 2 (1 – 4)                       | 0 - 6              |

\* *National Institutes of Health Stroke Scale*, † modificirana Rankinova ljestvica

Tromboliza je učinjena kod 412 (24,6 %) bolesnika, a trombektomija kod 120 (7,2 %) bolesnika. Procjenu pacijentova stanja prema NIHSS ljestvici procijenili smo kod prijema i otpusta. Kod prijema teško stanje prema NIHSS ljestvici imala su 254 (15,1 %) bolesnika, a kod otpusta njih 64 (3,8 %). Loš ishod prema Rankinovoj ljestvici imali su 814 (48,5 %) bolesnika, a smrtni ishod se bilježi kod njih 211 (12,6 %) (Tablica 4.).

Tablica 4. Raspodjela bolesnika prema primjeni trombolize i trombektomije, te prema vrijednostima NIHSS i modificirane Rankinove ljestvice

|  | Broj (%) bolesnika |
|--|--------------------|
| Tromboliza                               | 412 (24,6)         |
| Trombektomija                            | 120 (7,2)          |
| NIHSS* prijem                            |                    |
| Blaga 0 - 4                              | 602 (35,9)         |
| Umjerena 5 - 16                          | 820 (48,9)         |
| Teška 17 - 42                            | 254 (15,1)         |
| NIHSS otpust                             |                    |
| Blaga 0 - 4                              | 950 (56,6)         |
| Umjerena 5 - 16                          | 455 (27,1)         |
| Teška 17 - 42                            | 64 (3,8)           |
| Ishod (modificirana Rankinova ljestvica) |                    |
| Dobar ishod                              | 863 (51,5)         |
| Loš ishod                                | 814 (48,5)         |

\* *National Institutes of Health Stroke Scale*

Nakon liječenja, u odnosu na prije liječenja, više ispitanika je na antitrombotskoj terapiji, uzima antihipertenzive, antidijabetike te hipolipemike (Tablica 5.).

Tablica 5. Raspodjela bolesnika prema vrsti terapije prije i nakon liječenja

|                         | Broj (%) bolesnika |             |
|-------------------------|--------------------|-------------|
|                         | Prije              | Poslije     |
| Antitrombotska terapija | 698 (41,6)         | 1415 (96,5) |
| Antihipertenziv         | 1295 (77,2)        | 1315 (89,7) |
| Antidijabetik           | 429 (25,6)         | 413 (28,2)  |
| Hipolipemik             | 453 (27)           | 931 (63,5)  |

Nakon liječenja, 958 (58,7 %) bolesnika se otpušta kući, u toplice odlazi 189 (11,3 %) bolesnika, dok se smrtni ishod bilježi kod 211 (12,6 %) bolesnika (Tablica 6.).

Tablica 6. Bolesnici u odnosu na mjesto otpusta nakon liječenja

|            | Broj (%) bolesnika |
|------------|--------------------|
| Kuća       | 985 (58,7)         |
| Dom        | 134 (8)            |
| Toplice    | 189 (11,3)         |
| Premještaj | 156 (9,3)          |
| Smrt       | 211 (12,6)         |

Značajno su niže vrijednosti kolesterola, LDL, triglicerida (Mann Whitney u test,  $P < 0,001$ ), i HDL (Mann Whitney u test,  $P = 0,003$ ) u skupini ispitanika s lošim ishodom prema Rankin skali (Mann Whitney u test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 7).

Tablica 7. Razlike u lipidnom statusu prema ishodu (modificirana Rankinova ljestvica)

|                   | Medijan (interkvartilni raspon) prema ishodu (Rankin) |                   | P*                |
|-------------------|---|-------------------|-------------------|
|                   | Dobar ishod   | Loš ishod         |                   |
| Ukupni kolesterol | 4,8 (4,02 – 5,7)                                      | 4,4 (3,6 – 5,3)   | <b>&lt; 0,001</b> |
| HDL‡ kolesterol   | 1,12 (0,95 – 1,37)                                    | 1,1 (0,9 – 1,3)   | <b>0,003</b>      |
| LDL† kolesterol   | 3,3 (2,55 – 4)  | 2,9 (2,24 – 3,69) | <b>&lt; 0,001</b> |
| Trigliceridi      | 1,44 (1,1 – 1,9)                                      | 1,3 (0,97 – 1,64) | <b>&lt; 0,001</b> |

\*Mann Whitney U test, † Lipoprotein niske gustoće, ‡ lipoprotein visoke gustoće

Značajno manje bolesnika s lošim ishodom ima vrijednosti ukupnog kolesterola, HDL kolesterola, LDL kolesterola i triglicerida iznad referentnog intervala (Tablica 8).

Tablica 8. Raspodjela bolesnika prema lipidnom statusu u odnosu na ishod (modificirana Rankinova ljestvica)

|                   | Broj (%) bolesnika prema ishodu (Rankin ljestvica) |            |            | P*                |
|-------------------|--|------------|------------|-------------------|
|                   | Dobar ishod  | Loš ishod  | Ukupno     |                   |
| Ukupni kolesterol |  |            |            |                   |
| referentno        | 460 (54,6)   | 515 (67,6) | 975 (60,7) | <b>&lt; 0,001</b> |
| iznad referentnog | 383 (45,4)   | 247 (32,4) | 630 (39,3) |                   |
| HDL‡ kolesterol   |  |            |            |                   |
| referentno        | 446 (53,2)   | 493 (65,3) | 939 (58,9) | <b>&lt; 0,001</b> |
| iznad referentnog | 393 (46,8)   | 262 (34,7) | 655 (41,1) |                   |
| LDL† kolesterol   |  |            |            |                   |
| referentno        | 244 (29)   | 268 (35,4) | 512 (32)   | <b>0,006</b>      |
| iznad referentnog | 598 (71)   | 489 (64,6) | 1087 (68)  |                   |
| Trigliceridi      |  |            |            |                   |
| referentno        | 385 (45,9)   | 452 (59,4) | 837 (52,3) | <b>&lt; 0,001</b> |
| iznad referentnog | 454 (54,1)   | 309 (40,6) | 763 (47,7) |                   |

\* $\chi^2$  test, † Lipoprotein niske gustoće, ‡ lipoprotein visoke gustoće

Značajno su niže vrijednosti ukupnog kolesterola, LDL kolesterola, triglicerida (Mann Whitney u test,  $P < 0,001$ ), i HDL kolesterola (Mann Whitney u test,  $P = 0,001$ ) u skupini ispitanika s teškom kliničkom slikom u odnosu na blagu ili umjerenu (Tablica 9).

Tablica 9. Razlike u lipidnom statusu prema težini kliničke slike kod prijema

|                   | Medijan (interkvartilni raspon) prema težini kliničke slike na prijemu (NIHSS§ ljestvici) |                   |                  | P*                |
|-------------------|---|-------------------|------------------|-------------------|
|                   | Blaga   | Umjerena          | Teška            |                   |
| Ukupni kolesterol | 4,9 (4,03 - 5,8)  | 4,56 (3,76 - 5,4) | 4,19 (3,4 - 5)   | <b>&lt; 0,001</b> |
| HDL‡              | 1,13 (0,96 - 1,4)   | 1,1 (0,91 - 1,31) | 1,07 (0,8 - 1,3) | <b>0,001</b>      |
| LDL†              | 3,34 (2,54 - 4,1)   | 3,1 (2,39 - 3,8)  | 2,8 (2,1 - 3,5)  | <b>&lt; 0,001</b> |
| Trigliceridi      | 1,47 (1,1 - 1,99)   | 1,3 (1 - 1,7)     | 1,2 (0,9 - 1,6)  | <b>&lt; 0,001</b> |

\*Kruskal Wallis test, † Lipoprotein niske gustoće, ‡ lipoprotein visoke gustoće, § *National*

*Institutes of Health Stroke Scale*

Značajna je razlika u raspodjeli bolesnika prema vrijednostima ukupnog kolesterola, HDL kolesterola, LDL kolesterola i triglicerida s obzirom na težinu kliničke slike kod prijema (Tablica 10).

Tablica 10. Raspodjela bolesnika prema težini kliničke slike kod prijema (NIHSS)

|                   | Broj (%) bolesnika prema ishodu (NIHSS§) |            |            |            | P*                |
|-------------------|--|------------|------------|------------|-------------------|
|                   | Blaga                                    | Umjerena   | Teška      | Ukupno     |                   |
| Ukupni kolesterol |  |            |            |            |                   |
| referentno        | 314 (53)                                 | 494 (62,8) | 166 (74,1) | 974 (60,7) | <b>&lt; 0,001</b> |
| iznad referentnog | 279 (47)                                 | 293 (37,2) | 58 (25,9)  | 630 (39,3) |                   |
| HDL‡ kolesterol   |  |            |            |            |                   |
| referentno        | 305 (51,9)                               | 473 (60,4) | 160 (72,1) | 938 (58,9) | <b>&lt; 0,001</b> |
| iznad referentnog | 283 (48,1)                               | 310 (39,6) | 62 (27,9)  | 655 (41,1) |                   |
| LDL† kolesterol   |  |            |            |            |                   |
| referentno        | 163 (27,6)                               | 253 (32,3) | 96 (43)    | 512 (32)   | <b>&lt; 0,001</b> |
| iznad referentnog | 428 (72,4)                               | 531 (67,7) | 127 (57)   | 1086 (68)  |                   |
| Trigliceridi      |  |            |            |            |                   |
| referentno        | 258 (43,7)                               | 434 (55,3) | 145 (65)   | 837 (52,3) | <b>&lt; 0,001</b> |
| iznad referentnog | 333 (56,3)                               | 351 (44,7) | 78 (35)    | 762 (47,7) |                   |

\* $\chi^2$  test, † Lipoprotein niske gustoće, ‡ lipoprotein visoke gustoće, § *National Institutes of Health Stroke Scale*

Značajno su niže vrijednosti ukupnog kolesterola, LDL kolesterola, triglicerida (Mann Whitney u test,  $P < 0,001$ ), u skupini ispitanika s s teškom kliničkom slikom u odnosu na blagu ili umjerenu kod otpusta, dok u vrijednostima HDL kolesterola nema značajne razlike (Tablica 11).

Tablica 11. Razlike u lipidnom statusu prema težini kliničke slike kod otpusta

|                   | Medijan (interkvartilni raspon) prema težini kliničke slike na otpustu (NIHSS§ ljestvici) |                    |                    | P*                |
|-------------------|---|--------------------|--------------------|-------------------|
|                   | Blaga   | Umjerena           | Teška              |                   |
| Ukupni kolesterol | 4,77 (3,98 – 5,67)  | 4,54 (3,76 – 5,35) | 4,25 (3,59 – 4,91) | <b>&lt; 0,001</b> |
| HDL‡ kolesterol   | 1,12 (0,95 – 1,36)  | 1,10 (0,9 – 1,34)  | 1,07 (0,84 – 1,30) | 0,05              |
| LDL† kolesterol   | 3,28 (2,53 – 3,99)  | 3,1 (2,37 – 3,76)  | 2,9 (2,22 – 3,33)  | <b>&lt; 0,001</b> |
| Trigliceridi      | 1,46 (1,1 – 1,9)  | 1,21 (0,98 – 1,67) | 1,22 (0,95 – 1,58) | <b>&lt; 0,001</b> |

\*Kruskal Wallis test, † Lipoprotein niske gustoće, ‡ lipoprotein visoke gustoće, § *National Institutes of Health Stroke Scale*

Značajna je razlika u raspodjeli bolesnika prema vrijednostima ukupnog kolesterola, HDL kolesterola, i triglicerida s obzirom na težinu kliničke slike kod otpusta, dok kod LDL kolesterola nema značajnih razlika s obzirom na težinu kliničke slike (Tablica 12).

Tablica 12. Raspodjela bolesnika prema težini kliničke slike kod otpusta (NIHSS)

|                   | Broj (%) bolesnika prema težini kliničke slike na otpustu (NIHSS§ ljestvici) |            |           |            | P*                |
|-------------------|--|------------|-----------|------------|-------------------|
|                   | Blaga  | Umjerena   | Teška     | Ukupno     |                   |
| Ukupni kolesterol |  |            |           |            |                   |
| referentno        | 516 (55,5)   | 280 (63,9) | 40 (80)   | 836 (59)   | <b>&lt; 0,001</b> |
| iznad referentnog | 414 (44,5)   | 158 (36,1) | 10 (20)   | 582 (41)   |                   |
| HDL‡ kolesterol   |  |            |           |            |                   |
| referentno        | 501 (54,2)   | 266 (61)   | 38 (77,6) | 805 (57,1) | <b>0,001</b>      |
| iznad referentnog | 424 (45,8)   | 170 (39)   | 11 (22,4) | 605 (42,9) |                   |
| LDL† kolesterol   |  |            |           |            |                   |
| referentno        | 274 (29,5)   | 139 (31,7) | 21 (42,9) | 434 (30,7) | 0,12              |
| iznad referentnog | 654 (70,5)   | 299 (68,3) | 28 (57,1) | 981 (69,3) |                   |
| Trigliceridi      |  |            |           |            |                   |
| referentno        | 413 (44,6)   | 269 (61,6) | 34 (68)   | 716 (50,7) | <b>&lt; 0,001</b> |
| iznad referentnog | 513 (55,4)   | 168 (38,4) | 16 (32)   | 697 (49,3) |                   |

\* $\chi^2$  test, † Lipoprotein niske gustoće, ‡ lipoprotein visoke gustoće, § *National Institutes of Health Stroke Scale*

Nema značajne razlike u vrijednostima lipidnog statusa s obzirom na vrijeme prije pandemije bolesti COVID-19 i za vrijeme pandemije bolesti COVID-19 (Tablica 13).

Tablica 13. Razlike u lipidnom statusu prije COVID-a i za vrijeme COVID-a

|                   | Medijan (interkvartilni raspon) |                   | P*   |
|-------------------|---------------------------------|-------------------|------|
|                   | prije COVID-a                   | COVID§            |      |
| Ukupni kolesterol | 4,54 (3,8 – 5,43)               | 4,6 (3,8 – 5,6)   | 0,36 |
| HDL‡ kolesterol   | 1,11 (0,93 – 1,34)              | 1,1 (0,9 – 1,34)  | 0,98 |
| LDL† kolesterol   | 3,1 (2,41 – 3,81)               | 3,15 (2,3 – 3,94) | 0,56 |
| Trigliceridi      | 1,33 (1,02 – 1,78)              | 1,4 (1,07 – 1,8)  | 0,26 |

\*Mann Whitney U test, † Lipoprotein niske gustoće, ‡ lipoprotein visoke gustoće, § koronavirus bolest

Značajno je manje bolesnika prije pandemije bolesti COVID-19 s vrijednostima HDL kolesterola i LDL kolesterola iznad referentnog u odnosu na bolesnike koji su primljeni za vrijeme pandemije bolesti COVID-19 (Tablica 14).

Tablica 14. Raspodjela bolesnika prema lipidnom statusu u odnosu na COVID-19

|                   | Broj (%) bolesnika prema COVID |                     |            | P*          |
|-------------------|--------------------------------|---------------------|------------|-------------|
|                   | prije COVID-a                  | za vrijeme COVID-a§ | Ukupno     |             |
| Ukupni kolesterol |                                |                     |            |             |
| referentno        | 524 (61,6)                     | 451 (59,8)          | 975 (60,7) | 0,47        |
| iznad referentnog | 327 (38,4)                     | 303 (40,2)          | 630 (39,3) |             |
| HDL‡ kolesterol   |                                |                     |            |             |
| referentno        | 519 (61,3)                     | 420 (56,1)          | 939 (58,9) | <b>0,04</b> |
| iznad referentnog | 327 (38,7)                     | 328 (43,9)          | 655 (41,1) |             |
| LDL† kolesterol   |                                |                     |            |             |
| referentno        | 291 (34,3)                     | 221 (29,4)          | 512 (32)   | <b>0,04</b> |
| iznad referentnog | 557 (65,7)                     | 530 (70,6)          | 1087 (68)  |             |
| Trigliceridi      |                                |                     |            |             |
| referentno        | 465 (54,6)                     | 372 (49,7)          | 837 (52,3) | 0,05        |
| iznad referentnog | 386 (45,4)                     | 377 (50,3)          | 763 (47,7) |             |

\* $\chi^2$  test, † Lipoprotein niske gustoće, ‡ lipoprotein visoke gustoće, § koronavirus bolest

Značajno niže vrijednosti triglicerida imaju bolesnici kod kojih je rađena revaskularizacija u odnosu na one bez (Mann Whitney U test, P = 0,04) (Tablica 15).



Tablica 15. Razlike u lipidnom statusu kod primjene revaskularizacije ili ne

|                   | Medijan (interkvartilni raspon) |                                | P*          |
|-------------------|---------------------------------|--------------------------------|-------------|
|                   | Bez<br>(n = 1193)               | Revaskularizacija<br>(n = 412) |             |
| Ukupni kolesterol | 4,6 (3,8 - 5,5)                 | 4,5 (3,8 - 5,4)                | 0,33        |
| HDL kolesterol‡   | 3,2 (2,4 - 3,9)                 | 3 (2,4 - 3,9)                  | 0,19        |
| LDL kolesterol†   | 1,1 (0,9 - 1,3)                 | 1,1 (1 - 1,3)                  | 0,10        |
| Trigliceridi      | 1,4 (1,1 - 1,8)                 | 1,3 (1 - 1,7)                  | <b>0,04</b> |

\*Mann Whitney U test, † Lipoprotein niske gustoće, ‡ lipoprotein visoke gustoće

Značajno je manje bolesnika kod kojih je primijenjena revaskularizacija, a imaju vrijednosti triglicerida iznad referentnih, a značajno ih je više s vrijednostima LDL kolesterola iznad referentnih (Tablica 16).

Tablica 16. Raspodjela bolesnika prema lipidnom statusu u odnosu na primijenjenu revaskularizacijsku terapiju

|                   | Broj (%) bolesnika prema revaskularizaciji |                   |            | P*          |
|-------------------|--|-------------------|------------|-------------|
|                   | Bez  | Revaskularizacija | Ukupno     |             |
| Ukupni kolesterol |  |                   |            |             |
| referentno        | 714 (59,8)                                 | 261 (63,3)        | 975 (60,7) | 0,21        |
| iznad referentnog | 479 (40,2)                                 | 151 (36,7)        | 630 (39,3) |             |
| HDL‡ kolesterol   |  |                   |            |             |
| referentno        | 685 (57,8)                                 | 254 (62,1)        | 939 (58,9) | 0,13        |
| iznad referentnog | 500 (42,2)                                 | 155 (37,9)        | 655 (41,1) |             |
| LDL† kolesterol   |  |                   |            |             |
| referentno        | 398 (33,5)                                 | 114 (27,7)        | 512 (32)   | <b>0,03</b> |
| iznad referentnog | 789 (66,5)                                 | 298 (72,3)        | 1087 (68)  |             |
| Trigliceridi      |  |                   |            |             |
| referentno        | 601 (50,5)                                 | 236 (57,6)        | 837 (52,3) | <b>0,02</b> |
| iznad referentnog | 589 (49,5)                                 | 174 (42,4)        | 763 (47,7) |             |

\* $\chi^2$  test, † Lipoprotein niske gustoće, ‡ lipoprotein visoke gustoće

## 6. RASPRAVA

Ovim presječnim istraživanjem s korištenjem povijesnih podataka ispitali smo povezanost lipidnog profila s težinom i ishodom ishemijskog moždanog udara. Također smo u ispitivanju promatrali lipidne profile u ovisnosti o revaskularizacijskoj terapiji, kao i o periodu prije i poslije pandemije koronavirusa. U istraživanje su uključeni pacijenti koji su imali akutni IMU, odnosno pacijenti kojima su uzeti uzorci krvi unutar tri dana od prijema u bolnicu, krajnji broj ispitanika bio je 1677.

U ovom istraživanju sudjelovao je približno jednak broj muškaraca i žena (51,1 % naspram 48,9 %), medijan dobi je 75 godina. Najstariji pacijent imao je 99 godina, a najmlađi 21. Najučestaliji komorbiditeti su arterijska hipertenzija kod 87 % ispitanika i hiperlipidemija kod 55,6 % ispitanika, što su očekivani rezultati jer su arterijska hipertenzija i hiperlipidemija jedni od glavnih rizičnih čimbenika za razvoj ateroskleroze, koja je u osnovi većine kardiovaskularnih bolesti, pa tako i IMU (4). U istraživanju kojeg su proveli Jacob i suradnici sudjelovalo je 17 663 ispitanika od kojih je muškaraca bilo 60,5 %, a žena 39,5 %, dok je medijan dobi bio 40,8 godina. Osim same brojke ispitanika koja je iznimno veća, u osnovi je ovo istraživanje različito od našeg jer se bavi populacijom mladih odraslih ispitanika, no idealno je da se prikaže razlika pojavnosti IMU-a između spolova u odnosu na dob. U predstavljenom istraživanju značajno je više muškaraca zahvaćeno bolešću, dok je u našem istraživanju taj broj približno podjednak jer se bavi starijom populacijom. Kardiovaskularne bolesti kod muškaraca se javljaju u ranijoj dobi života nasuprot žena, no pojavnost kardiovaskularnih bolesti kod žena raste s dobi. U istraživanju kojeg su proveli Jacob i suradnici najčešći komorbiditet, ukoliko isključimo pušenje koje naše istraživanje nije obuhvatilo, bila je hipertenzija s 36,6 % ispitanika, a slijedila je hiperlipidemija s 31,7 % ispitanika. Zbog dobne razlike u ispitivanim grupama postoje znatne razlike u postotcima, no trend koji ukazuje na najčešće rizične čimbenike je sličan (25).

Promatrajući raspodjelu ispitanika prema dijagnozama, najčešće dijagnoze su I63.4 i I63.4, odnosno cerebralni infarkt zbog tromboze cerebralnih arterija i cerebralni infarkt zbog embolije cerebralnih arterija. Slične rezultate prikazuje ispitivanje koje je provedeno u Poljskoj na 1500 ispitanika, uočeno je da je najčešći uzrok moždanog udara kod žena cerebralni infarkt zbog embolije cerebralnih arterija, dok je kod muškaraca najčešći uzrok cerebralni infarkt zbog tromboze cerebralnih arterija (26).

U istraživanju smo prikupljali podatke o farmakološkoj terapiji prije i poslije IMU-a, a lijekovi koji su uzeti u obzir su antihipertenzivi, antidiabetici, hipolipemici i antitrombotski lijekovi. Uočeno je kako je poslije IMU-a u odnosu na prije, više ispitanika koji imaju kroničnu terapiju iz navedenih skupina. Najveća razlika u broju ispitanika koji primaju kroničnu terapiju prije i poslije IMU-a uočena je u propisivanju antitrombotske terapije, takav rezultat je očekivan jer primjena antitrombotske terapije nije preporučljiva u primarnoj prevenciji kardiovaskularnih događaja, što nije slučaj u sekundarnoj prevenciji. Činjenica da je više ispitanika koji su dobili terapiju za hipertenziju, šećernu bolest i hiperlipidemiju nakon moždanog udara, ide u prilog tome da postoji prostor za napredak primarne prevencije, gdje bi se na primarnoj zdravstvenoj razini trebali uočiti najčešći rizični čimbenici i adekvatno ih prevenirati (4).

Ispitanike smo podijelili na one s dobrim i na one s lošim ishodom, uočeno je da su značajno niže vrijednosti ukupnog kolesterola, LDL kolesterola, HDL kolesterola i triglicerida u skupini ispitanika s lošim ishodom. Zbog toga što je uočeno da su niže vrijednosti LDL kolesterola povezane s lošim ishodom, naša hipoteza se odbacuje. Istraživanje koje su proveli Olsen i suradnici pokazuje da su više vrijednosti kolesterola povezane s boljim ishodom moždanog udara, te da su više vrijednosti povezane sa manjom smrtnosti. Istraživanje je provedeno na 652 ispitanika, a ispitivanje razine kolesterola u serumu se provodilo unutar dvadeset i četiri sata od nastupa simptoma kod 79 % ispitanika, što u našem istraživanju nije bio slučaj jer smo u obzir uzimali sve ispitanike kojima je vađena krv unutar tri dana od prijema u bolnicu, a većini pacijenata je prilikom prijema u bolnicu već istekao period od dvadeset i četiri sata nakon simptoma. Neke studije ukazuju kako je razina kolesterola izvađena u ranom periodu nakon bolesti slična onoj u razdoblju prije bolesti, no druge pak studije više idu u prilog tome da se uobičajene razine kolesterola razlikuju od onih netom nakon moždanog udara (27)

Statistički značajno manje ispitanika ima vrijednosti ukupnog kolesterola, LDL kolesterola, HDL kolesterola i triglicerida iznad referentnog intervala u skupini s lošim ishodom, u odnosu na skupini s dobrim ishodom. Težinu kliničke slike procjenjivali smo na početku i na kraju hospitalizacije, te smo uočili kako su vrijednosti ukupnog kolesterola, LDL kolesterola, HDL kolesterola i triglicerida značajno niže u skupini ispitanika s težom kliničkom slikom koju smo procijenili na početku hospitalizacije. U skupini ispitanika kod kojih smo težinu kliničke slike procjenjivali na kraju hospitalizacije značajno su niže vrijednosti ukupnog kolesterola, triglicerida i LDL kolesterola kod ispitanika s težom kliničkom slikom u odnosu na one s

blagom i umjerenom kliničkom slikom. Istraživanje koje su proveli Si i suradnici ukazuje kako je povezanost između LDL kolesterola i bolesti snažnija kod infarkta miokarda nego kod IMU-a (28, 29). Vrijednosti LDL kolesterola povezane su sa određenim tipovima IMU-a (29). Razine HDL kolesterola pokazale su se protektivnima, odnosno više razine HDL kolesterola povezane su s manjim rizikom IMU-a, a u našem istraživanju niže vrijednosti su povezane s težom kliničkom slikom i lošijim ishodom (30). Studija koju su proveli Labreuche i suradnici ukazuje kako su razine triglicerida povezane s povećanim rizikom za nastanak IMU-a (29, 31).

Prilikom usporedbe lipidnog statusa prije i poslije pandemije bolesti COVID-19 nisu uočena značajna odstupanja vrijednosti lipidnog statusa. Značajno je manje ispitanika prije pandemije s vrijednostima HDL kolesterola i LDL kolesterola iznad referentnih vrijednosti u odnosu na one koji su primljeni za vrijeme pandemije. Rezultati našeg istraživanja mogu se usporediti s rezultatima meta analize koju su proveli Ojo i suradnici, u kojoj su uspoređivali lipidne statuse bolesnika s šećernom bolesti tipa dva prije pandemije i za vrijeme pandemije. Ojo i suradnici nisu pronašli značajnu razliku u vrijednostima LDL kolesterola, triglicerida i ukupnog kolesterola, no uočili su statistički značajno povećanje vrijednosti HDL kolesterola za vrijeme pandemije (32).

U našem istraživanju intravenska tromboliza primijenjena je u 24,6 % ispitanika, u meta analizi koju su proveli Mac Grory i suradnici na 14017 ispitanika, intravenska tromboliza primijenjena je u 12,5 % ispitanika. U istoj studiji uočili su kako je primjena intravenske trombolize povezana s boljim funkcionalnim ishodom nakon devedeset dana od primjene, unatoč prihvatljivom povećanju rizika od intracerebralnog krvarenja (33). Mehanička trombektomija također poboljšava funkcionalni ishod u usporedbi s farmakološkom terapijom (34).

Revaskularizacijska terapija koja uključuje intravensku trombolizu i mehaničku trombektomiju prema rezultatima dosadašnjih istraživanja je superiornija od ostalih terapija, zbog čega treba nastojati da se što bolje implementira u zdravstvene sustave. Jedan od glavnih ograničavajućih čimbenika je vrijeme od nastupa simptoma do prijema u bolnicu, što bi se moglo poboljšati kroz bolju educiranost pacijenata o značajnosti promptne reakcije kod nastupa simptoma moždanog udara (6, 8, 33, 34).

Iako je naša pretpostavka bila da će više razine LDL kolesterola biti povezane s lošim ishodom, u istraživanju smo dobili rezultate koji ukazuju da su niže vrijednosti LDL

kolesterola povezane s lošim ishodom. Ovakvi rezultati se mogu usporediti s istraživanjima u kojima je uočen paradoksalni protektivni učinak pretilosti u osoba starije životne dobi, dok je kod mlađih osoba pretilost bila rizični čimbenik (35). Niže vrijednosti HDL kolesterola u dosadašnjim istraživanjima povezane su s povećanim rizikom za razvoj IMU-a, tako su i u našem istraživanju niže razine bile povezane s lošijim ishodom, odnosno može se promatrati i obrnuto da su više razine HDL kolesterola bile povezane s boljim ishodom IMU-a (30). Potrebna su dodatna istraživanja koja bi preciznije odredila koje se vrijednosti LDL kolesterola mogu smatrati pokazateljima lošijeg ishoda, te koji su mehanizmi u podlozi rezultata našeg istraživanja.

## 7. ZAKLJUČCI

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Značajno su niže vrijednosti LDL kolesterola u skupini ispitanika s lošim ishodom ishemijskog moždanog udara
- Nije uočena razlika u lipidnom profilu ispitanika u odnosu na vrijeme prije i poslije koronavirus pandemije.
- Značajno su niže vrijednosti HDL kolesterola, ukupnog kolesterola i triglicerida u skupini ispitanika s lošim ishodom ishemijskog moždanog udara.
- Uočena je razlika u lipidnom profilu ispitanika u odnosu na učinjenu revaskularizaciju, ispitanici s učinjenom revaskularizacijskom terapijom imaju niže vrijednosti triglicerida, dok razlike u vrijednostima LDL kolesterola nisu značajne.
- Ispitanici s težom kliničkom slikom imaju značajno niže vrijednosti ukupnog kolesterola, LDL kolesterola, HDL kolesterola i triglicerida u odnosu na ispitanike s blagom i umjerenom kliničkom slikom.

## 8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Primarni cilj istraživanja je ispitati povezanost LDL kolesterola i ishod ishemijskog moždanog udara. Ostali ciljevi su ispitati postoji li razlika u lipidnom profilu ispitanika u ovisnosti o revaskularizacijskoj terapiji, u ovisnosti o pandemiji bolesti COVID-19, te u ovisnosti o ishodu i težini ishemijskog moždanog udara.

Nacrt studije: Presječno istraživanje s korištenjem povijesnih izvora

Ispitanici i metode: Ispitanici su svi bolesnici s akutnim ishemijskim moždanim udarom koji su hospitalizirani na Zavodu za cerebrovaskularne bolesti i intenzivnu neurologiju Kliničke bolnice „Sveti Duh“ u razdoblju od 1. 1. 2018. godine do 31. 12. 2021. godine. Podatci su prikupljeni iz povijesti bolesti: demografski podatci, arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, šećerna bolest, kardiomiopatija. Laboratorijski nalazi: ukupni kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol i trigliceridi.

Rezultati: Značajno su niže vrijednosti ukupnog kolesterola, LDL kolesterola, HDL kolesterola i triglicerida ( $P < 0,001$ ) u skupini ispitanika s lošim ishodom. Također su značajno niže vrijednosti ukupnog kolesterola, LDL kolesterola, triglicerida ( $P < 0,001$ ) i HDL kolesterola u skupini bolesnika s težom kliničkom slikom na prijemu. Statistički su značajno niže vrijednosti triglicerida u skupini u kojoj nije primijenjena revaskularizacijska terapija u odnosu na onu u kojoj je primijenjena.

Zaključak: Niže vrijednosti LDL kolesterola povezane su s lošim ishodom ishemijskog moždanog udara. Najčešći komorbiditeti u istraživanju su arterijska hipertenzija i hiperlipidemija. Niže vrijednosti svih promatranih stavki lipidnog profila povezane su s težom kliničkom slikom na prijemu. Uočeno je kako pandemija bolesti COVID-19 ne utječe na promjene lipidnog profila.

Ključne riječi: COVID-19 pandemija, ishemijski moždani udar, kolesterol, LDL kolesterol

## 9. SUMMARY

### Impact of LDL cholesterol on outcome of ischemic stroke

**Objectives:** The primary objective of the study is to examine the association between LDL cholesterol and the outcome of ischemic stroke. Other goals are to examine whether there is a difference in the lipid profile of the subjects depending on revascularization therapy, depending on the COVID-19 pandemic, and depending on the outcome and severity of the ischemic stroke.

**Study design:** cross-sectional study with the use of historical sources

**Participants and methods:** The participants are all patients with acute ischemic stroke who were hospitalized at the Sveti Duh University Hospital, Department of Neurology, Stroke and Intensive Care Unit in the period from January 1, 2018 to December 31, 2021. The data were collected from the medical history: demographic data, arterial hypertension, hyperlipidemia, diabetes, cardiomyopathy. **Laboratory findings:** total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol and triglycerides.

**Results:** Total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol and triglyceride values were significantly lower ( $P < 0,001$ ) in the group of subjects with a poor outcome. Also, the values of total cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides ( $P < 0,001$ ) and HDL cholesterol were significantly lower in the group of patients with more severe clinical features on the admission. The triglyceride values were statistically significantly lower in the group in which revascularization therapy was not performed compared to the one in which it was.

**Conclusion:** Lower LDL cholesterol values are associated with poor ischemic stroke outcomes. The most common comorbidities in the study are arterial hypertension and hyperlipidemia. Lower values of all observed components of the lipid profile are associated with a more severe clinical features on the admission. It was observed that the COVID-19 pandemic does not cause changes in the lipid profile.

**Key words:** cholesterol, COVID-19 pandemic, ischemic stroke, LDL cholesterol



## 10. LITERATURA

1. Brinar V, i sur. Neurologija za medicinare. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
2. Saini V, Guada L, Yavagal DR. Global Epidemiology of Stroke and Access to Acute Ischemic Stroke Interventions. *Neurology*. 2021;97(20 Suppl 2):S6–16.
3. Feske SK. Ischemic Stroke. *Am J Med*. 2021;134(12):1457–64.
4. Diener HC, Hankey GJ. Primary and Secondary Prevention of Ischemic Stroke and Cerebral Hemorrhage: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(15):1804–18.
5. Yew KS, Cheng EM. Diagnosis of acute stroke. *Am Fam Physician*. 2015;91(8):528–36.
6. Herpich F, Rincon F. Management of Acute Ischemic Stroke. *Crit Care Med*. 2020;48(11):1654–63.
7. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333(24):1581–7.
8. O'Connor RE, McGraw P, Edelsohn L. Thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: why the majority of patients remain ineligible for treatment. *Ann Emerg Med*. 1999;33(1):9–14.
9. Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, Tomsick T, Connors B, Barr J, i ostali. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34(8):e109-137.
10. Prabhakaran S, Ruff I, Bernstein RA. Acute stroke intervention: a systematic review. *JAMA*. 2015;313(14):1451–62.
11. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, i sur. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018;378(8):708–18.
12. Qureshi AI, Ezzeddine MA, Nasar A, Suri MFK, Kirmani JF, Hussein HM, i sur. Prevalence of elevated blood pressure in 563,704 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States. *Am J Emerg Med*. 2007;25(1):32–8.

13. Gąsecki D, Kwarciany M, Kowalczyk K, Narkiewicz K, Karaszewski B. Blood Pressure Management in Acute Ischemic Stroke. *Curr Hypertens Rep.* 2020;23(1):3.
14. Luo J, Yang H, Song BL. Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21(4):225–45.
15. Sirtori CR, Fumagalli R. LDL-cholesterol lowering or HDL-cholesterol raising for cardiovascular prevention. A lesson from cholesterol turnover studies and others. *Atherosclerosis.* 2006;186(1):1–11.
16. Holmes MV, Millwood IY, Kartsonaki C, Hill MR, Bennett DA, Boxall R, i sur. Lipids, Lipoproteins, and Metabolites and Risk of Myocardial Infarction and Stroke. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(6):620–32.
17. Jiang W, Hu JW, He XR, Jin WL, He XY. Statins: a repurposed drug to fight cancer. *J Exp Clin Cancer Res CR.* 2021;40(1):241.
18. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, i sur. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006;355(6):549–59.
19. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Béjot Y, i sur. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2020;382(1):9.
20. Manktelow BN, Potter JF. Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;2009(3):CD002091.
21. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, i sur. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 2010;376(9753):1670–81.
22. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Giroud M, Lee BC, i sur. Benefit of Targeting a LDL (Low-Density Lipoprotein) Cholesterol <70 mg/dL During 5 Years After Ischemic Stroke. *Stroke.* 2020;51(4):1231–9.
23. Tang Y, Hu L, Liu Y, Zhou B, Qin X, Ye J, i sur. Possible mechanisms of cholesterol elevation aggravating COVID-19. *Int J Med Sci.* 2021;18(15):3533–43.

24. Julius U, Schatz U, Tselmin S, Morawietz H. COVID-19 and Lipid Disorders. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab.* 2022;54(8):514–21.
25. Jacob MA, Ekker MS, Allach Y, Cai M, Aarnio K, Arauz A, i sur. Global Differences in Risk Factors, Etiology, and Outcome of Ischemic Stroke in Young Adults-A Worldwide Meta-analysis: The GOAL Initiative. *Neurology.* 2022;98(6):e573–88.
26. Drop B, Marek K, Marzena FN. Stroke epidemiology based on experience from Krasnik county in eastern Poland. *Ann Agric Environ Med AAEM.* 2020;27(3):448–55.
27. Olsen TS, Christensen RHB, Kammersgaard LP, Andersen KK. Higher total serum cholesterol levels are associated with less severe strokes and lower all-cause mortality: ten-year follow-up of ischemic strokes in the Copenhagen Stroke Study. *Stroke.* 2007;38(10):2646–51.
28. Valdes-Marquez E, Parish S, Clarke R, Stari T, Worrall BB, METASTROKE Consortium of the ISGC, i sur. Relative effects of LDL-C on ischemic stroke and coronary disease: A Mendelian randomization study. *Neurology.* 2019;92(11):e1176–87.
29. Hindy G, Engström G, Larsson SC, Traylor M, Markus HS, Melander O, i sur. Role of Blood Lipids in the Development of Ischemic Stroke and its Subtypes: A Mendelian Randomization Study. *Stroke.* 2018;49(4):820–7.
30. Sacco RL, Benson RT, Kargman DE, Boden-Albala B, Tuck C, Lin IF, i sur. High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke Study. *JAMA.* 2001;285(21):2729–35.
31. Labreuche J, Touboul PJ, Amarenco P. Plasma triglyceride levels and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review of the epidemiological studies. *Atherosclerosis.* 2009;203(2):331–45.
32. Ojo O, Wang XH, Ojo OO, Orjih E, Pavithran N, Adegboye ARA, i sur. The Effects of COVID-19 Lockdown on Glycaemic Control and Lipid Profile in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 19. 2022;19(3):1095.

33. Mac Grory B, Saldanha IJ, Mistry EA, Stretz C, Poli S, Sykora M, i sur. Thrombolytic therapy for wake-up stroke: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2021;28(6):2006–16.
34. Lambrinos A, Schaink AK, Dhalla I, Krings T, Casaubon LK, Sikich N, i sur. Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol.* 2016;43(4):455–60.
35. Towfighi A, Ovbiagele B. The impact of body mass index on mortality after stroke. *Stroke.* 2009;40(8):2704–8.

## 11. ŽIVOTOPIS

### OPĆI PODATCI

Ime i prezime: Šimun Rezo

Datum i mjesto rođenja: 6. ožujka 1999. , Osijek, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa: Ivana Gundulića 27, Antin, Republika Hrvatska

Telefon: +385 92 340 8791

e-adresa: numisozer15@gmail.com, srezoz@mefos.hr

### OBRAZOVANJE

2005. – 2013. Osnovna škola Tordinci, Tordinci

2013. – 2017. Tehnička škola i prirodoslovna gimnazija Ruđera Boškovića , Osijek

2017. – 2023. Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij medicine